

Talidomidi veri- ja syöpätaudeissa

Talidomidin sikiölle aiheuttamien vaikeiden epämuodostumien vuoksi lääke poistettiin käytöstä pitkäksi aikaa 1960-luvulta alkaen. Sillä on kuitenkin osoittautunut olevan useita edullisia, etenkin immunologisia ja antiangiogeenisiä vaikutuksia. Talidomidin virallinen käyttöaihe on nykyään myelooman hoidossa, mutta sitä on käytetty myös useissa sekä aikuisia että lapsia koskevilla kliinisissä tutkimuksissa syöpätautien alalla. Immunologisten vaikutustensa vuoksi sitä on käytetty mm. kroonisessa käänteishyljintäreaktiossa kantasolusiirron jälkeen. Talidomidista on kehitetty useita johdoksia, joiden avulla on toivottu saatavan haittavaikutukset vähäisemmiksi. Teratogeenisten vaikutustensa vuoksi talidomidia on annettava hyvin varovasti fertiilikäisille potilaille. Lääkkeen haittavaikutuskirjo on muutenkin melko laaja, minkä vuoksi käyttö vaatii erikoislääkärin tarkkaa seurantaa.

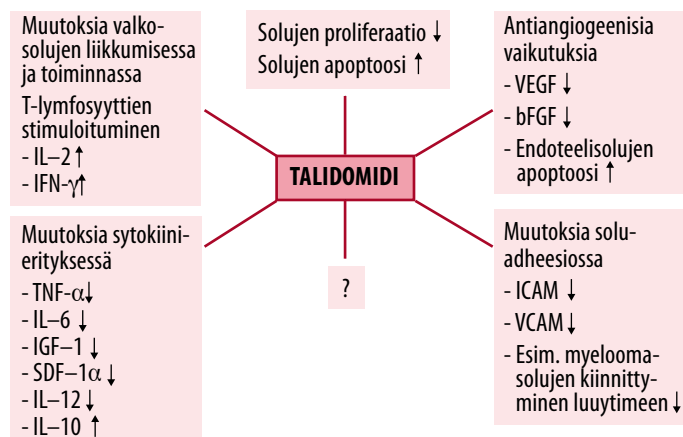
Talidomidi ($C_{13}H_{10}N_2O_4$) on syntetttinen glutamiinihapon johdos, joka tuotiin markkinoille uni- ja rauhoittavana lääkkeenä. Suomessa se tuli myyntiin vuonna 1959. Sitä pidettiin erityisen hyvänä raskaana oleville naisille, sillä se helpotti raskauspahoinvointia. Yhdysvaltain lääkeviranomaisen FDA ei hyväksynyt talidomidia sikäläisille markkinoille lääkkeen perifeeristä neuropatiaa aiheuttavien haittavaikutusten vuoksi. Vuonna 1961 havaittiin yhteys raskaana olevien naisten talidomidilääkityksen ja sikiön vaikeiden raaja-anomalioiden ja elinvaurioiden välillä. Arviolta 10 000 vastasyntyneelle oli aiheutunut epämuodostumia (Franks ym. 2004). Tämän katastrofin jälkeen tiukennettiin lääkkeiden myyntiluvan myöntämistä kaikkialla.

Viimeisten 15 vuoden aikana tieto talidomidista on lisääntynyt huomattavasti. Uusien havaittujen ominaisuuksiensa vuoksi sitä on tutkittu runsaasti erilaisissa potilasryhmissä kuten leprassa, Behçetin taudissa, allogeenisiin kantasolusiirtoihin liittyvissä käänteishyljintäreaktiossa sekä HIV-tautiin liittyvissä suun haavaumissa. Vuonna 1998 FDA myönsi talidomidille myyntiluvan erythema nodosum leprosumin hoitoon ja vuonna 2006 deksametasoniin yhdistettynä multippelissa myeloomassa. Huhtikuussa 2008 talidomidille myönnettiin uudelleen myyntilupa Euroopassa, käyttöaiheena on multippelin myelooman ensilinjan hoito yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa (Facon ym. 2007).

