

Kasvainten kemoterapia

Pahanlaatuisten kasvainten hoito on paikallista (kuten leikkaus ja sädehoito) tai systeemistä hoitoa kemoterapia-aineiden, hormonien, hormoni antagonistien tai immuunivasteen muuntajien avulla. Tässä kappaleessa käsitellään varsinaisia kasvainten kemoterapia-aineita, solunsalpaajia eli sytostaatteja. Niiden ryhmittely on esitetty taulukossa 61-1. Kasvainten ja mikrobien kemoterapian ero johtuu vaikutuskohteen keskeisestä erosta: Mikrobi on isäntäelimistölle vieras ja poikkeaa rakenteeltaan isäntäsolukosta monin tavoin. Siksi se käynnistää isäntäorganismien puolustautumismekanismit, ja sen rakenteessa on myös useita soveliaita vaikutuskohtia kemoterapia-aineille. Syöpäsolu sen sijaan on elimistön omaa solukkoa, joka eroaa terveistä soluista lähinnä lisääntymisen ja erilaistumisen sekä solu-kuoleman säätelyn suhteen. Siksi sen hävittäminen muita solukkoja vaurioittamatta on vaikeampaa.

- *kasvainten kemoterapia*

Taulukko 61-1. Syövän kemoterapiassa käytettävät solunsalpaajat.

ANTIMETABOLIITIT	PODOFYLLLOTOKSIINI-JOHDOKSET	ALKYLOIVAT AINEET
Puriinianalogit	Etoposidi	Syklofosfamidi
Merkaptopuriini	Teniposidi	Ifosfamidi
Atsatiopriini		Kloorimetiini
Tioguanini	TOPOISOMERAASI I:N ESTÄJÄT	Klorambusiili
Fludarabiini	Topotekaani	Melfalaani
Kladribiini	Irinotekaani	Busulfanaani
Pyrimidiinianalogit		Tiotepa
Fluorourasiili	ENTSYYMIT	Karmustiini
Karmofuuri	Asparaginaasi	Lomustiini
Sytarabiini		Streptotsotosiini
Gemsitabiini	ANTIBIOOTIT	EI-KLASSISET ALKYLOIVAT AINEET
Foolihappoanalogit	Antrasykliinit	Dakarbatsiini
Metotreksaatti	Doksorubisiini	Prokarbatsiini
Raltitrekseidi	Epirubisiini	Temtosolomidi
Muut	Daunorubisiini	
Hydroksiurea	Idarubisiini	PLATINAJOHDOKSET
MITOOSIN ESTÄJÄT	Muut antibiootit	Sisplatiini
Vinka-alkaloidit	Bleomysiini	Karboplatiini
Vinblastiini	Daktinomysiini	
Vindesiini	Mitomysiini	
Vinkristiini	MUUT VÄLISIDOKSIA MUODOSTAVAT AINEET	
Vinorelbiini	Mitoksantroni	
Taksoidit	Amsakriini	
Paklitakseli		
Dosetakseli		
Muut		
Estramustiini		

Solujen jakautumiskierto

- *G₁-vaihe* Jakautuvan solun elämä voidaan jakaa neljään vaiheeseen. G₁-vaiheessa (G tulee englanninkielisestä sanasta gap; silloin ei tapahdu DNA:n synteesiä) solu tuottaa RNA:ta ja proteiineja ja valmistautuu DNA:n synteesiin. Jotta jakautumisprosessi etenisi, solu tarvitsee tässä vaiheessa solunsisäisiä ja ulkoisia kasvusignaaleja. S-vaiheessa eli synteesivaiheessa DNA-molekyylit ja kromosomit kahdentuvat ja G₂-vaiheessa solu valmistautuu mitooseen. Mitosisissa eli M-vaiheessa kahdentuneet kromosomiparit irtoavat toisistaan, sukkularihmasto vetää tulevien tytärsolujen kromosomit erilleen ja solu jakautuu. Tytärsolut siirtyvät joko uuteen G₁-vaiheeseen tai jäävät jakautumisen suhteen lepotilaan eli G₀-vaiheeseen. Mitosi kestää yleensä 30–60 minuuttia, S-vaihe 6–30 tuntia ja G₂-vaihe 2–8 tuntia. G₁-vaiheen pituus on hyvin vaihteleva. Solun etenemistä jakautumiskierrossa säätelevät sykliiniproteiinit, sykliineistä riippuvaiset kinaasit ja näitä säätelevät proteiinit. Viallinen solu ei etene jakautumiskierrossa, vaan fysiologinen ohjelmoitunut solukuolema eli apoptoosi käynnistyy, endonukleasit pilkkovat DNA:n, solu kuolee ja fago-sytoituu.
- *S-vaihe*
- *G₂-vaihe*
- *mitoosi*
- *G₀-vaihe*
- *apoptoosi*

DNA, RNA ja proteiinisynteesi

- *deoksiriboosi*
 - *adeniini*
 - *guaniini*
 - *sytyosiini*
 - *tyymiini*
 - *urasiili*
- Deoksiribonukleiinihappo, DNA, on periytyvän ja solun rakennetta ja toimintoja ohjaavan tiedon, geenien, perusrakenne. Solunsalpaajien vaikutusta ei voi ymmärtää ymmärtämättä DNA:n rakennetta ja fysiologiaa. DNA muodostuu kahdesta toistensa ympärille kaksoiskierteeksi järjestäytyneestä ketjusta, jossa fosfaatti ja sokeriosa, deoksiriboosi, vuorottelevat. Deoksiriboosiin kiinnittyy puriini- tai pyrimidiinimäs. Puriinimäksiä ovat adeniini ja guaniini ja pyrimidiinimäksiä sytyosiini ja tyymiini. Ketjun emäkset sitoutuvat vetysidoksin toisen ketjun emäksiin siten, että adeniini ja tyymiini ja toisaalta sytyosiini ja guaniini muodostavat emäsparin.
- Ennen solun jakautumista identtiseksi tytärsoluiksi geneettisen materiaalin on kahdennuttava. Tällöin DNA:n kaksoiskierre aukeaa ja kummankin DNA-ketjun viereen syntetisoituu uusi emäsjärjestykseltään vastaava eli komplementaarinen DNA-ketju.
- Proteiinisynteesissä geenin kohdalta avautuneen DNA-ketjun viereen syntetisoituu komplementaarinen lähetti-RNA-ketju, joka siirtyy sytoplasmaan. Aminohapot kytkeytyvät polypeptidiketjuiksi ribosomeissa siirtäjä-RNA:n avulla lähetti-RNA:n määräämässä järjestyksessä. RNA:ssa puriinimäksiä ovat adeniini ja guaniini ja pyrimidiinimäksiä sytyosiini ja urasiili.

Solunsalpaajien vaikutuskohteita

- *faasispesifiset solunsalpaajat*
- Useimpien solunsalpaajien vaikutus syöpäsoluihin on jakautumista estävä, antiproliferatiivinen. Vain harvat solunsalpaajat vaikuttavat tehokkaasti jakautumisen lepovaiheessa oleviin soluihin. Monet solunsalpaajat (kuten antimetaboliitit, vinka-alkaloidit ja taksoidit) estävät tiettyjä biokemiallisia reaktioita, ja siksi ne tuhoavat selektiivisesti esimerkiksi S-vaiheessa tai mitosisissa olevia soluja. Nämä solunsalpaajat ovat faasispesifisiä. Toiset solunsalpaajat vaikuttavat

61. Kasvainten kemoterapiaa

jakautumiskierron eri vaiheissa, ja niitä kutsutaan ei-faasispesifiksi (taulukko 61-2).

Solunsalpaajat voivat vaikuttaa moniin kasvainsolun rakenteisiin ja toimintoihin. Tavallisia vaikutuskohtia ovat DNA, RNA, topoisomeraasit ja muut entsyymit tai proteiinit sekä kalvorakenteet (tietoruutu L61).

Useimmat antimetaboliitit ovat normaalien nukleinihappometaboliittien rakenteellisia analogeja, ja ne vaikuttavat näiden synteesiin ja muuhun aineenvaihduntaan. Topoisomeraasit ovat tuman entsyymejä, jotka kontrolloivat ja järjestävät DNA:ta, kun sen koodia luetaan DNA:n ja RNA:n synteesin aikana, kun kromosomit kondensoituvat ennen mitoosia, kun vastinkromosomit erkanevat mitoosin aikana ja kun kromosomit uudelleen avautuvat. Liiallinen kiertyminen ja solmuuntuminen estyvät, kun topoisomeraasi muodostaa väliaikaisen kovalentin sidoksen DNA:n kanssa, katkaisee DNA-rihman, siirtää katkaistut päät toisen rihman ohi ja kytkee päät uudelleen toisiinsa. Topoisomeraasi II katkaisee molemmat DNA-säikeet, topoisomeraasi I vain toisen. Topoisomeraaseihin vaikuttavat solunsalpaajat eivät estä entsyymiä katkaisemasta DNA:ta, mutta ne estävät DNA:n päiden liittämisen uudelleen yhteen.

Mitoosia estävien solunsalpaajien vaikutus kohdistuu sukkularihmaston, jonka tehtävänä on vetää kahdentuneet vastinkromosomit erilleen ennen solun jakautumista. Mikrotubulukset ovat sukkularihmaston keskeinen rakenneosia, ja ne puolestaan rakentuvat polymeeroitumalla alfa- ja beeta-tubuliineista ja ns. MAP-proteiineista. Mikrotubulukset ovat dynaamisessa tasapainossa vapaan tubuliinin kanssa, ja ne rakentuvat ja purkautuvat erilaisten biokemiallisten signaalien säätelyinä. Vinka-alkaloidit ja estramustiini sitoutuvat tubuliiniin ja estävät sen polymeeroitumista sukkularihmastoksi. Taksoidit puolestaan estävät mikrotubulusten normaalia purkautumista ja lisäävät niiden polymeeroitumista. Vaikutus kohdistuu G₂-vaiheen loppuun tai mitoosiin. Mitoosin häiriintyminen aiheuttaa näille lääkkeille herkkien solujen tuhoutumisen. Myös muut solujen toiminnat, kuten solun muodon ylläpito, solun liike ja solunsisäinen kuljetus, tarvitsevat mikrotubuluksia. Jotkut tämän lääkeryhmän haittoista ovat peräisin näihin kohdistuvista vaikutuksista.

Monet DNA:han kiinnittyvät solunsalpaajat, esimerkiksi alkyloivat aineet, kasvainantibiootit ja platinajohdokset, aiheuttavat DNA-säikeiden katkoksia.

Useimpien solunsalpaajien sytotoksinen vaikutus välittyy viime kädessä apoptoosin (ohjelmoitunut solukuolema) kautta, joka käynnistyy solunsalpaajan aiheuttaman häiriön tai vaurion takia.

Monilla sytostaateilla on useita farmakologisia vaikutuksia, eikä aina tarkoin tiedetä, mikä niistä on terapeuttisen tehon kannalta tärkein. Monille solunsalpaajille on ominaista jyrkkä annos-vaikutuskuvaaja herkissä kasvaimissa, pieni terapeuttinen indeksi ja tehokkaina annoksina annettuina runsaat sivuvaikutukset.

- *ei-faasispesifiset solunsalpaajat*

- *rakenneanalogit*

- *topoisomeraasit*

- *mitoosi*

Taulukko 61-2. Solunsalpaajien faasispesifisyys.

