

Eturauhassyövän yksilöllinen hoitovalinta – apuna molekyylipatologiset merkkiaineet ja biopankki

Eturauhassyöpä on hyvin heterogeeninen tauti. Se voi olla täysin merkityksetön tai tappava. Tähän liittyvätkin eturauhassyövän hoidon suurimmat haasteet. Ennuste on erinomainen jopa ilman hoitoja, jos syöpä on pieni, paikallinen ja hyvin erilaistunut ja jos sen Gleasonin luokka on enintään 6. Sen sijaan huonosti erilaistuneen syövän hoito kannattaa (Eggerer ym. 2011).

Kliinisen työn kannalta eturauhassyöpä voitaisiinkin jakaa kolmeen ryhmään: 1) kliinisesti merkityksettömät (ei hoitotarvetta), 2) kliinisesti merkittävät (hoidoilla parannettavissa) ja 3) aggressiiviset tai jo diagnoosihetkellä levinneet eturauhassyövät, joihin ei toistaiseksi ole parantavaa hoitoa. Ongelmana on kuitenkin ennustamisen vaikeus yksittäisen potilaan osalta. Lukuisista eturauhassyövän ennustetekijöihin liittyvistä tutkimuksista huolimatta kliiniseen käyttöön ovat vakiintuneet vain levinneisyysluokka ja Gleasonin pisteytys. Niihin perustuva jako mainittuihin ryhmiin ei ole riittävän luotettava. PSA-arvo on kohtalainen väline eturauhassyövän diagnostiikassa ja erinomainen taudin seurannassa, mutta valitettavasti sen tai PSA-kinetiikan mukaan (esimerkiksi PSA-pitoisuuden kahdentumisaika) avulla taudin aggressiivisuuden luotettava ennustaminen ei yksilön osalta ole mahdollista (Antonarakis ym. 2012).

Eturauhassyöpä on tavalla tai toisella riippuvainen androgeenireseptorin (AR) kautta tapahtuvasta signaalinvälityksestä, ja tähän levinneen eturauhassyövän hoito onkin perustunut jo vuosikymmenien ajan (Visakorpi 2011). Kastratiolla hoidetuilla potilailla AR:n kautta tapahtuva signaalinvälitys voi käynnistyä uudelleen taudin edetessä. Näillä

potilailla on havaittu reseptorissa aktivoivia mutaatioita, silmukointivariantteja, geenin amplifikaatio tai muuttunut mRNA:n tuotanto ja siten proteiinin yli-ilmentymistä (Feldman ja Feldman 2001). Uudelleen aktivoituminen voi tapahtua myös lisääntyneen kinaasisignaaloinnin, koregulaattoreiden toiminnan muutoksen tai kasvainsolujen androgeenisynteesin välityksellä (Chen ym. 2008). Toisaalta AR:n toimintaa estävillä hoidoilla saatetaan vaikuttaa geeneihin, jotka normaalisti androgeenin agonistivaikutuksen myötä ovat hiljentyneitä ja jotka näin tukevat normaalia erilaistumista kasvun sijaan (Wang ym. 2009). Viime vuosina on kehitetty uusia lääkkeitä, jotka torjuvat androgeenireseptorin sitoutumista DNA:han tai estävät androgeenisynteesin. Myös uusilla solunsalpaajilla on saavutettu elinaikaa pidentävä hoitovaste ensivaiheen solunsalpaajahoidon jälkeenkin. Uusimmillakaan lääkkeillä levinnyttä eturauhassyöpää ei voida kuitenkaan parantaa, ja vaikutukset kokonaiselinajan pidentymiseen ovat olleet muutamia kuukausia, esimerkiksi abirateroniasetaatilla ja MDV3100:lla (entsalutamidi) keskimäärin noin neljä kuukautta (De Bono ym. 2011 Scher ym. 2012). Entistä tehokkaampia ja uusiin kohdemolekyyleihin vaikuttavia lääkkeitä siis tarvitaan (Agarwal ym. 2011).

Toisin kuin monissa muista kiinteissä syövyissä, eturauhassyövässä ei ole osoitettu merkittäviä yksittäisiä aktivoivia geenimutaatioita. Vuonna 2005 löydetty fuusiogeeni *TMPRSS2-ERG* ei sekään ole yksinään osoittautunut merkittäväksi ennustetta määrittäväksi tekijäksi (Tomlins ym. 2005). Koko perimän laajuisella kasvainkudoksen sekvensoinnilla on kui-

tenkin saatu viitteitä siitä, että geenien uudelleenjärjestäytymisellä on yhteys kromatiinin ja transkription säätelyyn (Berger ym. 2011). Eri signaalintireiteillä on toisiinsa vaikuttavia säätelymekanismeja (esim. PI3-kinaasi ja AR), ja ERG-fuusion myötä androgeenideprivoituissa olosuhteissa kasvua säätelevien geenien promoottorialueilla paljastuu kohtia, joihin AR pääsee sitoutumaan (Wang ym. 2009, Carver ym. 2011). Sekvensointi- ja muiden laboratoriotekniikoiden kehittyessä ja halventuessa löydetään myös eturauhassyövistä lisää (geeni)muutoksia, joiden perusteella potilaita voidaan ryhmitellä alakategorioihin ennusteen ja lääkehoidon kohteiden mukaisesti.

