

Petteri Hervonen ja Tapio Utriainen

Levinneen eturauhassyövän lääkehoito

Levinneen eturauhassyövän hoito ja ennuste ovat muuttuneet merkittävästi muutaman viime vuoden aikana. Kastratiohoito eli androgeenideprivaatio on edelleen hoidon kulmakivi. Eturauhassyöpä muuttuu kastraatioresistentiksi androgeenideprivaatiohoidon aikana keskimäärin 2–3 vuoden kuluessa. Kastratioresistentin sairauden hoidossa uudet hormonaaliset hoidot, abirateroni ja entsalutamidi, ovat osoittautuneet tehokkaiksi ja turvallisiksi. Ne ovat myös rajoitetusti erityiskorvattavia. Lisäksi varhaisen vaiheen dosetakseli-solunsalpaajahoito yhdistettynä hormonaaliseen hoitoon on tehokas, kun solunsalpaajahoitoon soveltuvan hormonihoitoon herkästi reagoivan potilaan tautitaakka on laaja. Luustoon levinneen sairauden hoidossa voidaan käyttää ²²³radium-radionuklidihoitoa, jonka on myös osoitettu pidentävän elinaikaa. Lähitulevaisuus näyttää, vakiinnuttavatko uudet radionuklidihoitot, kuten ¹⁷⁷lutetiumilla leimattu prostataspesifinen membraaniantigeeni (¹⁷⁷Lu-PSMA) ja edellä mainittujen lääkehoitojen yhdistelmähoidot asemaansa eturauhassyövän hoidossa.

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä. Vuonna 2015 uusia tapauksia todettiin Suomessa 4855. Potilaan keskimääräinen ikä diagnoosihetkellä on 70 vuotta, ja sairauden ilmaantuvuus lisääntyy voimakkaasti iän myötä. ICD-10-diagnoosikoodi C61 kattaa monimuotoisen ja ennusteeltaan vaihtelevan tautikirjon. Sairauden biologista aggressiivisuutta kuvaa vastikään uudistettu ja selkeytetty histologinen Gleasonin luokitus (ISUP-luokitus). Suurin osa syövästä on adenokarsinomia, muut histologiset alatyypit ovat harvinaisia.

Eturauhassyövälle on tyypillistä pitkä, oireeton alkuvaihe. Paikallinen leviäminen eturauhasesta ympäröiviin kudoksiin on mahdollista. Tavallisimmin tauti leviää luustoon (80 %:lla potilaista) ja imusolmukkeisiin (40–50 %:lla). Maksa- ja keuhkoetäpesäkkeet ovat levinneen taudin alkuvaiheessa harvinaisia.

Kastratiohoito

Levinneen eturauhassyövän lääkehoidon kulmakivi on edelleen androgeenideprivaatio eli kastratio, joka voidaan toteuttaa LHRH (luliberiini) -analogeilla tai kirurgisesti orkiektomialla. Ihon alle ruiskeina kuukausittain

annettava LHRH-antagonisti degareliksi on paljon käytetty aloitushoito, sillä sen teho perustuu nopeaan testosteronipitoisuuden pienemiseen eikä sen käyttöön liity testosteronin flare-ilmiötä. Aloitukseen ei tällöin tarvitse liittää antiandrogeenihoitoa. Lääkevalmisteelle ominaisia haittoja ovat kuukausittainen annosväli ja yleiset pistoskohtareaktiot, joiden vuoksi hoitoa usein jatketaan muilla, 3–6 kk:n välein annettavilla LHRH-agonistivalmisteilla.

Hormonaalisen hoidon aloitusvaiheessa ja hoidon jatkuessa tulisi arvioida myös osteoporoosin riskiä, ja odotettavissa olevan luuntiheyden heikkenemisen vuoksi kalkki-D-vitamiinilisää suositellaan. Lääkkeettömiä luuntiheyttä parantavia menetelmiä ovat liikunta ja tupakoinnin välttäminen. Mikäli osteoporoosi todetaan, hoitona voidaan käyttää esimerkiksi denosumabia puolen vuoden välein ihon alle annettavana ruiskeena.