Faasispesifiset sytostaatit

S-faasi

Antimetaboliitit valtaosin

G₂-faasi

Etoposidi, teniposidi

Mitoosifaasi

Vinka-alkaloidit, estramustiini, taksoidit

Non-faasispesifiset sytostaatit

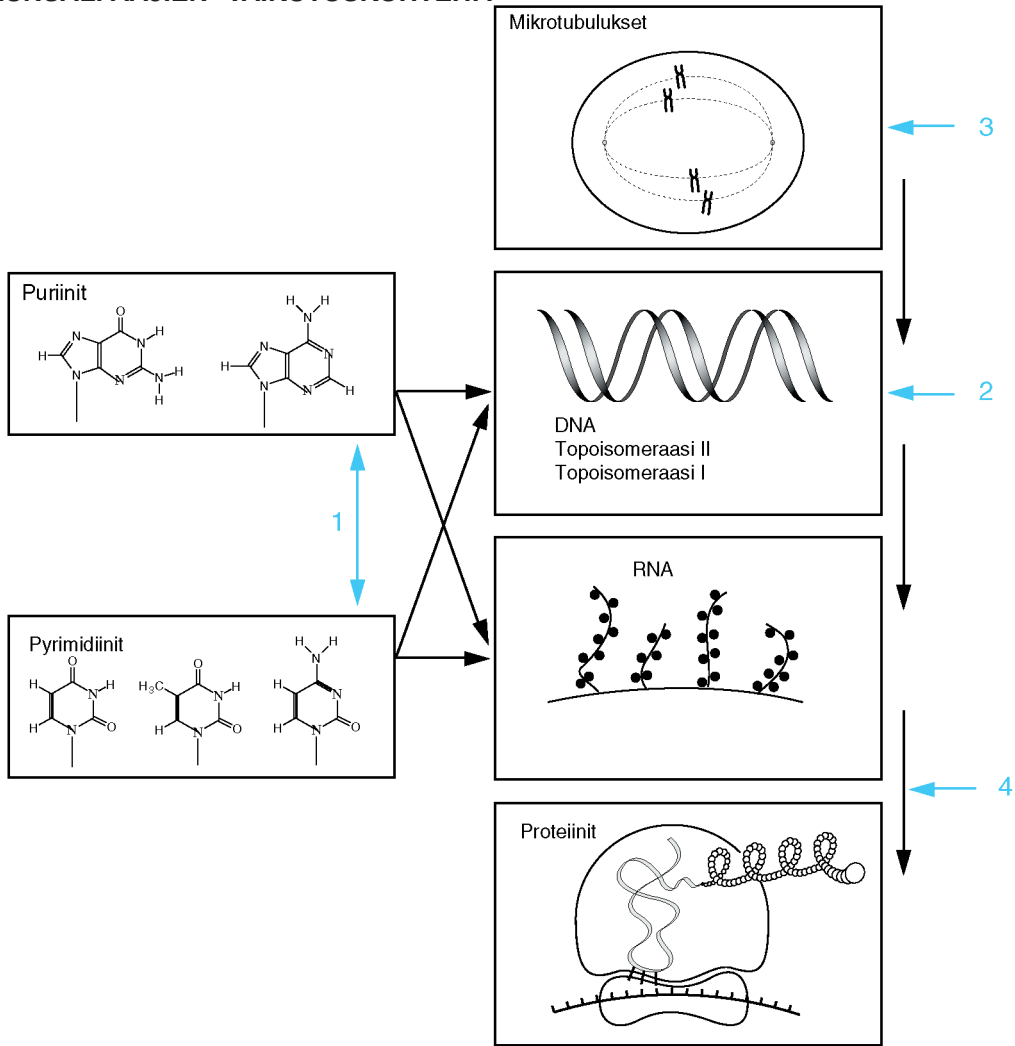
Alkyloivat aineet, antibiootit, platinajohdokset

- *DNA:n katkokset*

- *apoptoosi*

TIETORUUTU L61

SOLUNSALPAAJIEN VAIKUTUSKOhteITA



1) Antimetaboliitit estävät puriinien ja pyrimidiinien synteesiä ja niiden käyttöä DNA:n ja RNA:n synteesissä.

2) Monet solunsalpaajat vaurioittavat DNA:ta tai estävät sen toimintaa: alkyloivat aineet, antibiootit, platinajohdokset, podofylliinijohdokset, topoisomeraasi I:n estäjät. DNA:n virheet ja vauriot nopeuttavat apoptoosia ja solun tuhoutumista.

3) Vinka-alkaloidit ja estramustiini estävät mi-

toosissa tarvittavien mikrotubuluksien rakentumista ja taksoidit mikrotubulusten purkautumista. Seurauksena on mitoosin estyminen ja apoptoosi.

4) Asparaginaasi deaminoi asparagiinia ja estää proteiinisynteesiä, koska asparagiini on eräille kasvainsoluille ja niiden proteiinisynteesille välttämätön aminohappo.

Erkki Elonen

Haittavaikutusten riski

Solunsalpaajat vaikuttavat sellaisiin solujen rakenteisiin tai toimintoihin, jotka ovat yhteisiä sekä pahanlaatuisille että terveille soluille. Herkkyys sytotoksisille vaikutuksille kuitenkin vaihtelee. Nopeasti jakautuvat luuytimen verta muodostavat solut, limakalvojen solut, hiuksia muodostavien karvatuppien solut sekä sikiö ovat herkkiä antiproliferatiiviselle vaikutukselle. Neutropenia, trombosytopenia, suun limakalvon vauriot, ripuli ja hiustenlähtö ovat tavallisia haittavaikutuksia. Monet solunsalpaajat ovat myös teratogeenisiä. Hoitoihin liittyvää pahoinvointia voidaan usein estää tehokkaasti nykyaikaisilla antiemeeteillä. Eri solunsalpaajilla on lisäksi eri elimiin spesifisesti kohdistuvia sivuvaikutuksia. Solunsalpaajista saatavan hyödyn ja niiden aiheuttamien haittojen suhde vaihtelee suuresti taudeittain ja potilaittain, ja sen arviointi on solunsalpaajien käyttötaidon olennainen osa.

- *nopeasti jakautuvat solut*
- *sikiö*

Yhdistelmähoito, liitännäishoito

Harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta solunsalpaajia käytetään usean lääkkeen yhdistelmähoitoina. Antamalla eri solunsalpaajia samanaikaisesti tai sopivasti ajoittaen pyritään tavoittamaan eri jakautumisvaiheessa olevat syöpäsolut niiden lääkevaikutukselle herkässä vaiheessa sekä vähentämään lääkeresistenssin kehittymisen vaaraa ja tiettyihin elimiin kohdistuvia haittoja. Taulukossa 61-3 on esitetty eräitä tavanomaisia yhdistelmähoitoja.

Solunsalpaajahoito yhdistetään usein syövän paikallisiin hoitotapoihin, kirurgiaan ja sädehoitoon. Kemoterapiaa annetaan ns. adjuvantti- eli liitännäishoitona, kun leikkauksessa tai sädehoidolla on poistettu kaikki näkyvä kasvainkudos mutta taudissa tiedetään suurella osalla potilaista olevan mikroskooppisia etäpesäkkeitä.

Vaste solunsalpaajahoitoon

Joissakin syöpätaudeissa voidaan kemoterapialla saavuttaa pysyvä täydellinen paraneminen vaihtelevalla osalla potilaista. Tällaisia tau-

Taulukko 61-3. Esimerkkejä solunsalpaajayhdistelmistä.

Sairaus	Hoito
Akuutti myeloinen leukemia	Idarubisiini, sytarabiini, tioguaaniini
Non-Hodgkin-lymfooma	Syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni
Myelooma	Vinkristiini, doksorubisiini, deksametasoni
Keuhkojen pienisolusyöpä	Syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini
Rintasyöpä	Syklofosfamidi, doksorubisiini, fluorourasiili
Munasarjasyöpä	Sisplatiini tai karboplatiini, paklitakseli
Kivessyöpä	Sisplatiini, etoposidi, bleomysiini

teja ovat mm. Hodgkinin tauti ja useat muut lymfoomat (imisolmukeesyövät), akuutit leukemiat, kivessyöpä, rintasyöpä (adjuvanttihoito), paksusuolen syöpä (adjuvanttihoito) ja luun sarkooma. Monissa sairauksissa, kuten rintasyövässä, keuhkojen pienisolusyövässä, paksusuolen syövässä, kroonisissa leukemioissa ja myeloomassa, kasvain pienenee olennaisesti kemoterapian avulla, ja tällöin saavutetaan väliaikainen osittainen tai täydellinen remissio tai palliatiivinen hoitotulos. Monet tavallisista syöpätaudeista, kuten suurisolainen keuhkosityöpä, haimasyöpä, munuaissyöpä ja maksasyöpä, ovat kuitenkin nykyisille kemoterapia-aineille huomattavan resistenttejä.

Resistenssi solunsalpaajahoidolle

- *farmakokineettinen resistenssi*
- *solukineettinen resistenssi*
- *solutason resistenssi*
- *monilääkeresistenssi*
 - *kalvoproteiinit*

Pahanlaatuisen kasvaimen vaste kemoterapiaan voi olla riittämätön monista farmakokineettisistä tai solukineettisistä syistä. Solut voivat esimerkiksi sijaita suuren huonosti verisuonittuneen kasvaimen keskellä tai muussa sellaisessa paikassa, johon lääkkeet pääsevät huonosti (kuten keskushermostossa). Eräiden solunsalpaajien farmakokinetiikka vaihtelee potilaittain huomattavasti, ja huonon hoitovasteen syynä voi olla riittämätön annos. Vaihteleva osa soluista on jakautumisen suhteen lepovaiheessa tai faasispesifisen sytostaatin vaikutustapaa ajatellen väärässä vaiheessa.

Tämän lisäksi tunnetaan koko joukko mekanismeja, joiden avulla kasvainsolukko on resistentti eri sytostaatteja kohtaan (taulukko 61-4). Monet solutyypit ovat luonnostaan resistenttejä nykyisille kemoterapia-aineille, joista useat on löydetty kokeellisia leukemia- ja lymfoomamalleja käyttäen. Myös lääkkeille herkissä kasvaimissa lääkevaste vaihtelee. Mitä suurempi kasvainmassa on, sitä todennäköisemmin osa solukosta on jonkin mutaation takia muuttunut solunsalpaajille vastustuskykyiseksi.

Suurta huomiota on herättänyt samanaikaisesti useaan solunsalpaajaan kohdistuva lääkeresistenssi. Syntymekanismia on osoittautunut olevan useita. Parhaiten tunnetun resistenssin syynä on solukalvossa sijaitseva 170 000 daltonin kokoinen P170-glykoproteiini, jonka avulla solu poistaa useat solunsalpaajat intrasellulaaritalasta. P170-glykoproteiinin aktiivisuus on suuri normaalistikin suolen, sappi- ja haimateiden, munuaistiehyiden sekä aivojen ja kivenesten kapillaarien soluissa, ja se on osallisena veri-aivoesteessä. Resistenteissä soluissa P170-glykoproteiinin esiintyminen johtuu joko vastaavan MDR1-geenin lisääntyneestä aktiivisuudesta tai vaikeassa resistenssissä geenin monistumisesta. Verapamiili, siklosporiini ja eräät sen johdokset ja useat muutkin lääkkeet suurina pitoisuuksina kilpailevat P170-glykoproteiinista, estävät sen toimintaa ja vähentävät näin resistenssiä. Useita muita samankaltaisia resistenssiin liittyviä kuljetusproteiineja on löydetty. Ne vaikuttavat paitsi solunsalpaajien pitoisuuteen, myös niiden jakautumiseen solun sisällä.

61. Kasvainten kemoterapiaa

Taulukko 61-4. Esimerkkejä solunsalpaajaresistenssin mekanismeista. Resistenssi voi johtua muutoksista solutason lääkemetaaboliassa tai solun muissa ominaisuuksissa. Monet esitetyistä mekanismeista tunnetaan hyvin resistenteissa solulinjoissa, mutta niiden kliininen merkitys on huonommin selvitetty. Kasvain voi olla resistentti solunsalpaajille monella mekanismilla samanaikaisesti.

Mekanismi	Lääke
Lääkkeen kuljetus soluun on puutteellinen	Melfalaani Metotreksaatti Raltitrekseidi Sytabiini Sisplatiini
Lääkkeen poistuminen solusta P170-glykoproteiinin välityksellä on nopeutunut	Antrasykliinit Mitoksantroni Podofyllotoksiinijohdokset Vinka-alkaloidit Daktinomysiini Mitomysiini Taksoidit
Lääkkeen metaboliinen aktivoituminen on puutteellinen	Fluorourasiili Merkaptopuriini Metotreksaatti Raltitrekseidi Gemsitabiini Sytabiini Tioguaaniini
Lääkkeen inaktivoituminen on nopeutunut	Alkyloivat aineet Bleomysiini Merkaptopuriini Sytabiini Tioguaaniini Mitomysiini Platinajohdokset
DNA:n vaurioiden korjaaminen solussa on nopeutunut	Alkyloivat aineet Antrasykliinit Mitoksantroni Bleomysiini Platinajohdokset Gemsitabiini
Kohdeproteiinin määrä tai sitoutumiskohta on muuttunut, (topoisomeraasit, dihydrofoolihapporeduktaasi, tymidylaattisyntaasi, tubuliini)	Fluorourasiili Hydroksiurea Metotreksaatti Topoisomeraasien estäjät Vinka-alkaloidit
Kilpailevan nukleotidin määrä solussa on lisääntynyt	Fluorourasiili Sytabiini Gemsitabiini
Vaihtoehtoisen metaboliattien käyttö	Fluorourasiili
Apoptoosi estynyt	Monet solunsalpaajat

Glutationi on SH-ryhmän sisältävä peptidi, joka suojelee solua endogeenisiltä ja eksogeenisiltä vapailta radikaaleilta ja muilta elektrofiilisiltä yhdisteiltä. Glutationi-S-transferaasit (GST) ovat entsyymejä, jotka katalysoivat elektrofiilisten aineiden konjugoitumista glutationin SH-ryhmään. Glutationin ja GST:n aktiivisuuden lisääntyminen voi aiheuttaa resistenssiä alkyloivia aineita ja platina-johdoksia, mahdollisesti myös antrasykliinejä kohtaan.

