

Jättisolukasvaimen lääkettä eikä puukkoa?

Maija Tarkkanen ja Marjut Laukka

HUS Syöpätautien klinikka, HUS-Röntgen Syöpätautien klinikka

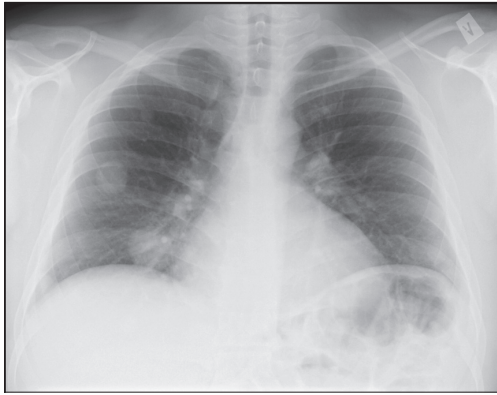
Giant cell tumor of bone is a rare osteolytic bone tumor typically affecting long bones. The primary treatment is surgical which can however lead to morbidity and functional impairment. Giant cell tumors can recur locally. Pulmonary metastases are rare. Here we report our limited experience with denosumab in the treatment of giant cell tumors. Included is also a practical approach for the treatment: The treatment should be considered preoperatively in operable giant cell tumors, if the operation would cause major morbidity and functional impairment. Denosumab treatment is also indicated in metastatic giant cell tumors if operative treatment is not possible.

Luun jättisolukasvain luokitellaan hyvänlaatuisiin luukasvaimiin mutta osteolyyttisenä, joskus aggressiivisena ja ajoin paikallisesti uusiutuvana se saattaa aiheuttaa potilaalle huomattavaakin morbiditeettia. Jättisolukasvain saattaa vaatia laajaakin kirurgiaa kuten nivelresektion tai amputaation. Jättisolukasvain voi myös kokonsa ja sijaintinsa johdosta olla radikaalikirurgian ulottumattomissa tai radikaalikirurgiasta aiheutuisi potilaalle hyvin suurta funktionaalista ja kosmeettista haittaa – näin on joskus esimerkiksi sakrumin tai kallonpohjan tuumorin kohdalla. Jättisolukasvaimen saattaa liittyä myös keuhkometastasointi, mutta tämä on hyvin harvinaista ja todetaan 2-6%:lla potilaista (1). Kyseessä on yleensä multipplei keuhkometastasointi, johon liittyy usein myös paikallinen uusiutuminen (1). Keuhkometastasointiin on kuollut 15-20% potilaista (1). Aiemmin käytetyt lääkähoidot eli mm. sytostaattihoidot, toledronihappo ja interferoni ovat olleet heikkotehoisia. Paras hoitomuoto on tähän asti ollut keuhkometastaasien operatiivinen poisto. Tämä saattaa olla haasteellista tilanteessa, jossa todetaan multipplei keuhkometastasointi.

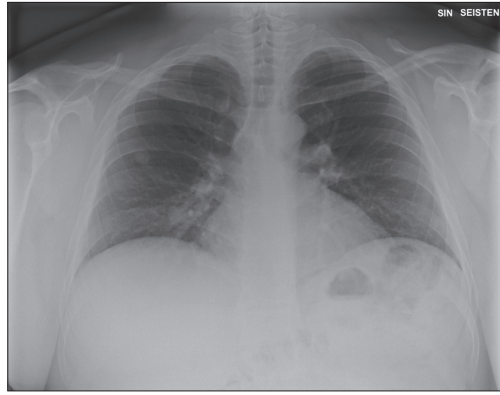
RANK ligandia estävä denosumabi jättisolukasvaimen hoitona

Jättisolukasvaimessa stroomasolukko erittää RANK ligandia, joka aktivoi RANK-reseptoria ilmentäviä oste-