Vaikutusmekanismit

Talidomidin antiangiogeeniset vaikutukset havaitsi angiogeneesintutkimuksen uranuurtaja Judah Folkman työryhmineen vuonna 1994 (D'Amato ym. 1994), jolloin tämä lääke herätti syöpätutkijoiden mielenkiinnon. Sillä ajatellaan olevan sekä antiangiogeenisiä että muitakin kasvainta tuhoavia vaikutuksia. Antiangiogeeniset vaikutukset selittävät myös talidomidiin liittyvän teratogeenisuuden. Mekanismia ei tunneta tarkasti, mutta se liittyy todennäköisesti tunnetuimpaan angiogeeniseen tekijään endoteelikasvutekijään (vascular endothelial growth factor, VEGF). Talidomidi estää VEGF:n ja fibroblastikasvutekijän (bFGF) välittämää angiogeneesiä ja aiheuttaa uudissuonten endoteelisolujen apoptoosia (Rafiee ym. 2010). VEGF-polkuun liittyvää integriinigeenien vähentynyttä ilmentymistä on epäilty varsinaiseksi mekanismiksi (Stephens ym. 2000).

Talidomidin tiedetään muuttavan sytokiineritystä; mm. tuumorinekroositekijä al-



KUVA 1. Thalidomidin vaikutusmekanismit (Teo 2005, Wu ym. 2005). VEGF = endoteelikasvutekijä, bFGF = emäksinen fibroblastikasvutekijä, ICAM = intersellulaarinen adheesiomolekyyli, VCAM = vaskulaarinen adheesiomolekyyli, TNF = tuumorinekroositekijä, IGF = insuliininkaltainen kasvutekijä, SDF = tukisoluperäinen tekijä, IL = interleukiini, IFN = interferoni, ? = muut toistaiseksi tuntemattomat vaikutusmekanismit

fan (TNF- α) tuotto makrofageissa vähenee (KUVA 1). (Keller ym. 2009, Zidi ym. 2009). Lisäksi se aiheuttaa solujen adheesiomolekyylien muutoksia. Myös leukosyyttimigraatiossa ja lymfosyyttien liikkumisessa tapahtuu muutoksia. Kaikkia talidomidin vaikutusmekanismeja ei tunneta vielääkään perin pohjin. Eri enantiomeerien ja metaboliittien vaikutukset sekä annosten ja pitoisuuksien yhteydet ovat vielä osittain tuntemattomia (Eriksson ym. 2001). Thalidomidin eri enantiomeerit eli avaruusrakenteeltaan peilikuvan tavoin toisistaan poikkeavat molekyyli muodot vaikuttavat elimistössä eri lailla, mikä on johtanut talidomidin analogien tiiviiseen etsintään (KUVA 2) (Paravar ja Lee 2008).

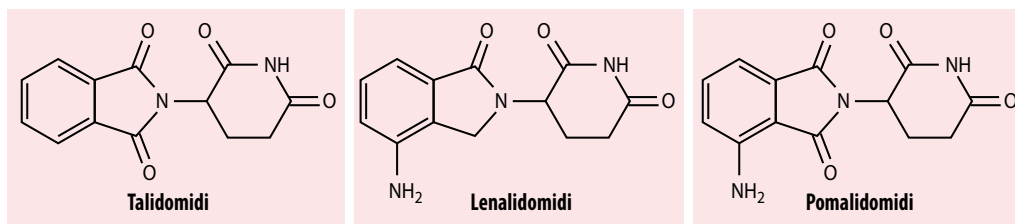
Talidomidi multippelin myelooman hoidossa

Multippelin myelooman osuus kaikista syöpädiagnooseista Suomessa on noin 1 %. Vuonna 2007 multippeli myelooma diagnosoitiin Suomessa 268 potilaalla. Potilaiden mediaani-ikä diagnoosivaiheessa oli noin 70 vuotta. Myelooman lääkehoito perustui aina vuoteen 1999 saakka melfalaanin (alkyloiva aine) ja prednisonin (glukokortikoidi) yhdistelmään. Aikaisemmin potilaiden mediaanielinaika diagnosista lukien oli parhaimmillaan 30–40

kuukautta. Liittämällä hoitoon autologiset kantasolusiirrot ja suurentamalla melfalaanin annosta mediaanielinaika saatiin 1980-luvulla pitenemään viiteen vuoteen (Kyle ja Rajkumar 2008).