- *glutationi*
- *glutationi-S-transferaasit*

- *topoisomeraasi II*
- *apoptoosin esto*

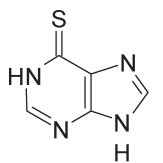
Topoisomeraasi II -entsyymi on monien solunsalpaajien, mm. antrasykliinien, mitoksantronin, amsakriinin ja podofyllotoksiini-johdoksien, keskeinen vaikutuskohde. Entsyymien pieni pitoisuus tai sen rakenteen muutokset voivat aiheuttaa lääkeresistenssiä.

Kasvainsolut, joissa apoptoosi ei käynnisty normaalilla tavalla tai joissa apoptoosia estävät soluonkokeenit, mm. BCL2-geeni tai muut antiapoptoottisia proteiineja tuottavat geenit toimivat aktiivisesti, ovat suhteellisen resistenttejä monille solunsalpaajille. Muita esimerkkejä lääkeresistenssistä on esitetty eri sytostaattien kohdalla.

Antimetaboliitit

Solujen tasapainoinen deoksinukleotidien tuotanto on tärkeää DNA:n synteesin ja sen vaurioiden korjaamisen kannalta. Antimetaboliitit muistuttavat rakenteeltaan normaaleja aineenvaihdunnan tuotteita. Merkaptopuriini, atsatiopriini, tioguaaniini, fludarabiini ja kladribiini ovat puriinianalogeja, fluorourasiili, karmofuuri, sytarabiini ja gemsitabiini pyrimidiinianalogeja. Metotreksaatti on foolihappoanalogi ja hydroksiurea on ribonukleotidireduktaasin estäjä.

- *vaikutusmekanismi*



Merkaptopuriini

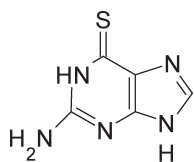
Antimetaboliittien sytotoksinen vaikutus perustuu yleensä yhteen tai useampaan seuraavista mekanismeista:

- 1) jonkin nukleiinihapposynteesissä tarvittavan aineosan puutos tai syrjäytyminen
- 2) keskeisen entsyymien esto suoraan tai palautemekanismeilla
- 3) sitoutuminen syntetisoituvaan DNA:han tai RNA:han, jolloin syntynyt nukleiinihappo voi toimia virheellisesti tai vaurioitua tavannaista herkemmin
- 4) puriinien katabolien esto, jolloin soluihin kertyy toksinen määrä metaboliitteja

Merkaptopuriini, tioguaaniini ja atsatiopriini

Merkaptopuriini on hypoksantiinin ja tioguaaniini guaniinin rikki-analogi, joissa luonnollisen molekyylin happiatomi on korvattu rikkiatomilla. Ne aktivoituvat 6-tioguaaniininukleotideiksi hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasientsyymien (HGPRT) välityksellä (kuva 61-1). Aktiiviset metaboliitit estävät uusien puriin-nukleotidien sekä DNA:n ja RNA:n synteesiä ja näihin sitoutuneina aiheuttavat niissä virheitä ja katkoksia.

- *vaikutusmekanismi*

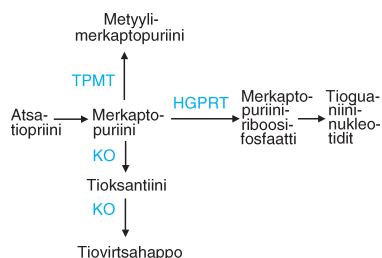


Tioguaaniini

- *kinetiikka*

Merkaptopuriini ja tioguaaniini imeytyvät suun kautta annettaessa vaihtelevasti eri henkilöillä. Ruoka saattaa vielä vähentää imeytyneen lääkkeen määrää. Eliminatio perustuu valtaosin metaboliaan. Merkaptopuriinin puoliintumisaika on noin 1 tunti, tioguaaniinin noin 1,5 tuntia. Merkaptopuriinin alkureitin metaboliassa ksantiinioksi-daasi on keskeinen, ja siksi merkaptopuriinin annos on pienennettävä

61. Kasvainten kemoterapiaa



Kuva 61-1. Atsatiopriinin ja merkaptopuriinin metabolia aktiiviksi nukleotideiksi hypoksantiini-guaaniifosforibosyyliitransferaasin (HGPRT) avulla. Inaktivoituminen tapahtuu tiopuriinimetyyliitransferaasin (TPMT) ja ksantiinioksidiaasin (KO) välityksellä.

20–25 %:iin tavanomaisesta, jos samanaikaisesti käytetään ksantiinioksidaasin estäjää, allopurinolia. Käyttöaiheita ovat akuutit leukemiat. Tärkeimmät haittavaikutukset ovat leukopenia, trombosytopenia, pahoinvointi sekä kolestaattinen maksavaurio.

Atsatiopriini on merkaptopuriinin johdos, josta elimistössä vapautuu merkaptopuriinia. Sitä käytetään immunosuppressiivisena lääkkeenä.

Fludarabiini

Fludarabiini on fluorattu adenosiinianalogi, joka on kataboloivalle entsyymille adenosiinideaminaasille resistentimpi kuin luonnollinen adenosini. Lääkevalmisteessa se on monofosfaattina, joka plasmassa ja maksassa defosforyloituu fludarabiiniksi. Kohdesolussa se fosforyloituu adenosiininukleotidien metaboliattia fludarabiinitrifosfaatiksi (F-ara-ATP), joka on intrasellulaarinen vaikuttava aine. Se sitoutuu DNA:han ja RNA:han sekä estää DNA:n synteesiä ja DNA:n vaurioiden korjaamista. Vaikutus korostuu lymfaattisissa soluissa. Fludarabiinin käyttöaiheita ovat krooniset lymfaattiset leukemiat ja eräät hidaskasvuiset lymfoomat. Luuydinsuppressio ja sytopeniat, erityisesti neutropenia, ovat annosta rajoittavia sivuvaikutuksia. Lymfosytopenia aiheuttaa pitkäkestoisen immunosuppression, johon voi liittyä opportunistisia infektiota.

Kladriibiini eli kloorideoksiadenosiini

Kladriibiini on adenosiinideaminaasille resistentti, kloorattu deoksiadenosiinijohdos. Soluissa se aktivoituu kladriibiinitrifosfaatiksi. Fosforyloituneet metaboliitit estävät DNA:n synteesiä, aiheuttavat DNA:n katkoksia ja estävät sen vaurioiden korjaamista. Kloorattujen deoksiadenosiininukleotidien kertyminen on toksista erityisesti lymfaattisille soluille ja se johtaa solujen energia-aineenvaihdunnan häiriöihin ja apoptoosiin. Käyttöaiheita ovat karvasoluleukemia ja muut krooniset lymfaattiset leukemiat sekä hidaskasvuiset lymfoomat. Sivuvaikutuksina esiintyy sytopenioita ja pitkäkestoinen immunosuppressiotila.

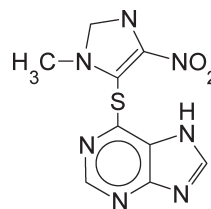
Fluorourasiili ja karmofuuri

Fluorourasiilissa urasiilin 5-asemassa oleva vetyatomi on korvattu fluoriatomilla. Fluorourasiili aktivoituu pyrimidiinimetabolian entsyymien välityksellä nukleotideiksi, jotka voivat sitoutua RNA:han ja DNA:han (kuva 61-2). Sytotoksisen vaikutuksen kannalta keskeinen metaboliitti on fluorodeoksiuridiinimonofosfaatti

- käyttö
- haittavaikutukset

Valmisteita

Mercaptopurinum, merkaptopuriini (Merkaptopurin®)
Azathioprinum, atsatiopriini (Azamun®, Imuprin®, Imurel®)



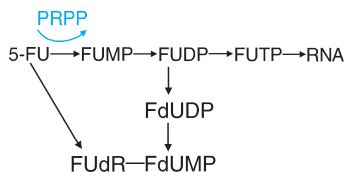
Atsatiopriini

Valmisteita

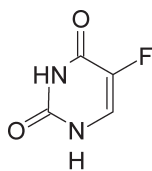
Fludarabinum, fludarabiini (Fludara®)
Cladribinum, kladriibiini (Leustatin®)

- vaikutusmekanismi

Kasvainten kemoterapiaa



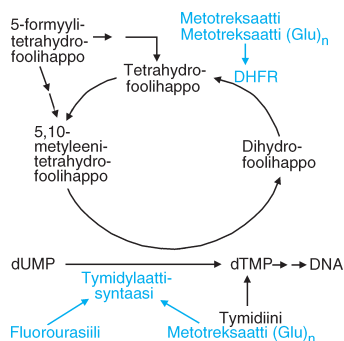
Kuva 61-2. Fluorourasiilin (5-FU) aktivoituminen tymidylaattisyntaasin estäjäksi F-dUMP:ksi ja sitoutuminen RNA:han. PRPP = fosforibosyylipyrofosfaatti.



Fluorourasiili

Valmisteita

Fluorouracilum, fluorourasiili (Flurablastin®)
Carmofurum, karmofuuri (Mirafur®)



Kuva 61-3. Fluorourasiilin aktiivinen metaboliitti FdUMP, raltitrekseidi ja polyglutamoitunut metotreksaatti inhiboivat tymidylaattisyntaasia (TS), jolloin DNA:n synteesi estyy. Normaalisti tymidylaattisyntaasi siirtää 5,10-metyleenitetrahydrofoolihaposta metyyliryhmän deoksiuridiinimonofosfaattiin (dUMP) ja muuttaa sen tymidiinimonofosfaatiksi (dTMP). Metotreksaatti estää dihydrofoolihapporeduktaasia (DHFR), minkä seurauksena biologisesti aktiivisten redusoituneiden foolihappometaboliittien määrä vähenee.

(F-dUMP), joka kilpailee luonnollisen deoksiuridiinimonofosfaatin (dUMP) kanssa sitoutumiskohdasta tymidylaattisyntaasientsyymissä. Sitoutumisen seurauksena tämän entsyymin toiminta estyy.

Tymidylaattisyntaasi katalysoi deoksiuridiinimonofosfaatin (dUMP) muuttumisen tymidiinimonofosfaatiksi (dTMP) (kuva 61-3). Tymidylaattisyntaasin estosta seuraa DNA:n synteesin estyminen. Redusoituneet folaatit ja mm. kalsiumfolinaatti stabiloivat F-dUMP:n ja tymidylaattisyntaasin muodostamaa kompleksia, jolloin solunsalpaajan vaikutus tehostuu.

Toinen aktiivinen metaboliitti fluorourasiilitrifosfaatti (FUTP) voi sitoutua luonnollisen urasiilitrifosfaatin paikalle RNA:han, mikä estää RNA-molekyylien toimintaa.

Suun kautta annettusta fluorourasiilista imeytyy alle neljäsosa ja imeytynyt määrä vaihtelee potilaittain huomattavasti. Siksi on suositeltavaa antaa se laskimoon injektiona tai infuusiona. Fluorourasiili pääsee soluihin diffundoitumalla ja kantajamolekyylin avulla. Eliminaatio on nopeaa, puoliintumisaika on 10–15 minuuttia. Fluoroidut nukleotidijohdokset poistuvat soluista hitaammin, päivien kuluessa.

Fluorourasiilia käytetään eri solunsalpaajien kanssa kiinteiden kasvainten, erityisesti rintarauhasen syövän hoidossa sekä kalsiumfolinaatin kanssa paksusuolisyövän hoidossa.

Resistenssi voi johtua redusoitujen folaattien, fluorourasiilia aktivoivien entsyymien tai fosforibosyylipyrofosfaatin vähenemisestä, tymidylaattisyntaasin muuntumisesta tai lisääntymisestä tai kilpailevien luonnollisten nukleotidien lisääntymisestä.

Fluorourasiilihoidon sivuvaikutuksena esiintyy pahoinvointia, ripulia, suun ja suolen haavaumia, ihottumaa sekä leuko- ja trombositopeniaa.

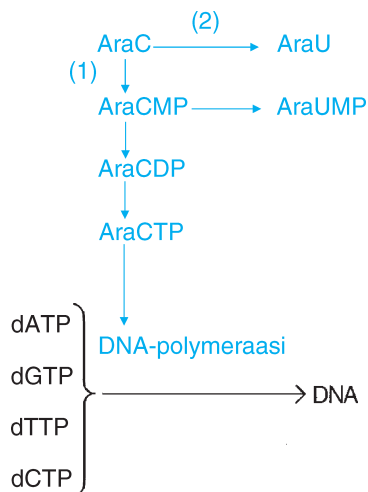
Karmofuuri on suun kautta annettava fluorourasiilin johdos, joka metaboloituu fluorourasiiliksi.

Sytarabiini

Sytarabiini (1-β-D-arabinofuranosyyliytosiini, AraC) on deoksisytidiinin analogi. Se pääsee kohdesoluun kantajamolekyylin välittämän helpotetun diffuusion välityksellä. Solussa se aktivoituu kolmen fosforylaatioreaktion kautta sytarabiinitrifosfaatiksi (AraCTP), joka on vaikuttava aine (kuva 61-4). AraCTP kilpailee luonnollisen deoksisytidiinitrifosfaatin (dCTP) kanssa DNA-polymeraasista ja estää tätä entsyymiä. Lisäksi AraCTP sitoutuu DNA:han. Sytarabiinin vaikutus on faasispesifinen ja kohdistuu solun S-vaiheeseen.

