

Leena Vehmanen, Niina Matikainen, Anu Anttonen, Petteri Hervonen ja Tapio Utriainen

Eturauhassyöpää sairastavan potilaan luusto

Eturauhassyöpä ja sen androgeenideprivaatiohoito (ADT) altistavat potilaan osteoporoosille ja luunmurtumille. Eturauhassyövän toteamisvaiheessa tulisi arvioida murtumariski ja aloittaa ainakin elintapahoitoon perustuva murtumien ehkäisy. Luustolääkkeiden käyttö ADT:hen liittyvän osteoporoosin hoidossa ei ole riittävästi vakiintunut. Luuhun levinnyt eturauhassyöpä voi aiheuttaa kipua, palliatiivisen sädehoidon tarvetta, murtumia tai selkäydinkompressiota. Näiden luustokomplikaatioiden estossa ja hoidossa käytetään bisfosfonaatteja ja denosumabia, mutta niiden hyöty on osoitettu vasta eturauhassyövän edettyä kastraatioresistenttiin vaiheeseen. Eturauhassyövän systeemihoitokin voi vähentää luuston haittatapahtumia. Luustoetäpesäkkeiden aiheuttamaa kipua lievitetään kipulääkkeiden lisäksi ulkoisella sädehoidolla.

ADT parantaa edenneen eturauhassyövän ennustetta ja on sen keskeisin hoitomuoto (1). Se toteutetaan farmakologisesti tai kirurgisesti orkiektomialla. Sitä tehostetaan usein antiandrogeneilla tai lisämunuaisen androgeenisynteesin salpaajilla. ADT:n haittavaikutuksia esitetään **KUVASSA 1**.

Erityisesti iäkkäillä eturauhassyöpään sairastuneilla on usein pienentynyt luuntiheys, osteoporoosi tai muita luuston terveyden riskitekijöitä (**TAULUKKO**). Eturauhassyövän ADT-hoito aiheuttaa sarkopeniaa, joka myös vaikuttaa murtumarisktiin (2). Hoidon yhteydessä tulisi kartoittaa luuston riskitekijät ja arvioida osteoporoosilääkityksen tarvetta.

Yli 80 %:lla levinnyttä eturauhassyöpää sairastavista todetaan luustoetäpesäkkeitä (1). Niihin voi liittyä kipua, murtumia tai selkäydin-kompressio ja harvoin hyperkalsemiaa.

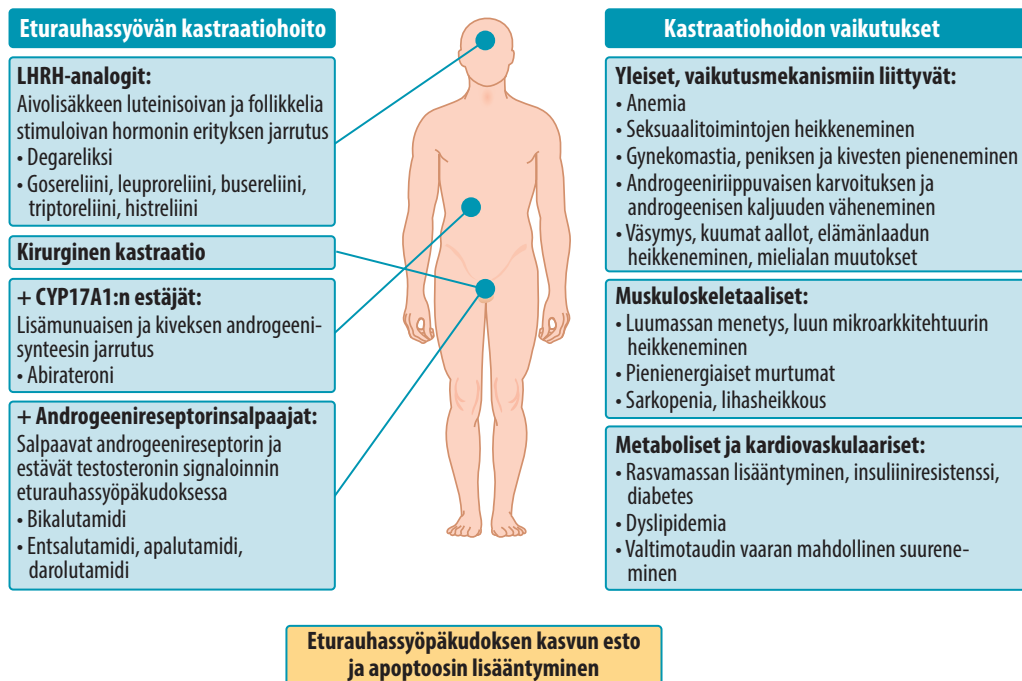
Luustokomplikaatioiden lääkehoidossa käytetään tavallisimmin denosumabia ja oireiden lievitykseen kipulääkkeiden lisäksi ulkoista sädehoitoa. Myös kirurgia voi olla tarpeen. Eturauhassyövän etenemistä jarruttavat hormoni- ja radionuklidihoidot sekä solunsalpaajat vähentävät luustokomplikaatioiden riskiä.