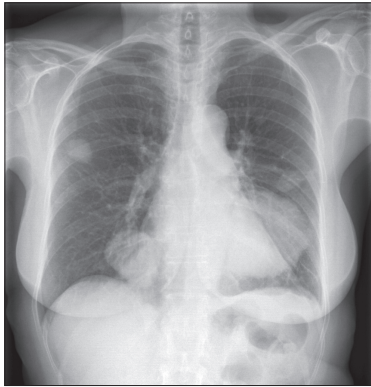
oklastin kaltaisia jättisoluja. Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine RANK ligandia vastaan. Denosumabi kehitettiin alunperin osteoporoosin hoitoon ja luustoon levinneiden kiinteiden kasvainten luustotapahtumien estoon. Nämä ovat myös lääkkeen viralliset käyttöaiheet, joissa annostus on erilainen käyttöaiheen mukaan. Jättisolukasvainten osalta kirjallisuus on vielä rajallista: yhden artikkelin (2) lisäksi on esitetty kaksi kokousjulkaisua (3, 4). Faasi II tutkimuksessa hoidettiin 37 potilasta, joilla oli paikallisesti uusiutunut jättisolukasvain, jättisolukasvain, jota ei voitu resektoida ainakaan ilman merkittävää toiminnallista huonontumista tai jättisolukasvaimen keuhkometastasointi (2). Potilaat olivat vähintään 18 vuoden ikäisiä. Hoito toteutettiin kerran kuussa annettavina 120 mg denosumabi-pistoksia ihon alle. Ensimmäisen hoitokuukauden aikana denosumabi 120 mg annettiin myös päivänä 8 ja 15. Potilaiden tuli samanaikaisesti saada päivittäin kalsiumia 500 mg ja D-vitamiinia 400 IU. Kaksikymmentä potilasta voitiin arvioida histologisen vasteen osalta ja kaikilla todettiin hyvä histologinen vaste eli jättisolujen yli 90% eliminoituminen kasvainkudoksesta. Viisitoista potilasta arvioitiin radiologisesti ja näistä kymmenellä ei todettu taudin etenemistä. Osalla potilaista vaste näkyi PET-TT-tutkimuksessa FDG-kertymän intensiteetin alenemisena. Kolmekymmentäyksi potilasta voitiin



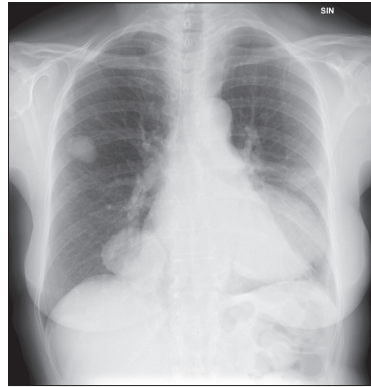
Kuvat 1a-b: 1a) Keuhkoihin metastasoitunutta jättisolukasvainta sairastavan potilaan thoraxröntgenin toukokuussa 2010 ennen denosumabi-hoidon käynnistystä.



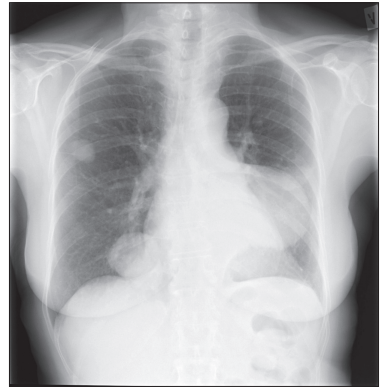
1b) Saman potilaan thoraxröntgenin kesäkuussa 2011 vuoden mittaisen denosumabi-hoidon jälkeen kertoo hyvästä vasteesta.



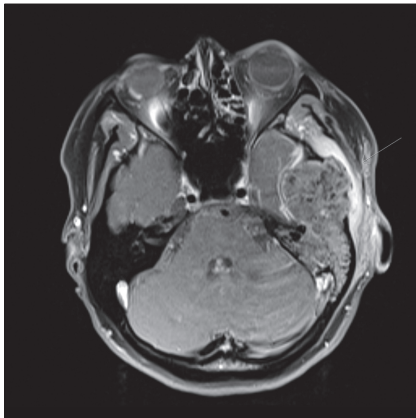
Kuvat 2a-c: 2a) Yskän vuoksi otettu thoraxröntgenin tammikuussa 2010, jolloin paikallisesti uusiutuneen alaraajan jättisolukasvaimen vuoksi tehdystä reisiamputaatiosta oli kulunut 17 vuotta.



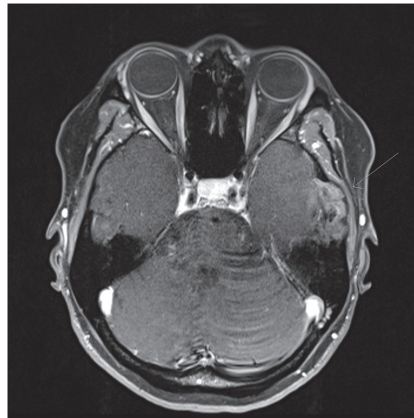
2b) Saman potilaan keuhkokuvaus toukokuussa 2010 kertoo etäpesäkkeiden hitaasta kasvusta ennen denosumabi-hoidon aloitusta.



2c) Keuhkokuvaus toukokuussa 2011 vuoden mittaisen denosumabi-hoidon jälkeen näyttää keuhkometastaasien kasvun pysähtymisen ja hienoisien pienentymisen pesäkkeissä.



Kuvat 3a-b: 3a) MRI-kuvaus kallonpohjan jättisolukasvaimesta diagnoosihetkellä huhtikuussa 2011.