Sytarabiinia käytetään antrasykliinien kanssa akuuttien leukemioiden sekä kroonisen myelooisen leukemian ja lymfoomien hoidossa. Tavallinen annos on välillä 100–6 000 mg/m²/vrk joko jatkuvana infuusiona (pienet annokset) tai kahteen antokertaan jaettuna (suuret

61. Kasvainten kemoterapiaa



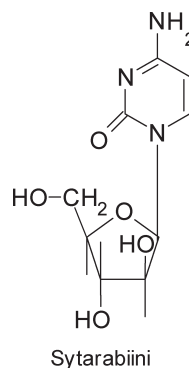
Kuva 61-4. Sytarabiinin (AraC) metaboloiminen aktiiviseksi AraCTP:ksi. AraCTP kilpailee luonnollisen dCTP:n kanssa, estää DNA-polymeraasia ja sitoutuu DNA:han. Deoksisytidiinikinaasi (1) katalysoi AraC:n muuttumista monofosfaatiksi, AraCMP:ksi. Deoksisytidiini-deaminaasi (2) muuttaa AraC:n suhteellisen inaktiiviseksi arauridiiniksi (AraU). Näiden entsyymien aktiivisuuksien suhde määrää, kuinka paljon AraCTP:tä syntyy.

annokset). Sitä voidaan antaa myös ihon alle sekä aivokalvoille levinneen leukemian hoidossa selkäydinnesteeseen eli intratekaalisesti.

Tärkeimmät sytarabiinin sivuvaikutukset ovat leukopenia, trombosytopenia, suun ja suolen limakalvovaurio, maksavaurio, kuume ja suuria annoksia käytettäessä konjunktiviitti ja aivovaurio. Sytarabiiniresistenssin syytä ovat aktivoivan entsyymin deoksisytidiinikinaasin puute tai sen heikentynyt kyky sitoa sytarabiinia, kilpailevan deoksisytidiinitrifosfaatin (dCTP) määrän lisääntyminen solussa, AraCTP:n vähentynyt affiniteetti DNA-polymeraasiin, AraCTP:n nopeutunut metabolia ja sytarabiinin soluunkuljetuksen väheneminen (kuva 61-4).

Gemsitabiini

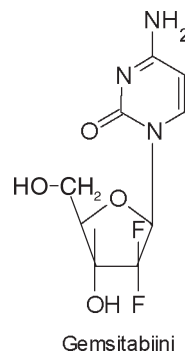
Gemsitabiini (difluorodeoksisytidiini) on fluoroitu sytosiinin johdos, joka alun perin kehitettiin viruslääkkeeksi mutta jolla sittemmin todettiin antineoplastisia vaikutuksia. Sitä annetaan infuusiona laskimoon. Eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla, puoliintumisaika on 30–90 minuuttia. Intraselulaaritasolla gemsitabiini fosforyloituu sytarabiinin lailla deoksisytidiinikinaasin ja muiden kinaasien avulla trifosfaatiksi, joka estää DNA:n synteesiä. Käyttöaiheita ovat eräät kiinteät kasvaimet, erityisesti keuhkosityöpä ja haimasyöpä. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat luuydinsuppressio, ihottuma, kuume, lihaskivut ja väsymys.



Valmisteita

Cytarabinum, sytarabiini (Arabine[®], Cytarabine[®])

Gemcitabinum, gemsitabiini (Gemzar[®])



Metotreksaatti

Redusoituja folaattikoentsyymejä tarvitaan soluissa yhden hiiliatomin siirtoreaktioissa, kuten metioniinin, seriinin, deoksitymidinimonofosfaatin (dTMP) ja puriinien synteeseissä.

- *vaikutusmekanismi*

Metotreksaatti on foolihapon analogi. Se pääsee soluun pelkistyneiden folaattien kuljetusjärjestelmän avulla ja kilpailee niiden kanssa kuljetuksesta soluun. Intraselulaaritasolla siihen kiinnittyvät useita glutamaattiryhmiä, mikä tehostaa ja pidentää metotreksaatin vaikutusta.

- *antineoplastinen vaikutus*

Metotreksaatin antineoplastinen vaikutus johtuu sen aiheuttamasta tetrahydrofolaatin puutoksesta ja eri entsyymien salpauksesta. Keskeinen vaikutus on dihydrofoolihapporeduktaasientsyymin esto: pelkistyneen tetrahydrofolaatin pitoisuus solussa pienenee, jolloin tymidylaattisyntaasin katalysoima metyyliiryhmän siirto deoksiuridiinimonofosfaattiin (dUMP) deoksitymidinimonofosfaatin (dTMP) muodostamiseksi estyy (kuva 61-3). Polyglutamaattina metotreksaatti estää dihydrofolaattidehydrogenaasin lisäksi tymidylaattisyntaasia ja *de novo* -puriinisynteesin entsyymejä. Metotreksaatin vaikutus on faasispesifinen ja se kohdistuu solun S-vaiheeseen.

- *immunosuppressiivinen vaikutus*

Aktivoidut ja jakautuvat T-lymfosyytit ovat riippuvaisia *de novo* -puriini- ja pyrimidiinisynteesistä. Puriinisynteesin estyminen vähentää T-solujen lisääntymistä ja tällä katsotaan olevan merkittävä osuus metotreksaatin immunosuppressiivisessa vaikutuksessa.

- *anti-inflammatorinen vaikutus*

Metotreksaatin anti-inflammatorisen vaikutuksen mekanismi ei ole tarkoin selvillä, mutta puriiniaineenvaihdunnan entsyymien esto lisää adenosiniin vapautumista, ja tätä pidetään keskeisenä. Inflammatoristen sytokiinin kuten interleukiini-1:n tuotanto vähenee.

- *kalsiumfolinaatti*

Kalsiumfolinaatti (formyyli-tetrahydrofolaatti, leukovoriini) on redusoitu folaatti ja metotreksaatin antagonisti. Sitä käytetään aina suuriannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä liiallisen toksisuuden estämiseksi.

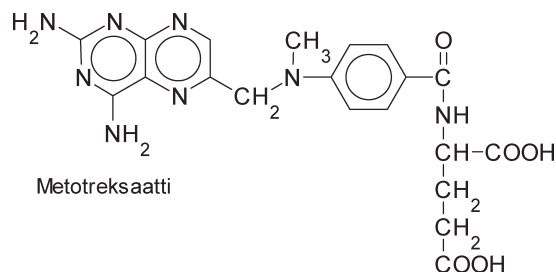
- *kinetiikka*

Metotreksaattia voidaan antaa suun kautta, laskimoon, lihakseen ja intratekaalisesti. Pienistä annoksista imeytyy ruoansulatuskanavasta noin 70 %, suurista vähemmän. Eliminaatio tapahtuu pääosin glomerulussuodatuksen ja tubulussekreetin avulla virtsaan. Terminaalinen puoliintumisaika on 6–10 tuntia. Munuaisten vajaatoiminta sekä eräät tubulussekreetin avulla erittyvät lääkkeet (esimerkiksi salisylaatit, probenesidi, penisilliini, sulfonamidit) hidastavat metotreksaatin erittymistä. Suuria annoksia käytettäessä muodostuu runsaasti huonoliukoista 7-hydroksimetotreksaattia, joka voi saostua munuaistiehyisiin ja aiheuttaa munuaisvaurion.

- *kliininen käyttö*

Metotreksaattia käytetään akuutin lymfaattisen leukemian, lymfoomien sekä useiden kiinteiden kasvainten hoidossa. Suuria usean gramman annoksia annetaan mm. osteosarkooman ja lymfooman hoidossa kalsiumfolinaatin kanssa. Immunosuppressiivisen ja anti-

61. Kasvainten kemoterapiaa



Valmisteita

Methotrexatum, metotreksaatti (Emthexat[®], Methotrexate Wyeth Lederle[®], Methotrexate Faulding[®], Methotrexate Pharmacia & Upjohn[®], Trexan[®])

Raltitrexedum, raltitreksedi (Tomudex[®])

Calcii folinas, Kalsiumfolinaatti (Antrex[®], Calciumfolinat Faulding[®], Calciumfolinat Pharmed[®], Leucovorin[®], Rescuvolin[®])

inflammatorisen vaikutuksen takia metotreksaattia käytetään vaikeissa, kroonisissa tulehduksellisissa ei-neoplastisissa taudeissa, kuten nivelreumassa, Crohnin taudissa ja psoriaasissa.

Tärkeimmät haittavaikutukset ovat leukopenia, trombosytopenia, haavainen stomatiitti, enteriitti, ihottuma ja pneumoniitti. Erityisesti suuret annokset voivat aiheuttaa munuaisvaurion, jos potilaalla on ennestään munuaisten vajaatoiminta tai jos virtsaa ei alkaloida riittävästi hoidon yhteydessä. Pitkäaikaiseen hoitoon liittyy maksafibroosin ja -kirroosin vaara.

Resistenssi metotreksaattia kohtaan voi syntyä monella mekanismilla. Lääke voi päästä huonosti kohdesoluun kantajamekanismin muuttumisen takia. Polyglutamaation väheneminen nopeuttaa metotreksaatin poistumista solusta ja vähentää sen tehoa. Dihydrofoolihapporeduktaasin lisääntyminen tai rakenteen muutos heikentävät metotreksaatin vaikutuksia.

Raltitreksedi

Raltitreksedi on foolihappoanalogi ja spesifinen tymidylaattisyntaasin estäjä. Tymidylaattisyntaasin avulla deoksiuridiinimonofosfaatista (dUMP) muodostuu soluissa tymidiinimonofosfaattia (dTMP), joka edelleen fosforyloituu DNA:n synteesissä tarvittavaksi tymidiinitrifosfaatiksi (dTTP) (kuva 61-3). Tymidylaattisyntaasin inhibitio estää täten DNA:n synteesiä ja solu tuhoutuu apoptoosin välityksellä.

Raltitreksedi annetaan infuusiona laskimoon. Soluihin se pääsee foliaattien kuljetusmekanismin avulla. Solussa molekyylin glutamiiniosaan kiinnittyä lisää glutamiiniryhmiä glutamaasientsyymiin avulla, jolloin muodostuu solussa pitkään pysyviä ja tehokkaita tetra- ja pentaglutamaatteja.

Raltitreksedia käytetään paksusuolisyövän hoidossa. Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat leukopenia, pahoinvointi, ripuli ja väsymys. Kalsiumfolinaatti saattaa estää raltitreksedin vaikutuksia.

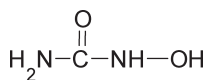
- *haittavaikutukset*

- *resistenssi*

- *vaikutus*

- *kinetiikka*

- *käyttö*



Hydroksiurea

Valmisteita

Hydroxycarbamidum, hydroksiurea I.
hydroksikarbamidi (Hydrea®)

Hydroksiurea I. hydroksikarbamidi

Hydroksiurean vaikutus kohdistuu solun S-vaiheeseen. Se estää DNA:n synteesiä salpaamalla ribonukleotidireduktaasientsyymiä, jolloin ribonukleotidien (ADP, GDP, UDP ja CDP) muuttuminen vastaaviksi deoksiribonukleotideiksi (dADP, dGDP, dUDP ja dCDP) estyy. Hydroksiurea estää myös DNA:n vaurioita korjaavia entsyymejä. Solu voi muuttua resistentiksi hydroksiurealle syntetisoimalla poikkeavaa ribonukleotidireduktaasia tai lisäämällä huomattavasti normaalirakenteisen entsyymien määrää.

Hydroksiurea imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta ja pääsee soluihin diffuusion avulla. Selkäydinnesteessä pitoisuus on kuudesosa plasman pitoisuudesta. Eliminaatio tapahtuu pääosin muuttumattomana virtsaan, ja puoliintumisaika on 3 tuntia. Hydroksiurean käyttöaiheita ovat myeloproliferatiiviset sairaudet, erityisesti krooninen myeloinen leukemia, polysytemia vera ja essentiaalinen trombosytemia. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat leukopenia, trombosytopenia ja anemia, joskus esiintyy pahoinvointia, päänsärkyä, väsymystä, ihoreaktioita ja säärihaavoja.

Mitoosin estäjät

Vinka-alkaloidit vinkristiini, vinblastiini, vindesiini, vinorelbiini

- *vaikutusmekanismi*

Catharantus (ent. Vinca) rosea -kasvin alkaloidista ovat kliinissä käytössä vinkristiini ja vinblastiini; vindesiini ja vinorelbiini ovat vinblastiinin puolisynteettisiä johdoksia. Vinka-alkaloidit sitoutuvat tubuliiniproteiiniin ja estävät sukkularihmaston rakentumista, jolloin mitosi pysähtyy metafasiin. Jos lääkepitoisuus on pieni, vaikutus voi olla ohimenevä. Sivuvaikutuksena esiintyvä neuropatia johtuu vaikutuksesta aksonien tubuliiniin ja vinka-alkaloidien toksisuuden ero erilaisesta affiniteetista tähän. Kolkisiini ja podofyllostoksiini estävät myös mitoosia mutta kiinnittyvät tubuliinissa eri kohtaan.