ADT:n luustovaikutukset

ADT kiihdyttää luun hajoamista ja muodostumista, mutta hajoamista enemmän. Syynä on testosteroni- ja estrogeenipitoisuuksien merkittävä pieneneminen, joka aktivoi osteoklasteja ja luuston hajoamista sekä hidastaa luun muodostumista. Molekyyllitason mekanismeja ovat erityisesti estrogeenipitoisuuden pienenemisen aikaansaama osteoklastien erilaistumistekijän (RANK-ligandi) aktivaatio ja osteoprotegeriinin esto. Tämän seurauksena kuoriluu haurastuu ja luupalkit heikkenevät, jolloin luun massa ja lujuus pienenevät. Luuntiheys pienenee ensimmäisen ADT-vuoden aikana lannerangassa 2–5 % ja lonkassa 1–4 % (2,3).

ADT:hen liittyy 20 %:n murtumariski. Eturauhassyöpä ilman hormonihoitoakin suurentaa murtumariskin 13 %:iin diagnoosia seuraavina viitenä vuotena (4). Iäkkäisyys ja pitkä hormonihoito lisäävät luustohaittojen todennäköisyyttä. ADT:hen liittyvät murtumat ovat yhteydessä suurentuneeseen kuolleisuuteen (2).

Luustohaittojen ehkäisy. Liikuntaa, tupakoimattomuutta ja alkoholin käytön rajoittamista suositellaan luuston perushoidoksi



KUVA 1. Androgeenideprivaatiohoito (ADT) voidaan toteuttaa farmakologisesti tai kirurgisesti. Kuvassa ADT:n lääkeryhmät ja vaikutuskohteet. Eturauhassyöpäkudoksen lisäksi ADT vaikuttaa testosteroni- ja estrogeenipitoisuuksien pienenemisen myötä laajasti terveyteen.

(5). Liikunnan vaikutuksesta eturauhassyövän ADT-hoidon aikana tehdyt pienehköt tutkimukset ovat kuitenkin jääneet tuloksiltaan vaatimattomiksi (2). Vähintään 1,2 g:n proteiinin saanti painokiloa kohti on suositeltavaa sarkopenian hidastamiseksi (2,5). Kalsium-D-vitamiinivalmisteiden käyttö vähentää ikääntyvien murtumariskiä hiukan (5). Eturauhassyövän hormonihoitoon yhteydessä kalsiumia tulisi saada vähintään 1 000–1 200 mg ja D-vitamiinia 10–20 µg vuorokaudessa (2,5).

Luuntiheysmittausta suositellaan harkittavaksi ADT:n yhteydessä (6,7). Näytti rutiinimaisen mittauksen hyödyistä on kuitenkin puutteellista. Osteoporoottinen nikamakompressio voi olla oireinen tai sattumalöydös rangan radiologisissa tutkimuksissa. Luuntiheysmittaus on paikallaan jo ADT-hoidon alkaessa ainakin, mikäli taustalla on murtuma tai useita **TAULUKOSSA** mainittuja riskitekijöitä. FRAX-laskurilla (www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fi) voidaan arvioida murtumariskiä jopa ilman luuntiheysmittausta.