Varhaisen vaiheen solunsalpaaja-hoito

Dosetakselin liittäminen hormonihoitoon on osoittautunut levinneen, mutta vielä hormoneille herkän taudin ensilinjan hoitona merkit-

Ydinasiat

- » Levinneen eturauhassyövän hoito ja ennuste ovat parantuneet uusien hoitomuotojen myötä.
- » Uudet hormonaaliset lääkkeet abirateroni ja entsalutamidi ovat tehokkaita ja turvallisia kastratioresistentissä vaiheessa.
- » Dosetakseli-solunsalpaajan yhdistäminen alkuvaiheen hormonihoitoon parantaa merkittävästi taudin ennustetta.
- » ²²³radium-radionuklidihoido on tehokas luustoetäpesäkkeiden hoito.
- » Uudet radionuklidihoidot, kuten ¹⁷⁷lutetium-PSMA, ovat lupaavia, mutta vielä tutkimuksellisia hoitoja.

tävästi tehokkaammaksi kuin pelkkä hormonihoito (1,2). Tätä yhdistelmähoitoa tulisi tarjota erityisesti solunsalpaajahoitoon soveltuville hyväkuntoisille potilaille, joiden tautitaakka on suuri. Dosetakselihoito annoksella 75 mg/m² annetaan yhteensä kuusi kertaa kolmen viikon välein polikliinisinä infuusioina. Yhdistelmähoito parantaa elinajan odotetta jopa 17 kk verrattuna pelkkään hormonihoitoon. Solunsalpaajahoidon haitat ovat yleensä hyvin hallittavissa käyttämällä valkosolukasvutekijää ja oireenmukaista tukilääkitystä.

Kastratioresistenssi

Androgeenideprivaatio ei ole parantava hoito, ja hormonihoitojen teho vähenee asteittain ajan myötä, tyypillisesti 2–3 vuoden kuluessa, kun syöpäsolut muuttuvat kastratioresistenteiksi. Levinneen kastratioresistentin eturauhassyövän kriteerit esitetään **TAULUKOSSA**.

Kastratioresistentin sairauden hoitoon on käytettävissä useita eri vaihtoehtoja (kabatsitakseli, abirateroni, entsalutamidi ja ²²³radium) mutta optimaalista hoitojen antamisjärjestystä ei tunneta. Yhdistelmähoitojen tehosta ei vielä ole näyttöä, ja niiden käyttöä rajoittavat usein potilaiden perussairaudet, vajavainen suorituskyky ja ikä. Yhdistelmähoidon kustannukset

ovat suuret, minkä vuoksi sen todellinen hoitokustannus on huolellisesti arvioitava jokaisen potilaan osalta.

Uudet hormonaaliset lääkkeet

Myös kastratioherkän etäpesäkkeisen taudin hoidossa tutkitaan niin abirateronia ja entsalutamidia kuin muitakin uusia hormonihoitoja yhdistettynä alkuvaiheen androgeenideprivaatioon. Entsalutamidi on tehokkaampi kuin antiandrogeenihoidon aiemmin lisätty bika-lutamidi, joten etäpesäkkeisen taudin maksimaalista androgeenisalpausta (”blokadinhoito”) suositellaan yhdistettäväksi entsalutamidiin.

Potilaat, jotka ovat oireettomia tai lievästi oireilevia antiandrogeenihoidon epäonnistuttua ja jotka eivät vielä tarvitse solunsalpaajahoidoa, saavat erillisellä B-lausunnolla abirateronin tai entsalutamidin vuoden 2018 alusta lähtien rajoitetusti erityiskorvattuna. Tämä lienee kliinisesti merkittävin muutos levinneen kastratioresistentin eturauhassyövän hoidossa Suomessa pitkään aikaan.

Abirateroni ja entsalutamidi ovat tutkimusten mukaan teholtaan varsin samankaltaisia (3,4). Niiden on osoitettu pidentävän kokonaiselinaikaa 3–5 kk ja radiologista etenemättömyysaikaa kastratioherkässä vaiheessa jopa 18 kk. Vertailevaa laajaa tutkimustietoa lääkkeiden tehoeroista ei ole. Siedettävyydessä tai turvallisuudessa ei ole havaittu merkittäviä eroja. Hoitovaste todetaan jo jopa 4–6 viikon hoidon jälkeen. Hoitovastetta tulee seurata sekä prostataspesifisen antigeenin (PSA) mittauksilla että kuvantamistutkimuksilla riittävän tiheästi.