- *kinetiikka*

Vinka-alkaloideja annetaan laskimoon injektiona tai infuusiona. Ne sitoutuvat plasman proteiineihin 75-prosenttisesti ja siirtyvät suurelta osin kudoksiin, mutta pääsevät huonosti keskushermostoon. Eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla ja erittymällä sapen mukana ulosteisiin. Vaikeassa maksasairaudessa annoksen pienentäminen on tarpeellista liiallisen toksisuuden välttämiseksi.

- *kliininen käyttö*

Vinblastiinin käyttöaiheita ovat lymfoomat sekä kives- ja munuaissyöpä, joiden hoidossa niitä käytetään muiden solunsalpaajien ohella. Vinkristiiniä käytetään akuutin lymfaattisen leukemian, lymfoomien ja myelooman sekä eräiden kiinteiden kasvainten hoidossa erityisesti lapsilla. Vindesiinin käyttöaiheita ovat akuutti lymfaattinen leukemia, lymfoomat, myelooma ja keuhkosityöpä. Vinorelbiiniä käytetään rinta-, keuhko- ja munuaissyövässä sekä lymfoomissa.

- *haittavaikutukset*

Vinblastiinin, vindesiinin ja vinorelbiinin käyttöä rajoittava haittavaikutus on luuytimen suppressio, leuko- ja trombosytopenia. Vinkristiinin luuydintoksisuus sen sijaan on melko vähäinen, ja siksi sitä käytetään monissa yhdistelmähoidoissa luuytimelle toksisempien solunsalpaajien kanssa. Vinkristiini puolestaan aiheuttaa usein peri-

61. Kasvainten kemoterapiaa

feerisen neuropatian, joka ilmenee raajojen kärkeistä alkavana tunnottomuutena tai pistelyinä, refleksipuutoksina ja joskus lihasvoiman heikkenemisenä.

Autonomisen hermoston häiriöt, erityisesti ummetus ja virtsaamisvaikeudet, ovat melko tavallisia. Vinka-alkaloidien ruiskutus suonen ohi voi aiheuttaa vaikean kudosaaurion.

Resistenteissä soluissa vinka-alkaloidien kiinnittymiskohta tubuliinissa voi olla muuttunut. P170-glykoproteiinin aiheuttama solunsalpaajan poisto solusta voi myös olla syy huonoon hoitovasteeseen.

Estramustiini

Estramustiini on kloorimetriinin ja estradiolin yhdistelmä-molekyyli. Elimistössä pieni osa, noin 15 % annoksesta vapauttaa estradiolia ja estronia. Tämä aiheuttaa miehillä testosteronipitoisuuden voimakkaan vähenemisen. Sytotoksinen vaikutus perustuu pääasiassa mikrotubulusten rakentumista estävään vaikutukseen. Estramustiinin käyttöaihe on eturauhassyövän hoito. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, gynekomastia, tromboositaipumuksen lisääntyminen, nesteiden kertyminen elimistöön sekä joskus leukopenia ja trombosytopenia.

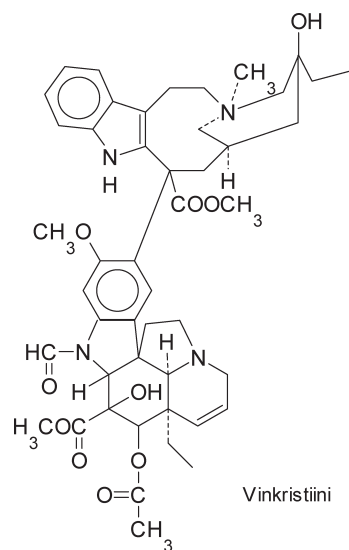
Taksoidit paklitakseli ja dosetakseli

Paklitakseli on Pohjois-Amerikan länsirannikolla kasvavan marjakuusen kuoresta (*Taxus brevifolia*, Pacific yew) eristetty diterpeenirakenteinen solunsalpaaja. Taksoidit sitoutuvat mikrotubulusten tubuliiniproteiiniin, stabiloivat mikrotubulusten rakennetta sekä estävät niiden fysiologista purkautumista ja normaalia toimintaa mitosisin aikana. Niiden vaikutuksesta mikrotubulukset polymeroituvat liaksi, syöpäsolun jakautumiskehitys pysähtyy ja apoptoosi käynnistyy. Taksoidien vaikutus mikrotubuluksiin on siis päinvastainen kuin vinka-alkaloidien, jotka aiheuttavat niiden liiallista purkautumista. Lisäksi taksoidit herkistävät syöpäsoluja sädehoidon vaikutuksille.

Paklitakselia annetaan infuusiona suoneen. Noin 90 % plasmassa olevasta lääkkeestä on sitoutuneena proteiineihin. Paklitakseli metaboloituu sytokromi P450 -entsyymien avulla; näistä tärkein on CYP2C8. Trifaasisen eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 19 tuntia.

Paklitakselia käytetään monien kasvainten, kuten munasarjan, rintarauhasen, keuhkojen, ruokatorven ja kaulan alueen syövän hoidossa. Se on aktiivinen myös lymfoomissa.

Yliherkkyysoireet ovat tavallisia, jos niitä ei ehkäistä. Ne aiheutuvat ainakin osittain liuottimena käytetystä Cremofor EL:stä. Tavallisimpia reaktioita ovat eryteema, urtikaria, hypotonia, hengen-



Valmisteita

Vincristinum, vinkristiini (Oncovin[®], Vincrin[®])
Vinblastinum, vinblastiini (Velbe[®])
Vindesinum, vindesiini (Eldisine[®])
Vinorelbinum, vinorelbiini (Navelbine[®])
Estramustinum, estramustiini (Estracyt[®])
Paclitaxelum, paklitakseli (Taxol[®])
Docetaxolum, dosetakseli (Taxotere[®])

- paklitakseli
 - kinetiikka
 - käyttö
 - haittavaikutukset

ahdistus, bronkusspasmi ja harvemmin angioedeema. Esilääkitykseen annetaan antihistamiineja (sekä H_1 - että H_2 -salpaajia) ja kortikosteroidia. Luuydinsuppressio, erityisesti granulosityopenia, on annosta rajoittava sivuvaikutus. Perifeerinen, erityisesti sensorinen neuropatia on annoksesta riippuvainen ja kumulatiivinen, ja se ilmenee puutumisenä, tunnottomuutena ja parestesioina. Muita merkittäviä sivuvaikutuksia ovat lihas- ja nivelkivut, limakalvoärsytys ja hiustenlähtö.

- o *resistenssi* Monilääkeresistenssin aiheuttava P170-glykoproteiini poistaa myös taksoideja pahanlaatuisista soluista.

- *dosetakseli* Dosetakseli on paklitakselin puolisynteettinen analogi, jonka esiaste 10-deasetyylibakkatiini III on eristetty eurooppalaisen marjakuusen (*Taxus baccata*) neulasista. Sillä on osoitettu olevan tehoa useissa kiinteissä kasvaimissa, erityisesti munasarja-, rinta- ja keuhkosyövässä sekä pään ja kaulan alueen syövässä. Doketakseli metaboloituu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä. Terminaalinen puoliintumisaika on 12 tuntia. Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat neutropenia, trombosytopenia, neuropatia, yliherkkyysoireet, nesteiden kertyminen, ihottuma, kynsimuutokset, hiustenlähtö sekä suun tulehdus.

Etoposidi ja teniposidi

- *vaikutusmekanismi* Podofyllotoksiini on solun tubuliiniproteiiniin ja sukkularihmaston vaikuttava mitosisin estäjä. Puolisynteettiset podofyllotoksiinijohdokset etoposidi ja teniposidi eivät kuitenkaan vaikuta sukkularihmaston. Ne kiinnittyvät E-renkaan C-4'-asemassa olevan hydroksyyliiryhmänsä välityksellä topoisomeraasi II -entsyymiin ja estävät entsyymin muodostamien väliaikaisten DNA-katkosten uudelleen yhdistämisen. Tämä johtaa DNA:n lopullisiin katkoksiin. Faasispesifinen vaikutus kohdistuu S-vaiheen loppuun ja G_2 -vaiheeseen

- *kinetiikka* Etoposidia annetaan tavallisesti laskimoon infuusiona. Hoidon kokonaisannoksen jakaminen useammalle päivälle antaa suuremman antituumorivaikutuksen kuin koko annoksen anto kerralla. Etoposidia voidaan antaa myös suun kautta, jolloin sen hyötyosuus on keskimäärin 50 % mutta yksilökohtainen vaihtelu on 25–75 %. Plasmassa 96 % etoposidista on sitoutuneena proteiineihin. Se eliminoiduu osin munuaisten kautta, osin metaboloitumalla; terminaalinen puoliintumisaika on 4–8 tuntia. Munuaisten vajaatoiminnassa erittyminen on hidastunut ja hypoalbuminemiassa vapaan etoposidin pitoisuus on suurentunut, ja näissä tilanteissa annosta on pienennettävä.

- *kliininen käyttö*
- *haittavaikutukset* Etoposidia käytetään lymfoomien, kivessyövän, keuhkojen pienisolusyövän ja akuuttien leukemioiden hoidossa. Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, leukopenia, trombosytopenia ja hiustenlähtö. Nopea infuusio etoposidia (alle 30 minuuttia) voi aiheuttaa verenpaineen laskua. Suuria annoksia käytettäessä suun limakalvo-

vauriot ja maksavauriot ovat tavallisia. Infuusio suonen ulkopuolelle voi aiheuttaa kudosisvaurion. Sekundaarileukemia on mahdollinen.

Etoposidifosfaatti on uudempi etoposidivalmiste, joka defosforyloituu plasmassa nopeasti fosfaatin välityksellä vaikuttavaksi aineeksi etoposidiksi. Fosfaattina etoposidi on vesiliukoisempi, se voidaan liuottaa pienempään tilavuuteen ja antaa nopeana infusiona ilman liuottimien haittavaikutuksia. P170-glykoproteiini poistaa podofyllotoksiinijohdoksia solusta tehokkaasti ja aiheuttaa resistenssin hoitoa kohtaan. Topoisomeraasi II:n väheneminen tai mutaatiot voivat myös olla resistenssin syynä.

Teniposidin käyttöalueita ovat pääasiassa akuutit leukemiat ja lymfoomat, mutta vasteita on kuvattu myös eräissä kiinteissä kasvaimissa. Teniposidi annetaan laskimoon infusiona. Plasmassa 99 % siitä on sitoutuneena proteiineihin. Teniposidi eliminoituu pääosin metaboloitumalla, eliminaation puoliintumisaika on 9–21 tuntia. Fenytoiini, fenobarbitaali ja karbamatsipiini nopeuttavat teniposidin metaboliaa ja voivat heikentää sen vaikutusta.

Topoisomeraasi I:n estäjät

Topoisomeraasi I on DNA:ta säätelevä ja korjaava entsyymi. Replikaation ja transkription aikana DNA:n kaksoiskierteen on auettava koodien luentaa varten, ja tällöin kiertyminen lisääntyä luentakohdan etupuolella. Topoisomeraasi I laukaisee tämän torsiojännityksen katkaisemalla väliaikaisesti toisen DNA-ketjun ja siirtämällä päät toisen DNA-ketjun toiselle puolelle ja sitomalla ne takaisin yhteen. Koska topoisomeraasi I -entsyymiä on monissa syöpäkasvaimissa huomattavasti enemmän kuin terveissä kudoksissa, sen estäjien antitumori vaikutuksia on tutkittu tiiviisti. Topoisomeraasi I:n estäjät sitoutuvat DNA:n ja topoisomeraasi I:n muodostamaan kompleksiin, ne eivät vaikuta DNA-säikeen katkaisuun mutta ne estävät päiden liittämisen yhteen. Seurauksena on DNA:n katkoksia ja solun apoptoosi. Vaikutus kohdistuu solun jakautumiskierron S- ja G₂-vaiheisiin.

Aasialaisesta *Camptotheca accuminata* -puusta eristetty kamptotesiini estää topoisomeraasi I -entsyymiä ja sillä on huomattava teho moniin syöpäkasvaimiin. Kliinisissä tutkimuksissa se osoittautui kuitenkin liian toksiseksi. Sen vesiliukoisemmat analogit topotekaani, irinotekaani ja 9-aminokamptotesiini ovat paremmin siedettyjä. Niiden käyttöaiheiden odotetaan laajenevan lähivuosina.