Mikäli eturauhassyöpää sairastavalla todetaan osteoporoosi tiheysmittauksen tai pienienergiaisen murtuman pohjalta, tutkitaan verenkuvaa sekä plasman, kalsiumin, kreatiniinin, 25-OH-D-vitamiinin, alkalisen fosfaatin (AFOS) ja TSH:n pitoisuudet. Harvinaisempia osteoporoosin taustasairauksia seulotaan tai luustoaineenvaihdunnan merkkiaineita mitataan kliinisen harkinnan mukaan (**TAULUKKO**). D-vitamiinin tavoitepitoisuus osteoporoosia sairastavien osalta on 75–120 nmol/l (5).

Luustohaittojen lääkehoito. Osteoporoosilääkkeet vähentävät eturauhassyövän hormonihoitoon luustohaittoja. Bisfosfonaatit estävät luuta hajottavien osteoklastisolujen toimintaa ja varastoituvat luuhun vuosiksi. Denosumabi on RANK-ligandin monoklonaalinen vasta-aine, joka ei varastoidu luustoon.

Bisfosfonaateista tsoledronaattilääkitys annetaan vuosittaisena 5 mg:n annoksena suoneen. Suun kautta otettavia vaihtoehtoja ovat alendronaatti tai risedronaatti viikoittaisina ja ibandronaatti kuukausittaisena annoksena

TAULUKKO. Miehen osteoporoosin taustatekijöitä (41).

Yleiset	Alkoholin suurkulutus Kalsiumin tai D-vitamiinin puute Primaarinen tai sekundaarinen hypogonadismi Farmakologinen glukokortikoidihoito (yli 5 mg prednisolonekvivalenttia/vrk yli 3 kk:n ajan) Tupakointi Perinnöllinen alttius
Harvinaisemmat	Alipaino Liikunnan puute, ortoreksia Imeytymishäiriö Hypertyreoosi, hyperparatyreoosi, hyperkalsiuria Diabetes, krooninen munuais- tai maksasairaus Reumasairaus Epilepsialääkitys Kemoterapia tai eturauhassyövän androgeenideprivaatio Hepariini, varfariini
Harvinaiset	Multippeli myelooma HIV-infektio, tenofoviiri Mastosytoosi Immunosuppressiohoito (siklosporiini, takrolimuusi) Synnynnäinen luustonhaurastauti (osteogenesis imperfecta), hypofosfatemia, muut (perinnölliset) luun aineenvaihduntasairaudet

(5,7). Denosumabia käytetään ihonalaisesti, annos on 60 mg puolivuositain (5). Vain denosumabilla on Kelan ylempi erityiskorvaus eturauhassyöpää sairastavien hoidossa.

Denosumabi ja bisfosfonaatit estävät ADT:n käyttäjien luuntiheyden pienenemisen (6–8). Denosumabin on osoitettu myös vähentävän paikalliseen eturauhassyöpään sairastuneiden potilaiden murtumariskiä, kun heillä oli ADT:n lisäksi riskitekijöinä yli 70 vuoden ikä, pienentynyt luuntiheys tai aiempi murtuma. Denosumabi puolitti rankamurtumien riskin kolmessa vuodessa lumelääkkeeseen verrattuna (1,5 % vs 3,9 %) (8).

Luustolääkkeiden kohderyhmä tai käyttöaika eturauhassyövän hoidossa eivät ole vakiintuneet. Suuren murtumariskin potilaille suositellaan ensisijaisesti denosumabia ja toissijaisesti bisfosfonaatteja. Luustolääkitystä ehdotetaan ainakin niille miehille, joiden luuntiheys on selkeästi pienentynyt (T-luku < -2) tai jotka ovat sairastaneet pienienenergiaisen murtuman. FRAX-laskuria käytettäessä vähintään 3 %:n lonkkamurtumariski tai vähintään 20 %:n os-

teoporoottisen murtuman riski puoltavat luustolääkitystä (6–9).

Luustolääkkeet eturauhassyövän luuetäpesäkkeiden hoidossa

Luustokomplikaatioiden estossa ja hoidossa käytetään bisfosfonaatteja ja denosumabia kuten osteoporoosinkin hoidossa, mutta annosväli on tiheämpi. Luustolääkkeistä on osoitettu olevan hyötyä vasta eturauhassyövän kastroatioresistentissä vaiheessa eli syövän edetessä tehokkaasta ADT-hoidosta huolimatta.