Vuoden 1997 loppupuolella erään myeloomapotilaan vaimo otti yhteyttä professori Bart Barlogiehin ja pyysi miehelleen verisuonten uudiskasvua estävää hoitoa (R. Kyle, henkilökohtainen tiedonanto). Barlogie, joka kuuluu myeloomahoidon kansainvälisiin auktoriteetteihin, neuvotteli asiasta Judah Folkmannin kanssa ja Arkansasin yliopistossa päätettiin käynnistää viiden potilaan tutkimusohjelma ”compassionate use” -pohjalta selvittämään talidomidin tehoa. Kun ainakin yksi potilas saavutti erittäin hyvän hoitovasteen, aloitettiin Little Rockissa tutkimusohjelma, johon otettiin mukaan 84 runsaasti hoidettua potilasta, joiden tauti ei enää vastannut tavanomaisiin lääkkeisiin. Thalidomidiannos oli 200–800 mg/vrk. Vuoden kuluttua hoidon aloituksesta elossa olevien potilaiden osuus oli 58 % (Singhal ym. 1999). Tämä osuus oli merkittävästi suurempi kuin aikaisemmillä hoidoilla saavutetut, ja lisäksi etuna oli se, että potilaat saattoivat hoitaa itseään kotonaan suun kautta otettavalla lääkkeellä.

Huhtikuussa 2008 talidomidille myönnettiin myyntilupa Euroopassa käyttöaihee-



KUVA 2. Talidomidin ja sen johdosten kemialliset rakenteet.

na multippelin myelooman ensilinjan hoito yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Myyntilupa Euroopassa perustuu viiteen satunnaistettuun tutkimukseen, joissa on verrattu tavanomaista melfalaani-prednisonilääkitystä melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmään ensilinjan hoidossa. Tutkimuksista kolme on julkaistu ja kahdesta on käytävissä kokouslyhennelmät (Facon ym. 2007, Palumbo ym. 2008a, Hulin ym. 2009).

Kaikissa viidessä tutkimuksessa tapahtumaton aika tai aika taudin etenemiseen oli talidomidiryhmässä merkitsevästi pidempi kuin vertailuryhmässä. Kahdessa tutkimuksessa osoitettiin lisäksi merkitsevä elinaikaetu. Kolmessa muussa tutkimuksessa ei tullut esiin elinaikaetua kummassakaan ryhmässä.

Haittavaikutuksia esiintyi talidomidiryhmissä merkitsevästi enemmän. Vakavana ongelmana olivat tromboemboliset komplikaatiot, joita esiintyi yli 10 %:lla potilaista. Systemaattinen profylaksi enoksapariinilla tai asetyylisalisyylihapolla vähensi ongelmaa 3 %:iin (Palumbo ym. 2008c). Vakava haittavaikutus oli myös neuropatia. Sitä esiintyi lähes 10 %:lla potilaista. On epäselvää, minkä takia tutkimukset ovat antaneet elinaikojen osalta erilaisia tuloksia. Ilmeisesti on hyvin tärkeää mitoittaa talidomidin annos sellaiseksi, että potilas sen sietää. Ikä ei ole este talidomidin käytölle.

Talidomidi on ollut käytössä HYKS:n Meilahden sairaalassa uusiutuneen myelooman hoidossa vuodesta 2000 lähtien. Autologisella kantasolusiirrolla tuettua intensiivihoidoa edeltävänä hoitona käytössä ovat Suomessa talidomidin ja deksametasonin sekä bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmät. Jos intensiivihoido ei tule kysymykseen, ensisijaisia vaihto-

ehtoja ovat yhdistelmät talidomidi-melfalaani-prednisoni ja bortetsomibi-melfalaani-prednisoni (San Miguel ym. 2008). Intensiivihoidon ulkopuolelle jäävien potilaiden hoidosta on ilmestynyt kattava katsaus (Palumbo ym. 2009).