Topotekaani on osoitettu saatavan vasteita munasarjan syövässä, keuhkon pienisolusyövässä, akuutissa myelooisessa leukemiassa ja lasten sarkoomissa. Tavallisin sitä annostellaan laskimoinfusiona viitenä peräkkäisenä päivänä. Eliminaation puoliintumisaika on 2–3 tuntia. Munuaisten vajaatoiminnassa eliminaatio hidastuu ja annosta on pienennettävä. Tavallisia haittavaikutuksia ovat neutropenia, trombosytopenia, pahoinvointi, ripuli, suun tulehdus, hiustenlähtö ja joskus huomattava väsymys.

Irinotekaania annostellaan laskimoon infusiona 2–3 viikon välein. Se aktivoituu karboksyliesteriänsä vaikutuksesta SN-38-nimiseksi aktiiviseksi metaboliitiksi, jonka eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla glukuronidiksi ja jonka terminaalinen puoliintumisaika on 8–17 tuntia. Irinotekaani on saatu vasteita erityisesti paksusuolen ja peräsuolen syövässä. Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat ripuli, neutropenia ja trombosytopenia.

Topoisomeraasi I -entsyymien väheneminen tai mutaatiot voivat tehdä solut resisteiksi topoisomeraasi I:n estäjille.

- *teniposidi*

Valmisteita

Etoposidum, etoposidi (Etopofos[®], Etoposide[®], Exitop[®], Vepesid[®])

- *vaikutusmekanismi*

Valmisteita

Irinotecani hydrochloridum, irinotekaani (Campto[®])
Topotecani hydrochloridum, topotekaani (Hycamtin[®])

- *kamptotesiini*

- *topotekaani*

- *irinotekaani*

- *resistenssi*

Entsyymit

Asparaginaasi

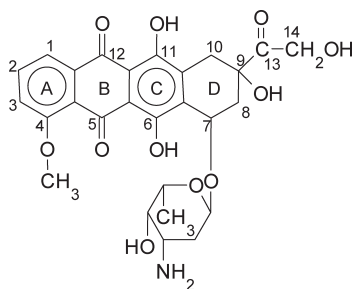
- *vaikutusmekanismi*
- *kolaspaaasi*
- *krisantaspaasi*
- *kliininen käyttö*
- *haittavaikutukset*
- *resistenssi*

Eräät pahanlaatuiset solut eivät pysty itse syntetisoimaan asparagiinia, vaan ovat riippuvaisia solunulkoisesta asparagiinista. Asparaginaasi deaminoi ekstrasellulaaritalan asparagiinin aspartaatiksi, mikä johtaa kyseisten solujen tuhoutumiseen. Vaikka asparaginaasi ei läpäise veri-aivoestettä, sen vaikutus ulottuu myös keskushermostoon, sillä se pienentää asparagiinipitoisuuksia myös likvorissa.

Kliinisessä käytössä ovat *Eschericia coli* ja *Erwinia chrysanthemi* -bakteereissa valmistetut asparaginaasit kolaspaaasi ja krisantaspaasi. Kolaspaaasin eliminaation puoliintumisaika on 1,2 vuorokautta, krisantaspaasin 7–13 tuntia. Tärkein käyttöaihe on akuutti lymfaattinen leukemia.

Sivuvaikutuksina ilmenee maksa- tai haimavaurioita, hyperglykemiaa ja veren hyytymishäiriöitä. Ne johtuvat proteiinisynteesiä estävästä vaikutuksesta. Asparaginaasi on antigeeninen, ja siksi anafylaktiset reaktiot ovat mahdollisia. Koska kolaspaaasi ja krisantaspaasi ovat antigeenisesti erilaisia, voidaan valmiste korvata toisella, jos allergisia reaktioita ilmenee. Kohdesolut muuttuvat resistentiksi asparaginaasille, jos ne alkavat itse syntetisoida asparagiinia.

Antrasykliinit



Doksorubisiini

Laajan vaikutuskirjonsa ja hyvän antituumorivaikutuksensa takia antrasykliinit ovat varsin käyttökelpoisia solunsalpaajia. Daunorubisiini on *Streptomyces peucetius* -bakteerin ja doksorubisiini eli 14-hydroksidaunorubisiini on saman lajin *caesius*-nimisen bakteerivariantin tuottama antibiootti. Antrasykliineissä on 4-renkainen antirakinoniosa ja siihen glykosidisidoksella liittynyt daunosamiinisokeri. Niistä on tehty lukuisia puolisynteettisiä johdoksia, ja eräitä antrasykliinejä valmistetaan täysin kemiallisin menetelmin.

Doksorubisiini

- *vaikutusmekanismi*
- *interkalaatio*
- *topoisomeraasi II:n esto*
- *vapaiden radikaalien muodostus*

Doksorubisiinilla on useita soluun kohdistuvia vaikutuksia, joilla voi olla merkitystä sen antituumorivaikutuksen ja sivuvaikutusten kannalta. Kaikkien eri vaikutusten keskinäistä suhdetta ja tärkeyttä ei tarkoin tiedetä. Doksorubisiini asettuu DNA:n ketjujen väliin (interkalaatio) hydrofobisen rengasrakenteensa ansiosta, ja kiinnittyy DNA:n ja topoisomeraasi II:n muodostamaan kompleksiin. Topoisomeraasi II -entsyymin toiminta estyy, sen muodostamat DNA:n katkokset jäävät pysyviksi ja DNA:n kopioiminen estyy. Tätä pidetään solunsalpaajavaikutuksen kannalta keskeisenä. Keskimmaisten ren-

kaiden kinoni- ja hydrokinonirakenteen takia doksorubisiini voi luovuttaa ja vastaanottaa elektronin ja muodostaa vapaita radikaaleja, jotka reagoivat hapen kanssa muodostaen superoksidin. Se aiheuttaa DNA:n katkoksia ja vaurioittaa solukalvoja. Vaikutus ei ole faasispesifinen, vaikka sytotoksisuus onkin suurin solun S-vaiheessa.

Doksorubisiinia annetaan laskimoon infuusiona. Se jakautuu valtaosin kudoksiin, mutta siirtyy vain vähäisessä määrin keskushermostoon. Doksorubisiini poistuu elimistöstä metaboloitumalla maksassa; kolmivaiheisen eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 20–48 tuntia. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle annosta on pienennettävä.

Doksorubisiinia käytetään monien karsinoomien (rinta-, muna-sarja-, rakko-, ja keuhkojen pienisolusyöpä), sarkoomien, lymfoomien, myelooman ja akuuttien leukemioiden hoidossa.

Liposomaalisen doksorubisiinivalmisteen kinetiikka poikkeaa perinteisen valmisteen kinetiikasta. Se on rekisteröity toistaiseksi vain AIDS:iin liittyvän Kaposin sarkooman hoitoon.

Tärkein kerta-annosta rajoittava toksinen vaikutus on luuydin-suppressio. Lisäksi doksorubisiini voi aiheuttaa pahoinvointia, suun ja suolen limakalvovaurioita, hiustenlähtöä, sydämen rytmihäiriöitä sekä vaikean paikallisen kudosaaurion, jos infuusio ei osu suoneen. Pitkäaikaishoitoa rajoittaa suurten kumulatiivisten annosten aiheuttama sydänlihaskudosaaurio ja sydämen vajaatoiminta. Kliinisesti merkittävän vajaatoiminnan riski on 1–5 %, kun kokonaisannosta 550 mg/m² ei ylitetä, mutta se lisääntyy suuremmilla annoksilla huomattavasti. Jos sydänlihaskudosaaurio syntyy, se on yleensä pysyvä.

Kokeellisten tutkimusten mukaan syöpäsolut voivat olla resistenttejä doksorubisiinille monen mekanismin avulla. Solukalvon monilääkeresistenssiä aiheuttava P170-glykoproteiini poistaa doksorubisiinia soluista. Topoisomeraasi II -entsyymin muutokset ja apoptoosin estyminen voivat myös olla resistenssin syinä.

Muut antrasykliinit

Epirubisiini on doksorubisiinin lähijohdos, jonka antituumorivaikutus on samanlainen. Se metaboloituu hieman nopeammin ja sen toksisuus on hieman vähäisempi kuin doksorubisiinin.

Daunorubisiinia käytetään lähinnä akuuttien leukemioiden hoidossa. Se on hieman vähemmän limakalvo- ja sydäntoxinen kuin doksorubisiini. Daunorubisiinista tehty liposomaalinen valmiste on toistaiseksi rekisteröity AIDS:iin liittyvän Kaposin sarkooman hoitoon.

Idarubisiini on daunorubisiinin johdos, jonka D-renkaasta puuttuu metoksiryhmä. Se on lipidiliukoisempi kuin useimmat muut antrasykliinit, ja noin 40 % suun kautta annettavasta annoksesta imeytyy. Metaboliitti idarubisinoli on yhtä aktiivinen kuin idarubisiini, mutta eliminoituu sitä hitaammin. Idarubisiinin ja idarubisinolin termi-

- *kinetiikka*

- *kliininen käyttö*

- *haittavaikutukset*

Valmisteita

Doxorubicinum, doksorubisiini (Adriamycin®, Caelyx®, Doxorubicin Nycomed®, Doxorubicin Pharmed®)
Epirubicinum, epirubisiini (Farmorubicin®)
Daunorubicinum, daunorubisiini (DaunoXome®)
Idarubicinum, idarubisiini (Zavedos®)

- *resistenssi*

- *epirubisiini*

- *daunorubisiini*

- *idarubisiini*

naaliset puoliintumisajat ovat 16 tuntia ja 46–54 tuntia. Idarubisiinia käytetään akuuttien leukemioiden, lymfoomien ja rintasyövän hoidossa.

Muut antibiootit

Bleomysiini

- *vaikutusmekanismi*

Bleomysiini on *Streptomyces verticillus* -bakteerin syntetisoiden emäksisten glykopeptidien seos, jossa on eniten A₂-peptidiä. Se sitoutuu DNA:han, erityisesti guaniiniin, ja kelatoi 2-arvoisen rautaionin. Ferroionin hapettuminen kolmiarvoiseksi ferri-ioniksi vapauttaa elektronin, joka reagoidessaan hapen kanssa muodostaa superoksidi- ja hydroksyyli-radikaaleja. Radikaalit puolestaan irrottavat DNA:sta emäksiä ja aiheuttavat DNA:n katkoksia. Kasvainsolut ovat herkimmillään bleomysiinin vaikutukselle G₂-vaiheen lopussa ja mitosisin alussa.

- *kinetiikka*

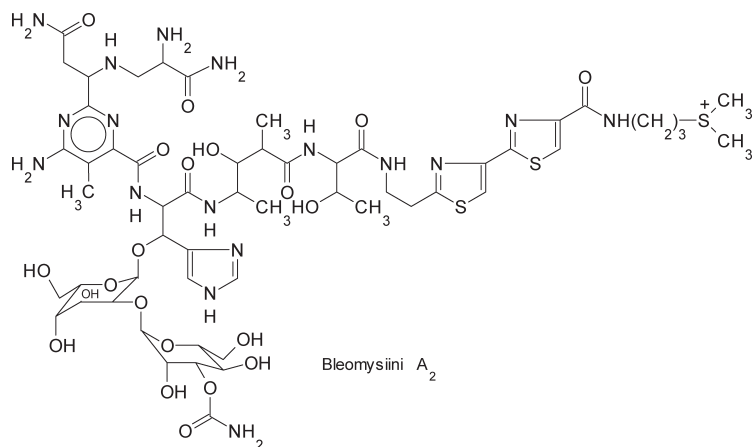
Laskimoon ruiskutetun bleomysiinin eliminaation puoliintumisaika on 2–4 tuntia, hitaan infuusion jälkeen 6–9 tuntia. Eliminaatio tapahtuu hydrolaasientsyymien avulla sekä osittain erittymällä munuaisten kautta, ja siksi munuaisten vajaatoiminnassa annosta on pienennettävä. Bleomysiiniä voidaan antaa myös lihakseen ja pleura- tai peritoneaalionteloon.

- *kliininen käyttö*

Bleomysiiniä käytetään levyepiteelisyöpien, kivessyövän ja lymfoomien hoitoon.

- *haittavaikutukset*

Useimmista muista solunsalpaajista poiketen bleomysiinin luuydintoksisuus on vähäinen. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat suun tulehdus, ihottuma, hyperpigmentaatio sekä kuumereaktio, johon



61. Kasvainten kemoterapiaa

joskus liittyy verenpaineen lasku, jopa sokki. Merkittävä sivuvaikutus on myös bleomysiinin aiheuttama pneumoniitti, joka voi kehittyä vaikeaksi keuhkofibroosiksi. Keuhkovaurion riski liittyy suuriin kerta-annoksiin tai suuriin kumulatiivisiin annoksiin, ja sitä lisäävät sädehoito keuhkojen alueelle, potilaan korkea ikä ja muut solunsalpaajat.

Resistenssi bleomysiinihoidolle voi johtua kataboloivan bleomysiinihydraasin aktiivisuuden lisääntymisestä. Myös DNA:n vaurioiden nopeutunut korjaus voi aiheuttaa resistenssiä.