Solunsalpaajahoitoon soveltumattomien potilaiden hoitomahdollisuus näillä uusilla lääkkeillä on kliinisesti merkittävää. Hoitoa voidaan harkita sairauden etenemisen vuoksi huonokuntoisillekin potilaille, jos heidän arvioidaan siitä hyötyvän. Entsalutamidin annos on 160 mg/vrk, ja sen tavallisin haittavaikutus on lievä väsymys. Abirateronin annos on 1 000 mg/vrk, ja siihen yhdistetään glukokortikoidilaman estämiseksi prednisoloniannos 10 mg/vrk. Hoidon aikana tulee seurata kaliumarvoja hoitoon liittyvän hypokalemiariskin vuoksi.

Solunsalpaajahoito kastreatioresistentissä vaiheessa

Solunsalpaajahoidon asema kastreatioresistentin sairauden hoidossa on muuttunut uusien hoitojen myötä. Dosetakselihoitoa tulisi harkita, jos vaste alkuvaiheen hormonaaliseen hoitoon jää alle vuoden mittaiseksi tai tarvitaan nopeaa vastetta uhkaavien sisäelin- tai imusolmuke-etäpesäkkeiden vuoksi. Kabatsitakselihoitoa voidaan harkita, jos tauti ei ole herkkä dosetakselille tai potilas ei siedä dosetakselihoitoa. Kabatsitakselihoitoon merkittävimmät haittavaikutukset ovat neutropenia ja siihen liittyvä kuume. Lääkettä suositellaan annettavaksi aiempaa pienempänä annoksena, 20 mg/m² infuusiona kolmen viikon välein. Hoidon tueksi suositellaan valkosolukasvutekijän antamista (5).

²²³radium-radionuklidihoido

Mikäli sairaus rajoittuu pääosin luustoon ja luustoetäpesäkkeistä aiheutuu oireita, voidaan käyttää ²²³radium-radionuklidihoidoa. Hoitosarjan pituudeksi suositellaan kuutta polikliinistä infuusiota kuukauden välein. Annos on 55 KBq/kg, ja se annetaan isotooppihoitoyksikössä. Lääke on osoittautunut hyvin siedetyksi. Laajassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa elinikä pidentyi 3–4 kk:lla, elämänlaatu parani ja ei-toivotut luustotapahtumat vähenivät (6). Lääkettä on tutkittu myös levinneen taudin varhaisemmassa eli oireettomassa vaiheessa yhdistettynä uuden polven hormonaalisiin hoitoihin, mutta toistaiseksi ²²³radium-radionuklidihoidoa suositellaan annettavaksi yksinään eikä yhdistelmähoitona abirateronin tai entsalutamidin kanssa.

¹⁷⁷lutetium-PSMA-radionuklidihoido

¹⁷⁷Lu-PSMA-hoito on toistaiseksi kokeellinen mutta erittäin mielenkiintoinen hoito, jota voidaan pitää eturauhassyövän merkkiaineohjattuna täsmähoitona. Satunnaistetut tutkimukset tämän ja muiden uusien radionuklidihoidojen hoidon tehosta ja turvallisuudesta kuitenkin puuttuvat, ja tiedot hoidon tehosta perustuvat takautuviin potilasaineistoihin (7,8). Muun muassa HUS Syöpäkeskuksessa hoidon tehoa

TAULUKKO. Levinneen kastreatioresistentin eturauhassyövän kriteerit.

1. Seerumin testosteronipitoisuus (S-Testo) kastreatiota vastaava eli alle 1,7 nmol/l.
2. PSA-arvo suurentunut vähintään kolmessa peräkkäisessä mittauksessa ja PSA-arvo yli 2 µg/l.
3. Pehmytkudosetäpesäkkeiden kasvu tai vähintään kaksi uutta luuston etäpesäkettä kuvantamistutkimuksissa.

ja turvallisuutta selvitetään edenneen kastreatioresistentin sairauden edetessä elinaikaa pidentävien standardihoitojen jälkeen. Alustavat tutkimustulokset ovat lupaavia.

Kuvantamisen menetelmien kehittyessä eturauhassyövän levinneisyysluokittelu muuttuu nopeasti. ⁶⁸gallium-PSMA-PET-TT on osoitettu herkemäksi kuin totunnaiset standardimenetelmät eli vartalon tietokonetomografia ja luuston isotooppikuvaus. Menetelmän etuja ovat tarkempi primaaritaudin levinneisyyden luokittelu sekä kuratiivistavoitteisen leikkaus- tai sädehoidon jälkeen todetun PSA-arvon suurenemiseen liittyvän paikallisen taudin uusiutumisen toteaminen.