Suonensisäinen 4 mg:n tsoledronaattiannos vaikuttaa yhtä tehokkaalta yhden tai kolmen kuukauden välein annettuna (10). Paremmen tehon ja potilasystävällisen ihonalaisen annostelun vuoksi denosumabi on syrjäyttänyt tsoledronaatin eturauhassyövän hoidossa. Denosumabin käyttöaiheen mukainen annos luustotäpesäkkeiden hoidossa on 120 mg kuukauden välein.

ADT:hen yhdistetty tsoledronaatti ei vähennä kastroationaivia eli hormoniherkkää

eturauhassyöpää sairastavien potilaiden luustokomplikaatioita (11). Tsoledronaattista ei ole hyötyä ensi linjan hormonihoitoon yhdistetyn dosetakseli-solusalpaajankaan rinnalla (12). Denosumabin vaikutusta kastroationaiivin eturauhassyövän luukomplikaatoriskiinkin ei tunneta.

Luustolääkkeet vähentävät kastroatioiresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien komplikaatoriskiä merkittävästi. Tässä potilasryhmässä tsoledronaatti vähensi luustokomplikaatioita lumelääkkeeseen verrattuna (38 % vs 49 %) (13). Paras teho on denosumabilla, joka vähensi komplikaatoriskiä ja viivästi luukomplikaation ilmaantumista vielä tsoledronaattiinkin verrattuna (14).

Vaikutus eturauhassyövän ennusteeseen. Denosumabi hidasti muutamalla kuukaudella kastroatioiresistenttiä syöpää sairastavien miesten luustoetäpesäkkeiden kehittymistä verrattuna lumelääkkeeseen. Elinaikaohyötyä ei kuitenkaan saavutettu (15).

Pienehkössä 311 potilaan aineistossa suun kautta otettava bisfosfonaatti klodronaatti pidentä kastroationaiivia, luuhun levinnyttä syöpää sairastavien elossaoloaika (16). Suuremmissa tutkimuksissa luustolääkkeiden ei ole todettu vaikuttavan eturauhassyöpäpotilaiden elinajan odotteeseen (6).

Luustolääkkeiden haitat. Leukaluukuoliolla tarkoitetaan jäljempänä leukaluun paljastumista tai leukaluuhun johtavaa fisteliä luustolääkettä käyttäneellä potilaalla. Osteoporoosin hoidossa käytettyjen annosten yhteydessä leukaluukuolio on harvinainen: puolivuositaiseen denosumabiannokseen liittyvä riski on alle 0,1 % (17).

Levinneen syövän hoidossa käytettyjen suurempien kuukausittaisen annoksen osalta riski on monikymmenkertainen. Denosumabi aiheuttaa leukaluukuoliota bisfosfonaatteja useammin, ja suurin riski liittyy näiden peräkkäiseen käyttöön (17,18). Belgialaisessa aineistossa leukaluukuolio kehittyi 7 %:lle bisfosfonaatteja ja 10 %:lle denosumabia saaneista, mutta molempia peräkkäin käyttäneistä 16 %:lle (18).

Tsoledronaatin annosvälin pidentäminen yhdestä kolmeen kuukauteen näyttäisi puolittavan leukaluukuolion riskin (10). Denosumabin

harvennettua annosväliä tutkitaan (19). Leukaluukuolion riskiä voidaan vähentää välttämällä luustolääkkeen aikaisia hampaanpoistoja ja tupakointia sekä huolehtimalla hyvästä suuhygieniasta (17). Huonoennusteiset hampaat tulisi poistaa ja poistokuopan antaa parantua pari kuukautta ennen luustolääkityksen aloitusta. Välttämättömät toimenpiteet luustolääkityksen jo alettua tehdään mikrobilääkesuojassa. Luustolääkkeen tauottamista tällaisessa tilanteessa suositellaan, vaikka tauon hyöty on epävarma (17,20). Jos leukaluukuolio on jo kehittynyt, potilas ohjataan suu- ja leukakirurgin hoitoon.