Talidomidin analogit

Talidomidi on yksi kuudesta FDA:n hyväksymästä antiangiogeenisestä lääkkeestä (talidomidi, lenalidomidi, bevasitsumabi, sunitinibi, sorafenibi, sirolimuusi) (Elice ym. 2008). Talidomidin moninaisten hyödyllisten vaikutusten ja toisaalta merkittävien haittavaikutusten vuoksi on molekyyliä muuttamalla pyritty löytämään uusia tehokkaampia ja vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä (KUVA 2). Lenalidomidille myönnettiin Euroopan unionissa myyntilupa kesäkuussa 2007. Lääkkeen käyttö on aiheellista sellaisilla potilailla, jotka ovat jo saaneet multippeliin myeloomaan jotakin muuta hoitoa. FDA on aiemmin myöntänyt myyntiluvan myelooman lisäksi 5q-tyyppisen myelodysplastisen syndrooman hoidossa.

Samoin kuin talidomidilla myös lenalidomidilla on suoria apoptoottisia ominaisuuksia sekä antiangiogeenisia ja immunomodulatorisia vaikutuksia. Lenalidomidi estää tuumori-nekroositekijä alfaa 2 000 kertaa tehokkaammin kuin talidomidi (Crane ja List 2005). Sen haittavaikutusprofiili on osittain erilainen kuin talidomidin. Syvien laskimotukosten riski on myös lenalidomidihoidossa (Palumbo ym. 2008b), minkä vuoksi olemme suositelleet potilaille tromboosiprofylaksiaa pienimolekyylisellä hepariinilla. Neuropatian osalta ero on selkeä: lenalidomidia voidaan antaa myös neuropatiasta kärsiville, joskin tilannetta on seur-

rattava. Toisaalta luuydinsuppressio on lenalidomidia käytettäessä selvästi merkittävämpi ongelma kuin talidomidihoidossa. Lääkkeen annos on sovittava luuytimen sietokyvyn mukaan. Granulosyyttikasvutekijälle ja jopa trombosyytisiirroille voi olla tarvetta. Talidomidin teratogeenisten vaikutuksien takia myöskään lenalidomidia ei saa käyttää raskausa olevien hoidossa ja raskauden ehkäisystä on huolehdittava.

Lenalidomidin myyntilupa multippelin myelooman hoitoon perustuu kahteen satunnaistettuun tutkimukseen, joissa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmä osoitettiin pelkkää deksametasonia tehokkaammaksi uusiutunutta myeloomaa hoidettaessa (Rajkumar ym. 2010). Lenalidomidia tutkitaan parhaillaan eri lääkeyhdistelmissä myös ensilinjan hoitona. Merkittävä alustava tulos on saatu yhdysvaltalaisesta tutkimuksesta, jossa vakioannos lenalidomidia (25 mg 21 vuorokauden ajan neljän viikon sykleissä) on yhdistetty tavanomaisiin neljän päivän deksametasonipulsseihin (40 mg/vrk) neljän päivän välein tai deksametasonia on käytetty vain kerran viikossa 40 mg (Rajkumar ym. 2010). Pienemmällä deksametasoniannoksella saavutetaan hoidon alkuvaiheessa elinaikaetu tavanomaisiin annoksiin verrattuna.

Uutta näyttöä lenalidomidin immunomodulatorisesta tehosta on saatu myös allogeenisen kantasolusiirron jälkeisen myelooman relapsin hoidossa. Vaste on saavutettu 87,5 %:lla potilaista (Minnema ym. 2009). Jos lenalidomidia on annettu yksinään muutama kuukausi allogeenisen kantasolusiirron tai luovuttajalta saatujen lymfosyyttien siirron jälkeen, saattaa hyvin nopeasti ilmaantua voimakas immuunivaste, joka toisaalta tuhoaa syöpäsoluja mutta toisaalta saattaa aiheuttaa akuutin käänteishyljintäreaktion.