Valmisteita

Bleomycinum, bleomysiini
(Bleomycin®)

- *resistenssi*

Daktinomyysiini

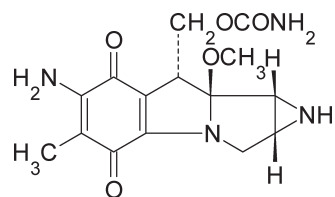
Daktinomyysiini on *Streptomyces parvulus* -bakteerin tuottama antibiootti, joka muodostuu aktinosiini-nimisestä fenoksatsonirenkaasta ja kahdesta syklistä peptidirenkaasta. Fenoksatsoni reagoi DNA:n vastakkaisissa ketjuissa olevien guaniiniemästen kanssa ja asettuu DNA-ketjujen väliin. Sidos on huomattavan stabiili ja estää RNA-polymeraasin toiminnan ja DNA:n transkription. Lisäksi topoisomeraasi II -entsyymi estyy. Daktinomyysiiniä annetaan laskimoon. Eliminaation puoliintumisaika on 36 tuntia. Käyttöalueita ovat pehmytkudossarkoomat, Ewingin sarkooma, Wilmsin kasvain, rhabdomyosarkooma, luun sarkooma ja istukkasyöpä. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, limakalvovauriot, ihottuma, hiustenlähtö ja luuytimen suppressio.

Valmisteita

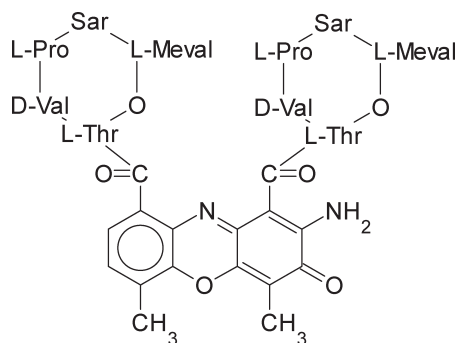
Dactinomycinum, daktinomyysiini
(Cosmegen®)
Mitomycinum, mitomysiini (Mitostat®, Mutamycin®)

Mitomysiini

Mitomysiini on *Streptomyces caespitosus* -bakteerin tuottama yhdiste, joka sisältää uretaani-, kinoni- ja atsiridiiniosat. Kinoniosan pelkistymisen avulla se aktivoituu ja toimii alkyloivana aineena ja aiheuttaa ristsidoksia ja DNA:n katkoksia. Aktivoitunut mitomysiini



Mitomysiini

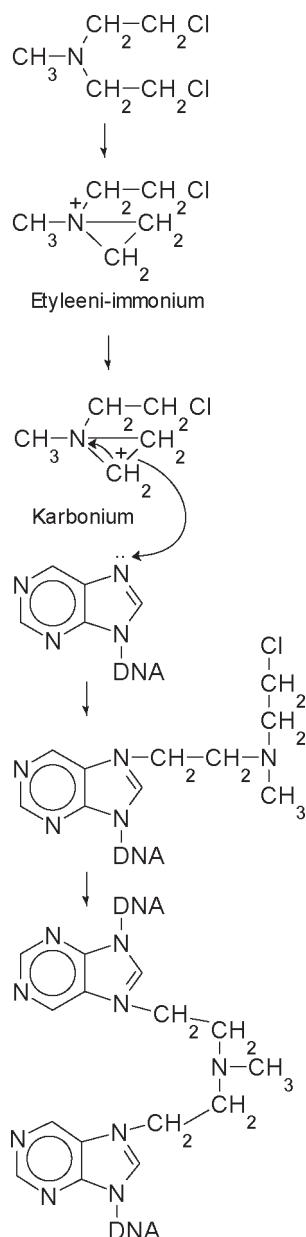


Daktinomyysiini

Sar = sarkosiini

Meval = N-metyylivaliini

Kasvainten kemoterapiaa



Kuva 61-5. Alkyloivan aineen vaikutusmekanismi. Kloorimetiinistä muodostuu klooriatomin irrottua reaktiivisen karbocationin sisältävä yhdiste, joka reagoi guaniinin 7-asemassa olevan typpiatomin kanssa. Toinen alkyloiva sivuketju reagoi samalla tavalla toisen guaniinimolekyylin kanssa, jolloin syntyy kovalenttisisidos DNA-ketjun sisälle tai kahden DNA-ketjun välille.

voi reagoida hapen kanssa ja aiheuttaa vapaiden hydroksyyli- ja dikaalien muodostumista. Käyttöaiheita ovat rintarauhasen, kohdunkaulan, keuhkojen, mahalaukun, virtsarakon sekä pään ja kaulan alueen syövät. Tärkein haittavaikutus on luuydinsuppressio, joka on vaikeimmillaan 3–4 viikon kuluttua annosta. Muita sivuvaikutuksia ovat hiustenlähtö, suun tulehdus ja keuhkofibroosi. Lisäksi voi kehittyä mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, trombositopenia ja munuaisvaurio. Infuusio suonen ulkopuolelle aiheuttaa paikallisen kudoksen vaurion.

Muut interkalatoivat aineet

Mitoksantroni

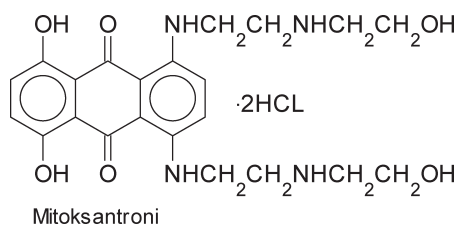
Mitoksantroni on antraseenidionijohdos. Se kiinnittyy DNA:han sekä interkalatoitumalla että sivuketjuiensa avulla ja aiheuttaa topoisomeraasi II -entsyymin eston välityksellä DNA:n katkoksia. Käyttöaiheita ovat eräät karsinoomat, lymfoomat ja leukemiat. Mitoksantronin annetaan laskimoon. Se jakautuu valtaosin kudoksiin, eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla, ja terminaalinen puoliintumisaika on 29–75 tuntia, joillakin potilailla huomattavasti pidempi. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, luuydinsuppressio, sydämen vajaatoiminta, stomatiitti ja joskus hiustenlähtö.

Amsakriini

Amsakriini on synteettinen akridiinijohdos, jota käytetään akuutin leukemian hoidossa. Eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla maksassa, puoliintumisaika on 6–9 tuntia. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat luuydinsuppressio, pahoinvointi, hyperbilirubinemia, tromboflebiitti ja erityisesti hypokalemian yhteydessä esiintyvät sydämen rytmihäiriöt.

Alkyloivat aineet

Alkyloivien aineiden alkyyliryhmät (esimerkiksi metyyli-, etyyli) muodostavat erilaisten välivaiheiden kautta kovalenttisisidoksia biologisesti tärkeiden ryhmien kuten fosfaatti-, amino-, sulfhydryyli-, hydroksyyli-, karboksyyli- ja imidatsoliryhmien kanssa. Sytotoksinen vaikutus perustuu pääosin DNA:n alkylointiin. Erityisesti guaniinin 7-asemassa oleva typpi atomi alkyloituu helposti. Alkyloivat aineet, joissa on kaksi alkyloivaa ryhmää, muodostavat kovalentteja sidoksia DNA-ketjun sisällä, kahden DNA-ketjun välille (kuva 61-5) tai DNA:n ja proteiinimolekyylin välille. DNA-ketjujen välillä ole-



via ristosidoksia pidetään sytotoksisen vaikutuksen kannalta tärkeimpinä. Seurauksena voi olla puriinirenkään rikkoutuminen tai DNA-ketjun katkeaminen. Alkylaation seurauksena guaniini voi muodostaa emäsparin tyymiin kanssa (sytosiinin sijasta), jolloin uusi, syntetisoituva DNA tai RNA on virheellistä.

Alkylöivien aineiden sytotoksinen vaikutus ei ole faasispesifinen mutta DNA alkyloituu helpommin ollessaan yksisäikeisessä muodossa. Soluissa olevat DNA:ta korjaavat entsyymit voivat palauttaa DNA:n jälleen normaaliksi, mutta suurten annosten aiheuttamat monet ristosidokset eivät korjaannu. Nopeasti jakautuvassa solukossa alkylöivien aineiden vaikutus tulee helpommin esiin myös siksi, että alkylointituotteet eivät ehdi korjaantua ennen solun jakautumista.

Syynä sytotoksisen vaikutuksen vähenemiseen voi olla solun lisääntynyt kyky korjata DNA:n vaurioita korjausentsyymien avulla. SH-ryhmiä sisältävien proteiinien, glutationin tai glutationi-S-transferaasiaktiivisuuden lisääntyminen inaktivoivat alkylöiviä aineita ja aiheuttavat resistenssiä.

Syklofosfamidi

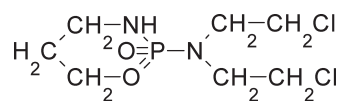
Syklofosfamidi imeytyy hyvin, noin 90-prosenttisesti ruoansulatuskanavasta, mutta suuria annoksia käytettäessä se annetaan infuusiona laskimoon. Plasmassa 20 % on sitoutuneena proteiineihin. Sellaisenaan syklofosfamidi on inaktiivinen, mutta maksan mikrosomaalisen sytokromi P450 -järjestelmän avulla se aktivoituu useiksi metaboliiteiksi (kuva 61-6). 4-hydroksisyklofosfamidi ja aldofosfamidi diffundoituvat hyvin intrasellulaaritalaan, jossa niistä muodostuu fosforamidisinappikaasua, sytotoksisen vaikutuksen kannalta tärkeintä metaboliittia. Syklofosfamidin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 4–8 tuntia, fosforamidisinappikaasun intrasellulaarinen puoliintumisaika on 50 minuuttia.

4-hydroperoksisyklofosfamidi ja mafosfamidi ovat syklofosfamidin analogeja, joista vesiliuoksessa muodostuu 4-hydroksisyklofosfamidia. Koska ne eivät tarvitse aktivoitumiseen metaboloitumista maksassa, niitä voidaan käyttää syklofosfamidin vaikutusten tutkimuksissa in vitro ja luuydinsiirännäisen käsittelyyn.

Valmisteita

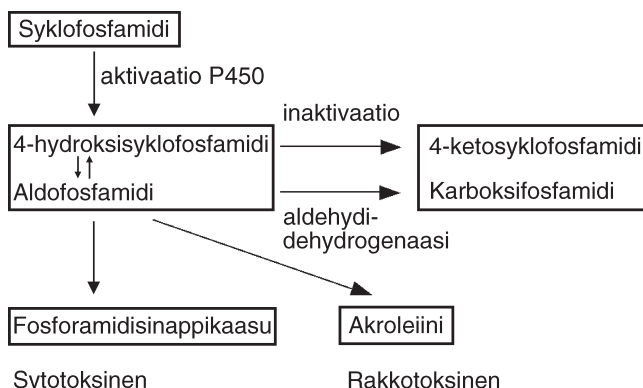
Amsacrinum, amsakriini (Amekrin®)
Mitoxantronum, mitoksantroni
 (Novantrone®)

• *kinetiikka*



Syklofosfamidi

Kasvainten kemoterapiaa

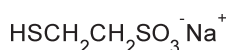


Kuva 61-6. Syklofosfamidin metabolia sytotoksiseksi fosforamidisinappikaasuksi, rakkotoksiseksi akroleiiniksi ja inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

- *kliininen käyttö*

- *haittavaikutukset*

- *mesna*

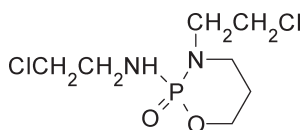


Mesna

Yhdistelmähoidossa syklofosfamidia käytetään lukuisten kiinteiden kasvainten, lymfomien sekä akuutin ja kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa. Ainoana solunsalpaajana tai kortikosteroidin kanssa sitä käytetään lymfoomissa, kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa, myeloomassa ja immunosuppressiivisena aineena.

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat leukopenia, trombosytopenia, pahoinvointi, hiustenlähtö ja haavainen rakkotulehdus. Rakkoärsytys aiheutuu aktiivisista metaboliiteista. Sen estämiseksi varsinkin suuriannoksen hoidon yhteydessä annetaan merkaptotaanisulfonaattia eli mesnaa (ks. ifosfamidi). Myös runsas nesteytys ja diureesi vähentävät rakkovaurion vaaraa. Muiden alkyloivien aineiden tapaan syklofosfamidi on teratogeeninen ja karsinogeeninen. Pitempiaikaisessa käytössä se aiheuttaa steriliteetin.

Ifosfamidi



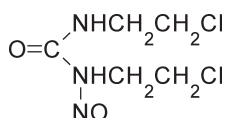
Ifosfamidi

Ifosfamidi on syklofosfamidin sukuinen alkyloiva solunsalpaaja. Täydellistä ristiresistenssiä syklofosfamidin kanssa ei kuitenkaan ole. Sitä käytetään lymfomien ja eräiden kiinteiden kasvainten hoidossa. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat luuydinsuppressio, haavainen rakkotulehdus ja munuaisvaurio. Lisäksi suuret annokset voivat aiheuttaa ohimeneviä näköharhoja, uneliaisuutta ja sekavuutta, joiden syyksi epäillään klooriasetaldehydimetaboliittia.