Veren kalsiumpitoisuuksia seurataan luustolääkityksen yhteydessä hypokalsemian varalta. Kalsiumia suositellaan vähintään 1 000 mg:n ja D-vitamiinia 10–20 µg:n annoksena vuorokaudessa. Munuaisten vajaatoiminta, D-vitamiinin puutos ja kiihtynyt luuaineenvaihdunta, jonka merkinä on suurentunut plasman AFOS-pitoisuus, altistavat vaikealle hypokalsemialle. Hypokalsemia ja D-vitamiinin puutos korjataan ennen hoidon aloitusta, eikä ADT-hoidon aloitukseen tule heti liittää luustolääkettä (6,7,9).

Ruoansulatuskanavan ärsytysoireita voi liittyä suun kautta otettaviin ja flunssan tyyppisiä oireita parenteraalisesti annettuihin bisfosfonaatteihin. Epätavallisia subtrokanteerisia reisiluumurtumia tavataan harvoin luustolääkkeiden haittana. Denosumabihoidon keskeyttäminen voi johtaa kiihtyneen luuaineenvaihdunnan (rebound-ilmiö) myötä selkärankamurtumiin (7).

Eturauhassyövän luuetäpesäkkeiden systeemihoido

Levinneen eturauhassyövän yhteydessä syövän systeemihoidokin vähentää luuston haittatapahtumia. Sekä dosetakseli että abirateroni (lisämunuaisen androgeenisynteesin estäjä) viivästyttävät kastroationaiivin eturauhassyövän oireisia luustotapahtumia (21,22).

Kastroatioiresistentin eturauhassyövän hoidossa solusalpaajat dosetakseli ja kabatsitakseli eivät vähentäneet luustotapahtumia, vaikka kivunlievitys ja elämänlaatu olivat dosetakselia saaneilla paremmat verrattuna historialliseen

vertailupohjaan eli mitoksantronihoitoon (23,24).

Elossaoloajan pitenemisen lisäksi abirateronin on osoitettu vaikuttavan suotuisasti kivunlievitykseen ja luustotapahtumiin dosetakselihoiton jälkeisessä vaiheessa (25). Dosetakselihoitoa edeltänyt abirateroni viivästytti syövän radiologista etenemistä ja opioidilääkityksen aloitusta (26).

Androgeenireseptorin estäjällä entsalutamidilla on vastaavasti elossaoloajan pitenemisen lisäksi suotuisa vaikutus taudin radiologiseen etenemiseen ennen dosetakselihoitoa ja sen jälkeen (27,28). Dosetakselihoiton jälkeen annettu entsalutamidi myös viivästytti luustotapahtumia (27).

Radionuklidi radium-223-dikloridi hakeutuu osteoblastisiin luustoetäpesäkkeisiin ja aiheuttaa alfasäteilijänä hyvin lyhyellä (< 0,1 mm) kantamalla suurienenergiaisen DNA-vaurion syöpäsoluihin. Lääke annetaan suoneen kuukauden välein. Radium-223 pidensi luustoetäpesäkeoireisten potilaiden elinajan odotetta ja aikaa oireiseen luustotapahtumaan (29).

Kolmen uuden androgeenireseptorin estäjän (apalutamidi, darolutamidi ja entsalutamidi) on osoitettu pidentävän etäpesäkkeetöntä aikaa ja elossaoloaikaa miehillä, joilla ei tavanomaisessa kuvantamisessa todettu etäpesäkkeitä mutta joiden PSA-pitoisuus kahdentui ADT:n aikana 4–5 kuukaudessa. Toisin kuin darolutamidi, apalutamidi ja entsalutamidi lisäsivät murtumien ja kaatumisten riskiä. Vain 10 % tutkimuspotilaista käytti osteoporoosilääkitystä, mikä sopii käsitykseen vähäisestä luustolääkkeiden käytöstä ADT:n yhteydessä (30–32).

Luustoetäpesäkkeiden ulkoinen sädehoito

Eturauhassyövän luustoetäpesäkkeiden aiheuttamaa kipua voidaan lievittää ulkoisella sädehoidolla. Kertafraktiohoito (1 x 8 Gy) ja fraktioitu sädehoito (5–6 x 4 Gy tai 10 x 3 Gy) ovat yhtä tehokkaita kivunlievityksessä, eikä niiden haittavaikutuksissakaan ole eroja (33).