Pomalidomidi on uusin, vielä vaiheen 2 tutkimuksissa oleva immunomoduloiva lääke. Seikin on rakenteeltaan hyvin lähellä talidomidia. Pomalidomidi on edellä kuvattujakin voimakkaampi immuunivasteen muuntaja. Pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä on saavutettu hyviä hoitovasteita myeloomassa (Lacy ym. 2009).

Käyttö lapsipotilailla

Kokemukset talidomidin käytöstä lasten hoidossa ovat edelleen melko vähäiset. Maailmalla lääke on käytössä lähinnä erilaisten tutkimusprojektien yhteydessä. Kantasolusiirron jälkeisessä kroonisessa käänteishyljinnässä sitä on käytetty jonkin verran (Rovelli ym. 1998), myös HUS:n lasten ja nuorten sairaalassa lasten veri- ja syöpätautien yksikössä sekä kantasolusiirtoyksikössä. Kroonisessa käänteishyljinnässä aloitusannoksena HUS:n lasten ja nuorten sairaalassa on ollut 3–6 mg/kg/vrk jaettuna 2–4 annokseen. Siedon mukaan annosta on suurennettu määrään 12 mg/kg/vrk asti. Enimmäisannoksena on pidetty 800 mg/vrk. Lääkityksen oikeaa aloitusajankohtaa, kestoa tai annoksia ei ole tutkimuksissa pystytty vielä ratkaisemaan.

Lasten ja nuorten sairaalassa on menossa lasten aivorungon alueen tuumoreiden antiangiogeenista hoitoa koskeva tutkimusprojekti (Angiocomb). Aivorungon alueen kasvaimet ovat lapsilla harvinaisia, Suomessa todetaan keskimäärin kuusi uutta tapausta vuodessa. Ennuste on erittäin huono. Lähes kaikki potilaat kuolevat vuoden kuluessa diagnoosista. Aivorungon alueen taudit ovat histologisesti glioomia, osa hyvänlaatuisia ja osa pahanlaatuisia. Ennusteen huonouden ratkaisee sijainti, jonka vuoksi näitä potilaita ei voida myöskään hoitaa leikkauksella. Minkäänlaisella lääke- tai sädehoidolla ei ole tähän mennessä saatu parantavaa vaikutusta.

Angiocomb-tutkimuksessa potilaille annetaan ensin kasvaimen paikallinen sädehoito, minkä on pitkään tiedetty auttavan palliatiivisesti noin 50 %:a potilaista. Sädehoitoon olemme liittäneet sädeherkiste topotekaanin (Sanghavi ym. 2003). Koska glioomat ovat hyvin suonittuneita kasvaimia, antiangiogeeninen hoito sopii niihin hyvin (Kieran 2005, Lopez-Aguilar ym. 2008). Sädehoidon jälkeen aletaan antaa lääkeyhdistelmää talidomidi, selekoksibi ja etoposidi, jotka kaikki ovat antiangiogeenisia (D'Amato ym. 1994, Drevs ym. 2004, Masferrer ym. 2000). Ainoana lääkkeenä käytetty talidomidi ei ole kiinteitä kasvaimia koskevissa tutkimuksissa tuottanut

hyvää hoitovastetta, minkä vuoksi tässäkin tutkimuksessa käytetään lääkeyhdistelmää.

Alustavat tulokset ovat olleet niin rohkaisevia, että keväällä 2008 pohjoismainen lastensyöpäjärjestö (Nopho) hyväksyi tämän Angiocomb-tutkimuksen yhteispohjoismaiseksi projektiksi. Mukana on potilaita kaikista Pohjoismaista. Alustavasti potilaiden elinaika näyttää hieman pidentyneen ja elämänlaatu selvästi parantuneen.