Uudet menetelmät asettavat kuitenkin haasteita translationaliselle tutkimukselle ja bioinformatiikalle, sillä tieto pitää pystyä yhdistämään kliinisiin aineistoihin, jotta asetetut odotukset toteutuvat. Tämä tarkoittaa sitä, että kliinisten tietojen, potilasnäytteiden ja prekliinisten tutkimuslaboratorioiden välille pitää saada eettisesti kestävä mutta toimiva kolmiyhteys. Kansalliset toiminta- tai perustamisvaiheessa olevat biologisten näytteiden kokoelmat sekä biopankit ovat tässä avainasemassa. HUB eli Helsingin Urologinen Biopankki (www.hubbiobank.fi) on hanke, jossa tähän pyritään luomalla ammattimaisesti organisoitu, tarkkaan prosessikuvaukseen ja laadunvalvontaan perustuva biopankki. Siinä yhdistetään potilasnäytteet, kliiniset tiedot ja uusimmat laboratoriotekniikat. Tarkoituksena on kerätä kaikilta kirjallisen suostumuksensa antaneilta HYKS:ssä hoidetuilta urologisilta syöpäpotilailta veri-, virtsa- ja kudospäätteet hoidon eri vaiheissa. Hankkeella pyritään parantamaan tutkijoiden mahdollisuuksia translationaaliseen tutkimukseen, jossa hyödynnetään laadukkaita kliinisiä näytteitä. HUB:n näytekereyksen yhteydessä kehitämme myös lääkeainetestausta in vitro ja ex vivo yksilöllisempien täsmähoitojen kehittämiseksi.

Translationaalinen eturauhassyöpätutkimus tarvitsee myös tarkkaan karakterisoituja laajoja ja potilasaineistoja, joissa on taudin keskimääräisesti hyvän ennusteen takia pitkä seuranta-aika. Tällainen on jo vuonna 2001 kliinisten tietojen ja kudospölköiden keräämisen osalta

käynnistynyt FinnProstata IX -tutkimus eli niin sanottu Kansallinen eturauhassyöpä-kudossiru. Kyseessä on neljän suomalaisen yliopistosairaalan radikaaliprostatektomiolla hoidettujen potilaiden kudospäätteistä ja kliinisistä tiedoista yhdistämällä luotu kudossirukokoelma. Sen avulla voidaan tutkia nopeasti lähes 2000 potilaan aineistossa halutun proteiinin merkitystä taudin käyttäytymisen ennustamisessa, niin että päätemuuttujana on eturauhassyöpäkuolleisuus.

Eturauhassyövän, kuten muidenkin kiinteiden syöpien, hoidossa tulevat korostumaan kasvaimen molekyylipatologiset ja molekyyli-geneettiset muutokset ja sitä myötä yksilölliset hoitovalinnat. Tämän takia myös Suomessa tarvitaan tiiviimpää yhteistyötä perustutkimuksen ja potilaita hoitavien klinikoiden välillä. Siten luomme tutkijoille parhaat mahdollisuudet uusien innovaatioiden tekemiseen ja tarjoamme potilaille parhaan hyödyn uusista tutkimusmenetelmistä ja lääkeaineista. Uhkana kaikelle tälle on alati vähenevä tutkimusrahoitus (EVO) sekä biopankkien valvontaa ja niiden rahoitusta yliopistosairaaloissa koskeva epävarmuus niin kansallisesti kuin EU:n tasolla. ■



TUOMAS MIRTTI, LT, osastonlääkäri, vanhempi tutkija
HUSLAB, Meilahden patologian laboratoriot
ja Suomen molekyyliäketieteen instituutti, FIMM



ANTTI RANNIKKO, dosentti, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto, kliininen laitos
HYKS:n urologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Tuomas Mirtti: Apuraha (Tekes)

Antti Rannikko: Apuraha (Syöpäsäätiö, Tekes), asiantuntijapalkkio (Abbott, Orion, Sanofi), johtokunnan tms jäsenyys (Suomen Urologipalvelu Oy), työsuhde (Suomen Urologipalvelu Oy), luontopalkkio (Orion Abbott, Pfizer, Lilly, Astra-Zeneca, Astellas), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Orion Abbott, Pfizer, Lilly, Astra-Zeneca, Astellas)

KIRJALLISUUTTA

- Agarwal N, Sonpavde G, Sternberg CN. Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:950–60.
- Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, ym. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU International* 2012;109:32–9.
- Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, ym. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011; 470:214–20.
- Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, ym. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 2011;19:575–86.
- Chen Y, Sawyers CL, Scher HI. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8:440–8.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, ym. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
- Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, ym. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185:869–75.
- Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1:34–45.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, ym. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, ym. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644–8.
- Wang Q, Li W, Zhang Y, ym. Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independent prostate cancer. *Cell* 2009; 138:245–56.
- Visakorpi T. Mitä uutta eturauhassyövän molekyylibiologiassa? *Duodecim* 2011;127:587–9.