Harvaetäpesäkkeinen eturauhassyöpä

Harvaetäpesäkkeisellä eli oligometastaattisella taudilla tarkoitetaan yksittäisiä (yhdestä viiteen) etäpesäkkeitä muodostanutta sairautta. Satunnaistetuissa tutkimuksissa arvioidaan sekä primaarikasvaimen kohdistuvaa paikallista hoitoa että etäpesäkkeiden aktiivista säde- tai leikkaushoitoa. Levinnyttäkin syöpää sairastava potilas saattaa hyötyä esimerkiksi eturauhasen sädehoidosta obstruktiivista oireistoa ehkäisevänä ja elinikääkin pidentävänä hoitona (9).

Meneillään on useita satunnaistettuja tutkimuksia, joiden tulokset näyttävät, onko tämä nopeasti yleistynyt harvaetäpesäkkeisen sairauden aktiivisempi hoitolinja perusteltavissa. Toistaiseksi näyttö perustuu vain takautuviin potilassarjoihin.

Lopuksi

Edenneen eturauhassyövän hoidossa on tapahtunut viime vuosina merkittäviä edistysaskelei-

ta. Sen luonne on muuttunut osin krooniseksi, tehokkailla hoidoilla kurissa pysyväksi taudiksi. Vuonna 2015 eturauhassyöpään kuoli kuitenkin edelleen 921 potilasta.

Uudet hormonaaliset valmisteet abirateroni ja entsalutamidi ovat tehokkaita ja turvallisia lääkkeitä sairauden kastroatioresistentissä vaiheessa, ja tulevaisuudessa niiden käyttö laajenee myös varhaisempaan vaiheeseen, hormoniherkän eturauhassyövän hoitoon. Nämä hoidot tulisi aloittaa eturauhassyövän lääkehoitoihin

perehtyneessä uro-onkologisessa yksikössä, jossa on optimaalisen hoidon valintaan, hoitojen haittojen arviointiin ja seurantaan perehdytetty henkilökunta sekä mahdollisuus moniammatilliseen yhteistyöhön. Levinneen eturauhassyövän hoidossa korostuu moniammatillisen osaamisen merkitys, sillä diagnostiikka, kuvantaminen, uudet standardihoidot ja tutkimukselliset, lupaavat hoidot kehittyvät nopeasti. ■

PETTERI HERVONEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

TAPIO UTRIAINEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Petteri Hervonen: Apuraha (MSD), luento-/asiantuntijapalkkio (Astellas, Amgen, Roche, Ipsen, Pfizer, Sanofi, Bayer, Janssen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, Sanofi, Astellas)

Tapio Utriainen: Apuraha (Bayer, Orion), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astellas, Bayer, BMS, Janssen-Cilag, Sanofi), korvaukset kongressikuluista (Bayer, Celgene, Janssen-Cilag, Orion, Roche, Sanofi)

KIRJALLISUUTTA

1. James ND, Sydes MR, Clarke NW, ym. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163–77.
2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, ym. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–46.
3. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, ym. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
4. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, ym. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, ym. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
6. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, ym. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
7. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, ym. Prostate-specific membrane antigen theranostics: therapy with lutetium-177. *Curr Opin Urol* 2018;28:197–204.
8. Calopedos RJS, Chalsani V, Asher R, ym. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:352–60.
9. Parker CC, James ND, Brawley CD, ym. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:3253–66.

SUMMARY

Treatment of metastatic prostate cancer

Treatment and prognosis of metastatic prostate cancer have improved substantially during the last few years. Androgen deprivation therapy is still the cornerstone of therapy. Abiraterone acetate and enzalutamide have demonstrated efficacy and proven to be safe in the treatment of castration-resistant disease. Early docetaxel chemotherapy combined with androgen deprivation is a potent treatment especially for patients with high tumor burden. Radium-223 treatment is associated with an overall survival advantage for castration-resistant disease with predominant bone metastasis. The near future will show whether new radionuclide treatments such as Lutetium-177 and combination therapies will be a part of our standard treatment approaches.