Tällainen antiangiogeeninen yhdistelmähoito saattaisi tehosta myös muihin vaikeisiin, hyvin suunnituneisiin lasten pahan- ja hyvänlaatuisiin kasvaimiin, mutta toistaiseksi julkaistut tulokset ovat olleet ristiriitaisia ja tutkimukset on tehty pienillä potilasmäärillä ja hyvin heterogeenisissa diagnoosiryhmissä (Kieran ym. 2005, Gilheeney ym. 2007, Turner ym. 2007). Talidomidilla on osoitettu olevan antiangiogeenista tehoa esimerkiksi lasten yleisimpään keskushermoston ulkopuolella sijaitsevaan kiinteään kasvaimen neuroblastoomaan. Erään tapausselostuksen mukaan neuroblastoomakasvain ja -etäpesäkkeet saatiin pienemmään selvästi talidomidilla kuudessa kuukaudessa (Gesundheit ym. 2007). Lasten hyvänlaatuisia kasvaimia, jotka saattaisivat olla hyvät talidomidihoidon kohde, ovat esimerkiksi aggressiivinen fibromatoosi (Biermann 2000) ja juveniili nasofaryngeaalinen angiofibrooma (Marshall ja Bradley 2006), jotka saattavat olla vaikeissa muodoissaan mahdollittomia leikata. Minkäänlaista lääkehoitoa ei näillekään potilaille ole ollut aikaisemmin tarjolla.

Talidomidin muut käyttöaiheet

Muita julkaistuja talidomidin käyttöaiheita ovat olleet lastenreuma, HIV-infektion aiheuttamat suuhaavaumat, Behçetin taudin (vaskuliitti, iho-, suoli- ja niveloireet) ihomaniifestaatiot, Crohnin tauti, systeemisen lupuksen eli punahukan ihomaniifestaatiot sekä sidekudostaudit, joissa ongelmana on ollut uusiminen heti lääkityksen lopetuksen jälkeen (Bessmertny ym. 2002). Potilasmäärät näissä käyttöaiheissa ovat olleet melko pienet. Lasten hoidossa käytetyt annokset ovat vaihdelleet kovasti, välillä 0,7–24 mg/kg/vrk

YDINASIAT

- ▶ Talidomidilla on etenkin immunologisia ja antiangiogeenisiä vaikutuksia.
- ▶ Talidomidin virallinen käyttöaihe on tätä nykyä myelooma.
- ▶ Talidomidia on käytetty myös monessa kliinisessä syöpätutkimuksessa antiangiogeenisten vaikutustensa vuoksi.
- ▶ Talidomidia ei saa käyttää, jos raskauden mahdollisuus on olemassa. Fertiili-ikäisiä potilaita hoidettaessa on huolehdittava raskauden ehkäisystä.
- ▶ Talidomidin käyttö vaatii erikoislääkärin tarkkaa seurantaa.

(Bessmertny ja Pham 2002, Kieran 2005). Verisuoniepämuodostumien hoidossa on käytetty talidomidia jonkin verran mutta Suomessa vain yksittäisillä potilailla (Bauditz ja Lochs 2007).

Haittavaikutukset

Talidomidin tunnetuin haittavaikutus on siköivauriot, jotka ilmenevät erityisesti fokomeliana eli lyhytraajaisuutena ("hyljeraajaisuus") ja elinvaurioina. Tämän vuoksi talidomidi ei sovi fertiili-ikäisille potilaille, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi. Haittavaikutuksista yleisin on väsymys, minkä vuoksi talidomidi suositellaan otettavaksi iltaisin. Muut tavallimmat talidomidin haittavaikutukset ovat neutropenia, tukostaipumus, ummetus, ihottuma, painonnousu, ortostaattinen hypotensio ja neurologiset haitat (**TAULUKKO**). Hankalin edellä mainituista on perifeerinen tai autonominen neuropatia, joka saattaa olla jopa parantumaton. Neurologisten haittavaikutusten riski lisääntyy etenkin suuremmilla kumulatiivisilla annoksilla. Nämä oireet saattavat myös puhjeta vasta talidomidihoidon päätyttyä. Sydänpulmia, kuten pulmonaalihypertensiota, ja kilpirauhasen vajaatoimintaa voi esiintyä. Tavallista suurempaa virusinfektioiden riskiä

TAULUKKO. Talidomidin yleisimmät haittavaikutukset (Wu ym. 2005).