Syöpäpotilaista 60–80 % saa sädehoidosta osittaisen kivunlievityksen ja 25–30 % täydellisen kipuvasteen (33). Paras teho saavutetaan

Ydinasiat

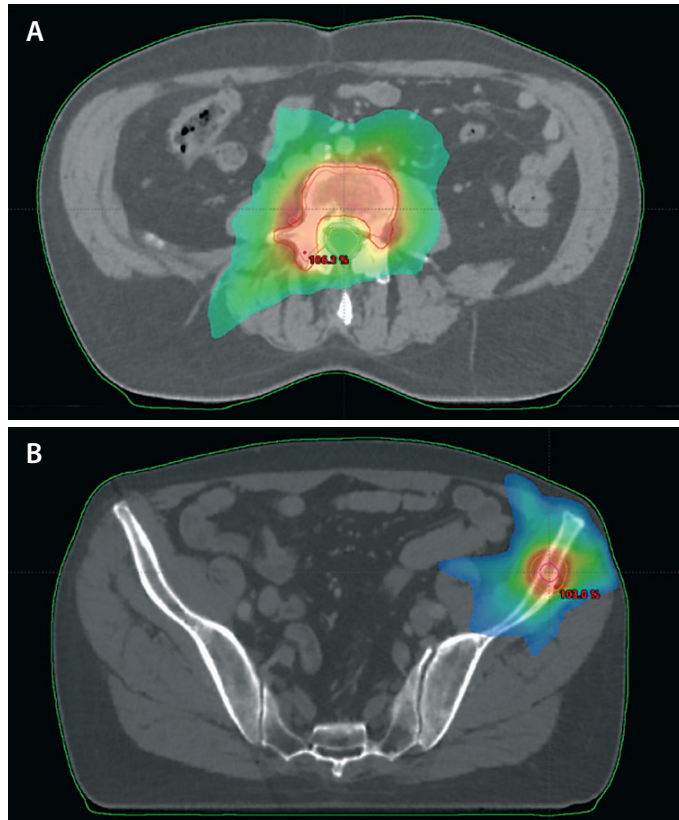
- ▶ Eturauhassyövän testosteronivaikutuksen estoon tähtäävä hormonaalinen hoito altistaa potilaan osteoporoosille ja luunmurtumille.
- ▶ Hoidon yhteydessä tulisi kartoittaa murtumariski ja aloittaa osteoporoosin hoito tarvittaessa.
- ▶ Denosumabi ja bisfosfonaatit estävät luuntiheyden pienenemistä ja denosumabi vähentää murtumariskiä.
- ▶ Levinneen eturauhassyövän hoidossa denosumabi ja bisfosfonaatit vähentävät haitallisia luustotapahtumia taudin kastroatioresistentissä vaiheessa.
- ▶ Luustoon levinneen eturauhassyövän tehokkaasta systeemihoidosta, radionuklidihoidoista ja ulkoisesta sädehoidosta voi myös olla hyötyä.

4–8 viikon aikana, ja vaste jatkuu keskimäärin 3–6 kuukautta.

Saman alueen uusintasädehoidon tarve on yleisempää kertafraktiolla hoidetuilla potilailla kuin fraktioidun hoidon saaneilla (20 % vs 8 %) (34). Koska sädehoito voidaan useimmiten uusita turvallisesti, kertafraktiota pidetään ensisijaisena komplisoitumattoman luustoetäpesäkkeen aiheuttaman kivun hoidossa. Hoidettaessa komplisoitunutta luustoetäpesäkettä, kuten selkäydinkanavaan kasvavaa pehmytkudosmassaa tai kantavan luun murtumavaarallista pesäkettä, tulee ensisijaisesti harkita fraktioitua hoitoa, toki huomioiden potilaan kokonaistilanne ja ennuste (34). Tapauskohtaisesti arvioidaan myös kirurgisen hoidon tarve.