3b) MRI-kuvaus kallonpohjan jättisolukasvaimesta elokuussa 2011 näyttää hyvän hoitovasteen.

arvioida kliinisen hyödyn osalta ja heistä 26 sai kliinisen hyödyn: kyseessä oli kivun vähentyminen tai funktionaalinen parantuminen. Hoito oli hyvin siedettyä. Kuluneena kesänä ASCO-kokouksessa raportoitiin toisen faasi II tutkimuksen alustavat tulokset (3, 4). Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla jättisolukasvain ei ollut kirurgialla hallittavissa (kohortti 1, 109 potilasta) tai joilla jättisolukasvain oli leikattavissa mutta leikkauksesta olisi aiheutunut huomattavaa morbiditeettia (kohortti 2, 49 potilasta). Potilaat olivat joko aikuisia tai vähintään 12 vuoden ikäisiä, joilla luuston kasvun piti olla päättynyt ja painon olla vähintään 45 kiloa. Vain yhdellä potilaalla todettiin taudin eteneminen denosumabi-hoidon aikana. Muilla hoito johti joko täydelliseen tai osittaiseen hoitovasteeseen tai stabiiliin tautitilanteeseen. Kohortin 2 potilaista 23 potilaalla oli kirurginen toimenpide päätettynä ennen denosumabi-hoidon aloitusta. Vuoden kuluttua 22 potilasta ei oltu leikattu lainkaan. Kahdeksan potilasta kohortista 2 oli leikattu vuoden sisällä denosumabi-hoidon aloituksesta mutta heistä viidellä kirurginen toimenpide oli säästävämpi kuin aiemmin suunniteltu (4). Sivuvaikutuksina raportoitiin uupumusta (15%), selkäsärkyä (13%), päänsärkyä (13%), raajakipua (13%), nivelkipua (11%) ja pahoinvointia (11%). Hypokalsemia raportoitiin 4%:lla ja leukaluun osteonekroosi 2%:lla potilaista. Sivuvaikutukset johtivat hoidon keskeytykseen 4%:lla potilaista. Molemmissa kohorteissa valtaosa potilaista sai kliinisesti merkittävän vähenemän kipuun denosumabi-hoidolla (3).

Omat kokemukset

HUS Syöpätautien klinikalla denosumabi-hoito otettiin käyttöön kesäkuussa 2010. Tähän mennessä kertynyt kokemus on rajallista hoidettuja potilaita ollessa neljä. Kahdella potilaista on kyseessä ollut jättisolukasvaimen keuhkometastaasien hoito. Yhdellä potilaalla on hoitoidikaationa ollut kallonpohjan jättisolukasvaimen preoperatiivinen hoito. Neljännellä potilaalla denosumabi-hoidon indikaationa on ollut paikallisesti alaraajassa residivoinut jättisolukasvain, jonka kirurginen hoito vaatisi laajan resektion nivel mukaan lukien ja endoproteesin. Tätä kirjoitettaessa kolmen potilaan kohdalla vaste on arvioitavissa ja kaikilla vaste on alkuun ollut suotuista – yhdellä potilaalla lääkehoidon vaste menetettiin lääkehoidon jatkuessa. Hoito on ollut hyvin siedettyä eikä hankalia sivuvaikutuksia ole havaittu.

Miten käytännössä?

Jättisolukasvaimen hoitoarvio tehdään usein moniammatillisessa hoitokokouksessa. Denosumabi-hoidon indikaatiot ovat paikallinen jättisolukasvain, joka ei ole radikaalisti leikattavissa tai jonka radikaalileikkauksista aiheuttaa huomattavaa morbiditeettia ja toiminnallista vajavuutta. Toisena käyttöaiheena on keuhkoihin metastasoitunut jättisolukasvain. Toki thorax-kirurgin konsultaatio ja keuhkometastaasien operaatiomahdollisuudet tulisi ensin selvittää. Hoito voidaan toteuttaa potilaan kotipaikkakunnan suhteen lähimmässä onkologian yksikössä. Mikäli potilas on alle 18-vuotias, hoitoarvio tulee tehdä lasten hematologian ja onkologian erikoislääkärin toimesta.

Kirjallisuus

1. Cheng J, Johnston J. Giant cell tumor of bone: prognosis and treatment of pulmonary metastases. Clin Orthop. 1997;338:205-214.
2. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay J-Y, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncology. 2010;11(3):275-280.
3. Cleeland C, Staddon A, Schuetz S, Powell A, Lopez Pousa A, Cioffi A, et al. Effects of denosumab on pain reduction in giant cell tumor of bone (GCTB): Interim phase 2 study results. J Clin Oncol. 2011;29(suppl; abstr 10037).
4. Blay JY, Chawla S, Martin Broto J, Choy E, Dominkus M, Engellau J, et al. Denosumab safety and efficacy in giant cell tumor of bone (GCTB): Interim results from a phase 2 study. J Clin Oncol. 2011;29(suppl; abstr 10034).