Teratogeenisuus
 Väsymys
 Neutropenia
 Polyneuropatia
 Huimaus
 Painonnousu, lisääntynyt ruokahalu
 Kardiovaskulaariset vaikutukset
 syvä laskimotukos ja keuhkoembolia
 sydämen vajaatoiminta
 bradykardia
 ortostaattinen hypotensio
 pulmonaalihypertensio
 Ummetus
 Kilpirauhasen vajaatoiminta
 Ihottuma

on myös pelätty. Vaikeiden haittavaikutusten ilmaantuessa talidomidilääkitys on tauotettava tai ainakin annosta on pienennettävä (Palumbo ym. 2008b).

Erityiset varotoimet

Talidomidin poikkeuksellisen vakavien teratogeenisten haittavaikutuksien takia EMEA ja FIMEA edellyttävät aivan erityisen varomääräysten dokumentoitua noudattamista talidomidia määrättäessä. Kaikkein ankarimmat määräykset koskevat hedelmällisessä iässä olevia naispotilaita. Tällaisen naispotilaan tulee käyttää luotettavaa raskaudenehkäisymenettelmää tai pidättäytyä yhdynnästä. Ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti, ja se on uusittava neljän viikon välein. Lääkettä saa määrätä kerrallaan vain neljän viikon ajaksi, ja hoidon jatkamista varten on kirjoitettava uusi lääkemääräys. Lääkkeet on säilytettävä niin,

että ulkopuoliset eivät voi saada niitä haltuunsa, ja käyttämättä jääneet kapselit on palautettava apteekkiin. Myöskään talidomidia käyttävät miespotilaat eivät saa olla yhdynnässä ilman varmaa ehkäisymenettelmää, sillä talidomidia on todettu esiintyvän myös spermassa. Verenluovutus on luonnollisesti kielletty. Miehille ja hedelmällisen iän sivuuttaneille naisille lääkettä ei pitäisi yhdellä lääkemääräyksellä kirjoittaa pidemmäksi ajaksi kuin 12 viikoksi.

Lopuksi

Talidomidi on voimakkaasti vaikuttava aine, mikä nähtiin jo sen aiheuttamien sikiövaikutusten vakavuutena. Sen edulliset vaikutukset ovat etenkin antiangiogeenisia ja immunologisia. Haittana on melko laaja haittavaikutusprofiili, mikä edellyttää käytön tarkkaa erikoislääkäritasoista seurantaa. Haittavaikutusten vuoksi talidomidista on kehitetty useampia johdoksia, joiden avulla tehoa on pyritty lisäämään ja haittoja vähentämään. Nykyisin talidomidin käyttöaiheena on myelooman hoito, mutta lääkettä käytetään myös useassa kliinisessä syöväntutkimuksessa sekä aikuis- että lapsipotilailla. ■

SANNA-MARIA KIVIVUORI, LT, erikoislääkäri
 HYKS, lasten veri- ja syöpätautien sekä kantasolusiirtoyksikkö
 Lasten ja nuorten sairaala
 PL 281, 00029 HUS

PEKKA ANTTILA, LL, erikoislääkäri
 HYKS, medisiininen tulosityksikkö, Meilahden sairaala, hematologian klinikka

Kirjoittajien sidonnaisuudet artikkelin verkkoversiossa, www.duodecimlehti.fi

Summary

Thalidomide in oncological and hematological diseases

Thalidomide is a drug with bad reputation from the 1960's as it appeared to be teratogenic by causing foetal anomalies. However, in the beginning of 1990s it was shown very antiangiogenic. Its immunological effects were known already from earlier studies. Nowadays its use is accepted in myeloma therapy. It is also used in many study protocols, e.g. in pediatric patients with brainstem tumors. Thalidomide should be used very cautiously for fertile patients because of its teratogenicity. Other adverse effects are tiredness, obstipation, thrombosis, and polyneuropathy.