Rakkovauriota voidaan estää tehokkaasti merkaptotaanisulfonaatin eli mesnan avulla. Plasmassa siitä muodostuu inaktiivinen disulfidijohdos, dimesna. Se erittyy nopeasti virtsaan ja munuaistiehyissä se pelkistyy osittain takaisin mesnaksi glutationireduktaasin katalysoimana. Virtsaissa mesna sitoo -SH-ryhmänsä avulla akroleiinia ja alkyloivia metaboliitteja inaktiivisiksi yhdisteiksi. Normaaliannoksina mesna ei vähennä solunsalpaajan tehoa kasvaimen eikä se estä ifosfamidin muihin elimiin kuin rakkoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia.

Valmisteita

Cyclophosphamidum, syklofosfamidi (Sendoxan[®], Syklofosamid[®])
Mesnum, mesna (Uromitexan[®])
Ifosfamidum, ifosfamidi (Holoxan[®])



Karmustiini

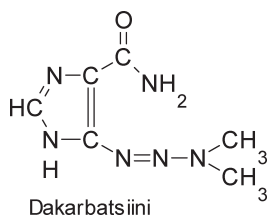
- vaikutusmekanismi

- kinetiikka

- haittavaikutukset

- resistenssi

- streptotsosiini



Dakarbatsiini

Valmisteita

Dacarbazine, dakarbatsiini (Dacatic®)
temotsolomidi (Temodal®)

Nitrosourat

Karmustiini eli BCNU (1,3-bis-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-urea) ja lomustiini eli CCNU (1-(2-kloorietyyli)-3-sykloheksyyli-1-nitroso-urea) ovat nitroso-urearyhmän tärkeimmät solunsalpaajat. Ne hajoavat elimistössä ei-entsymaattisesti. Muodostunut kloorietyyli-diatsonihydroksidi alkyloi guaniinin 6-asemassa olevan happiatomin. Välivaiheena syntyy alkyloiva rengasrakenne, joka puolestaan alkyloi toisessa DNA-säikeessä olevan sytosiinin. Tällöin muodostuu DNA-säikeiden välinen ristsidos (muiden alkyloivien aineiden aiheuttama ristsidos on tavallisimmin guaniini-guaniini-sidos).

Lipofiilisyytensä vuoksi nitrosourat läpäisevät hyvin veri-aivoesteen poiketen tässä suhteessa useimmista muista solunsalpaajista. Karmustiinia annetaan tavallisesti laskimoon infusiona 1–2 tunnin kuluessa. Se eliminoituu metaboloitumalla ja sen puoliintumisaika on 90 minuuttia. Lomustiinia annetaan suun kautta. Tärkeimpiä käyttöaiheita ovat lymfoomat, myelooma, aivokasvaimet ja jotkut kiinteät kasvaimet. Suuria karmustiiniannoksia käytetään kantasolujen siirron esihoidossa.

Annosta rajoittava haittavaikutus on luuydinsuppressio. Pienimmillään granulocyte- ja trombocytytiarvot ovat joskus vasta 5–6 viikon kuluttua lääkkeen annosta. Muita sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi ja pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä keuhkofibroosi, munuaisvaurio ja hedelmättömyys. Keuhko- ja munuaisvaurion riski lisääntyy, kun potilaan saama kumulatiivinen karmustiiniannos ylittää 1 400 mg/m².

Nitroso-ureoita kohtaan kehittyy resistenssi, jos solun O-6-alkyyliguaaniini-DNA-alkyyli transferaasin määrä lisääntyy, koska tämä entsyymi poistaa kloorietyyli-diatsoniumin guaniinista ja estää DNA-säikeiden välisen ristsidoksen muodostumista.

Streptotsosiini on *Streptomyces achromogenes* -bakteerin tuottama antibiootti ja metyyli-nitroso-urean glukosijohdos. Se vaikuttaa suhteellisen selektiivisesti haimassa Langerhansin saarekkeiden beetasoluihin. Sitä käytetään metastasoituneen saarekesolukarsinooman ja karsinoidikasvaimen hoidossa.

Dakarbatsiini eli DTIC

Dakarbatsiini metaboloituu 5-(3-metyylitriatseno)-imidatsoli-4-karboksiamidiksi eli MTIC:ksi, joka on varsinainen vaikuttava aine. Se alkyloi DNA:ta, erityisesti guaniinia. Dakarbatsiinia käytetään Hodgkinin taudin, melanooman ja sarkoomien hoidossa. Sen tärkeimmät sivuvaikutukset ovat pahoinvointi, luuydinsuppressio ja kudosaivourio ekstravasaation yhteydessä.

Temotsolomidi

Temotsolomidi on uusi dakarbatsiinin kaltainen mutta suun kautta otettava alkyloiva aine. Imeydyttyään se muuttuu nopeasti samaksi vaikuttavaksi aineeksi MTIC:ksi kuin dakarbatsiini. Temotsolomidi on rekisteröity toistaiseksi aivokasvainten hoitoon, mutta sillä on saatu aikaan vasteita myös melanoomassa. Tärkeimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, trombositopenia ja neutropenia.

Platinajohdokset

Sisplatiini

Platinajohdokset ovat kiinteiden syöpäkasvainten hoidossa tärkeitä solunsalpaajia. Sisplatiini on platinan, ammoniumin ja kloridin

- vaikutusmekanismi

61. Kasvainten kemoterapiaa

kompleksi. Intrasellulaaritulassa klooriatomit hydrolysoituvat helposti ja sisplatiini muodostaa ristisidoksia DNA-ketjujen sisällä ja välillä sekä DNA:n ja proteiinien välillä (kuva 61-7). Erityisen herkästi se reagoi guaniinin typpiin kanssa. Seurauksena on DNA:n rakenteen muutos ja monien DNA:n toiminnan ja kahdentumisen kannalta keskeisten entsyymien estyminen. Vaurio käynnistää apoptoosin.

Sisplatiini annetaan laskimoon infuusiona. Plasmassa 95 % siitä on sitoutunut proteiineihin. Sisplatiini pääsee hyvin useimpiin kudoksiin ja sitoutuu moniin makromolekyyleihin, mutta se pääsee huonosti keskushermostoon. Eliminaatio tapahtuu monivaiheisesti. Ensimmäisen 6 tunnin aikana noin 20 % annetusta annoksesta poistuu pääasiassa sellaisenaan munuaisten kautta. Tämän jälkeen sisplatiini poistuu hitaammin, osin sellaisenaan, osin erilaisina metaboliitteina päivien kuluessa.

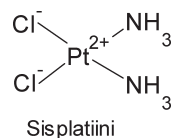
Sisplatiinin käyttöaiheita ovat munasarjan, rakon, kiveksen, keuhkojen sekä nenän ja kaulan alueen syövät ja lymfoomat. Tärkeimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, munuaisvaurio, neuropatia, kuulovaurio, hypomagnesemia ja hypokalemia. Sisplatiinia ei pidä antaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on huomattavasti huonontunut, ja varovaisuus on tarpeen samanaikaisesti muiden munuaistoksisien lääkkeiden (mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, siklosporiini) sekä munuaisten kautta eliminoituvien lääkkeiden kanssa käytettäessä. Munuaisvaurion riskiä voidaan pienentää jakamalla annos usealle päivälle sekä huolehtimalla riittävästä nesteytyksestä ja diureesista.

Resistenssin mekanismeja on useita. Sisplatiini voi päästä huonosti intrasellulaaritilaan, solujen glutationin ja SH-ryhmiä sisältävien proteiinien pitoisuudet voivat olla suurentuneet, solujen kyky korjata DNA-muutoksia voi olla lisääntynyt. Resistenssi voi syntyä myös siten, että solu sietää sisplatiinin aiheuttamia vaurioita ilman, että apoptoosi käynnistyy.

Karboplatiini

Sisplatiinin moniin syöpälajeihin kohdistuvan vaikutuksen ja toisaalta vaikeiden sivuvaikutusten takia on kehitetty ja tutkittu tuhansia platinaa sisältäviä johdoksia. Laajaan kliiniseen käyttöön niistä on kuitenkin toistaiseksi tullut vain karboplatiini.

Plasmassa alle neljännes karboplatiinista on sitoutuneena proteiineihin. Sitä pääsee jonkin verran myös keskushermostoon. Erityminen riippuu munuaisten toiminnasta. Annetusta annoksesta 90 % erittyy virtsaan vuorokauden kuluessa. Karboplatiinin antituumorivaikutus on sisplatiinin vaikutuksen kaltainen, mutta hoitotulokset eivät eri syövässä ole kuitenkaan olleet aivan samat.



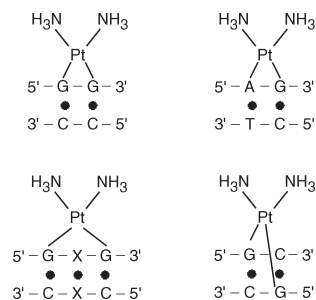
- *kinetiikka*

- *kliininen käyttö*

Valmisteita

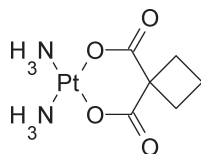
Cisplatinum, sisplatiini (Cisplatin Faulding®, Cisplatin Nycomed®, Cisplatin Pharmacia & Upjohn®, Cisplatin Pharmalink®, Platino®)

- *resistenssi*



Kuva 61-7. Sisplatiinin sitoutuminen DNA:han.

Kasvainten kemoterapiaa



Karboplatiini

Valmisteita

Carboplatinum, karboplatiini
(Carboplatin Pharmacia & Upjohn®,
Carboplatin Pharmedin®, Carboquin®,
Paraplatin®)

Taulukko 61-5. Solunsalpaajien suojalääkkeitä.

Solunsalpaaja	Toksinen vaikutus	Suojalääke
Syklofosfamidi, ifosfamidi	Rakkotoksisuus	Mesna
Metotreksaatti	Sytopeniat, limakalvotoksisuus	Kalsiumfolinaatti
Sisplatiini	Munuaistoksisuus, sytopeniat	Amifostiini
Alkyloivat aineet	Sytopeniat	Amifostiini
Antrasykliinit	Sydäntoksisuus	Deksratsoksaani
Useimmat	Granulosytopenia	Granulosyyttien kasvutekijät

Karboplatiini aiheuttaa huomattavasti vähemmän pahoinvointia mutta enemmän luuydinsuppressiota kuin sisplatiini. Neuropatia, kuulo- ja munuaisvauriot ovat harvinaisia.

Solunsalpaajahoidon suojalääkkeet

Elimistön normaaleja kudoksia voidaan rajoitetussa määrin suojata solunsalpaajien haitallisilta vaikutuksilta (taulukko 61-5). Suojaavista lääkkeistä aikaisemmin on mainittu ifosfamidin ja syklofosfamidin rakkovaikutuksia estävä mesna ja metotreksaatin toksisuudelta suojaava kalsiumfolinaatti. Granulosytopenia on useimpien solunsalpaajien tavallisin haittavaikutus ja sen kestoa ja syvyyttä voidaan vähentää granulosityttien kasvutekijöiden, filgrastiimin ja lenograstiimin sekä granulositytti-makrofagikasvutekijän molgrastiimin avulla.

Amifostiini

Amifostiini on kehitetty etsittäessä aineita, jotka voisivat suojata elimistöä säteilyn vaikutuksilta. Solunsalpaajahoidon yhteydessä se estää sisplatiinin aiheuttamia munuaisvaurioita ja alkyloivien aineiden aiheuttamia sytopenioita. Sitä annetaan infuusiona laskimoon. Plasmassa se defosforyloituu muutamissa minuuteissa aktiiviseksi aineeksi WR-1065. Tämä metaboliitti hapettuu helposti ja muodostaa rikkiatomiensa avulla dimeerisen yhdisteen, luovuttaa vetyatomin ja neutraloi solunsalpaajien tai sädehoidon muodostamia vapaita radikaaleja. WR-1065 voi myös sitoutua alkyloiviin aineisiin ja sisplatiiniin ja estää niitä muodostamasta komplekseja DNA:n kanssa. Tärkeimmät haittavaikutukset ovat verenpaineen lasku ja pahoinvointi.

Deksratsoksaani

Antrasykliinien aiheuttaman sydänvaurion oletetaan syntyvän siten, että antrasykliini muodostaa raudan kanssa komplekseja, jotka katalysoivat vapaiden happiradikaalien muodostumista, ja nämä puolestaan aiheuttaisivat sydänlihaskaurioita. Deksratsoksaani on lipidiuukoinen molekyyli, joka pääsee helposti intrasellulaaritalaan. Se hydrolysoituu EDTA:n kaltaiseksi kelatoivaksi aineeksi ICRF-198, joka sitoo intrasellulaaritalassa olevaa ja myös antrasykliiniin sitoutunutta rautaa ja estää tällä tavoin vapaiden radikaalien muodostumista.

Erkki Elonen