KIRJALLISUUTTA

- Bauditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: Antiangiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007;13:5979–84.
- Bessmerly O, Pham T. Thalidomide use in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:521–5.
- Biermann JS. Desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:262–6.
- Crane E, List A. Lenalidomide. An immunomodulatory drug. *Future Oncol* 2005;1:575–83.
- Drevs J, Fakler J, Eisele S, ym. Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004;24:1759–63.
- Elice F, Jacob J, Rickles FR, Falanga A, Rodeghiero F. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients. *Am J Hematol* 2008;83:862–70.
- Eriksson T, Bjorkman S, Högglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:365–76.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, ym. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06). A randomized trial. *Lancet* 2007;370:1209–18.
- Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004;363:1802–11.
- Gesundheit B, Moser A, Or R, Klement G. Successful antiangiogenic therapy for neuroblastoma with thalidomide. *J Clin Oncol* 2007;25:5321–4.
- Gilheaney SW, Lyden DC, Sgouros S, ym. A phase II trial of thalidomide and cyclophosphamide in patients with recurrent or refractory pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:261–5.
- Hulin C, Facon T, Rodon P, ym. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664–70.
- Keller M, Sollberger G, Beer HD. Thalidomide inhibits activation of caspase-1. *J Immunol* 2009;183:5593–9.
- Kieran MW. Anti-angiogenic therapy in pediatric neuro-oncology. *J Neurooncol* 2005;75:327–34.
- Kieran MW, Turner CD, Rubin JB, ym. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:573–81.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2962–72.
- Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, ym. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5008–14.
- Lopez-Aguilar E, Sepulveda-Vildosola AC, Betanzos-Cabrera Y, ym. Phase II study of metronomic chemotherapy with thalidomide, carboplatin-vincristine-fluvestatin in the treatment of brain stem tumors in children. *Arch Med Res* 2008;39:655–62.
- Marshall AH, Bradley PJ. Management dilemmas in the treatment and follow-up of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68:273–8.
- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, ym. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;60:1306–11.
- Minnema MC, van der Veer MS, Aarts T, Emmelot M, Mutis T, Lokhorst HM. Lenalidomide alone or in combination with dexamethasone is highly effective in patients with relapsed multiple myeloma following allogeneic stem cell transplantation and increases the frequency of CD4+Foxp3+ T cells. *Leukemia* 2009;23:605–7.
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, ym. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: Updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008(a);112:3107–14.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, ym. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008(b);111:3968–77.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, ym. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008(c);22:414–23.
- Palumbo A, Sezer O, Kyle R, ym. International myeloma working group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23:1716–30.
- Paravar T, Lee DJ. Thalidomide. Mechanisms of action. *Int Rev Immunol* 2008;27:111–35.
- Rafiee P, Stein DJ, Nelson VM, Otterson MF, Shaker R, Binion DG. Thalidomide inhibits inflammatory and angiogenic activation of human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:G167–76.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, ym. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
- Rovelli A, Arrigo C, Nesi F, ym. The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:577–81.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, ym. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–17.
- Sanghavi SN, Needle MN, Krailo MD, Geyer JR, Ater J, Mehta MP. A phase I study of topotecan as a radiosensitizer for brainstem glioma of childhood. First report of the children's cancer group-0952. *Neuro Oncol* 2003;5:8–13.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, ym. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–71.
- Stephens TD, Fillmore BJ. Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology* 2000;61:189–95.
- Teo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS J* 2005;7:E14–9.
- Turner CD, Chi S, Marcus KJ, ym. Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2007;82:95–101.
- Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005;153:254–73.
- Zidi I, Mestiri S, Bartegi A, Amor NB. TNF-alpha and its inhibitors in cancer. *Med Oncol, julkaistu verkossa* 11.3.2009.

SIDONNAISUDET

SANNA-MARIA KIVIVUORI: Ei sidonnaisuuksia

PEKKA ANTILA: Päättökijä Suomessa, EMEA:n vaatima lenalidomidin post marketing turvallisuustutkimus Suomessa (Celgene)

Yksittäisiä luentoja: Celgene, Jansen-Cilag, Roche

Symposiumin puheenjohtajuus: Celgene, Mundipharma

Osallistuminen kongressiin täydennyskoulutusajatuksella: Bayer, Bristol-Meyers-Squibb, Celgene, Janssen-Cilag, Mundipharma, Novartis, Roche