Stereotaktista suuren kerta-annoksen sädehoitoa on tutkittu luuston etäpesäkkeiden aiheuttaman kivun hoidossa. Tavanomainen palliatiivinen kertafraktio- tai fraktioitu sädehoito ja stereotaktinen sädehoito (1 x 18 Gy, 3 x 10 Gy tai 5 x 7 Gy) paransivat elämänlaatua ja vähensivät kipua yhtä tehokkaasti (35). Rangan etäpesäkkeiden stereotaktisella 1 x 16–18 Gy:n sädehoidolla ei saavutettu tavanomais-

KUVA 2. Säteihoidon annosjakau-
mat värein kuvattuna. Kyseessä on
potilas, jonka plasman PSA-pitoi-
suuden havaittiin suurenevan etu-
rauhassyövän radikaalivaihtoehtois-
hoidon jälkeisessä seurannassa. Tä-
män vuoksi tehtiin positroniemis-
siotografia-tietokonetomografia
(PET-TT), jossa käytettiin prosta-
taspesifistä varjoainetta (PSMA) ja
todettiin kaksi poikkeavaa etu-
rauhassyövän etäpesäkkeiksi sopivaa
kertymää. Lannerangan etäpesäke-
keeseen annettiin 3×8 Gy:n (A) ja
suoliluupeäkkeeseen 3×10 Gy:n
(B) stereotaktinen sädehoito.



ta 1×8 Gy:n kertafraktiohoitoa parempaa ki-
vunlievitystä, mutta uusintasädehoitojen tarve
oli vähäisempi (36). Lisäksi on saatu alustavia
tuloksia siitä, että stereotaktisella sädehoidolla
voitaisiin vaikuttaa taudin etenemättömyys-
aikaan eturauhassyövän oligometastaattisessa
vaiheessa (KUVA 2) (35,37).

Luustolääkkeiden käyttö eturauhassyövässä

**HUS Syöpäkeskuksen kokemuksia ja käy-
täntöjä.** Luuntiheysmittausta harkitaan kasta-
raatiohoidon alkaessa, jos potilaalla on tausta-
alla pienienergiainen murtuma tai useampia
osteoporoosin tai murtuman riskitekijöitä,
muille viimeistään muutaman vuoden kuluttua
(TAULUKKO). Denosumabia 60 mg:n puolivuo-
sittaisena annoksena suositellaan ADT:n yhtey-
dessä, jos T-luku on huonompi kuin -2 tai po-
tilaalla on ollut murtuma.

Denosumabilääkitys aloitetaan kastreatio-
resistentin luustometastasoinnin hoidossa an-

noksella 120 mg kuukauden välein. Luustoti-
lanteen rauhoittuessa annosväliä harvennetaan
2–3 kuukauteen. Jos luustometastasointi myö-
hemmin etenee tai komplisoituu, palataan kuu-
kauden annosväleihin. Tällä ”tarveharkinnalla”
pyritään vähentämään leukaluukuolion riskiä.
Denosumabin harvennetun annosvälin vaiku-
tuksesta luustokomplikaatioihin ja leukaluu-
kuolion riskiin saadaan luotettavaa tietoa vasta
satunnaistetusta REDUSE-tutkimuksesta (19).

HYKS:n suu- ja leukasairauksien linjan laa-
timan hoitopolun mukaan potilaat ohjataan
hammastilanteen arvioon erikoissairaanhoi-
toon ennen luustolääkityksen aloitusta. Ham-
paanpoiston jälkeen limakalvon annetaan
parantua 2–3 kuukautta ennen luulääkkeen
aloitusta. Jos lääkitystä jo saaneelta potilaalta
on välttämätöntä poistaa hammas, se tehdään
erikoissairaanhoidossa ja mikrobilääkesuojas-
sa. Luustolääkitys tauotetaan mahdollisuuksien
mukaan 2–3 kuukaudeksi ennen ja jälkeen toi-
menpiteen (20).

Omassa aineistossamme vuodelta 2015 leu-

kaluukuolio todettiin 11,4 %:lla luustolääkkeitä käyttäneistä eturauhassyöpöpotilaista (38). Sittemmin luustolääkkeiden käyttö on yhteistyössä urologien kanssa rajattu syövän kastreatioresistenttiin vaiheeseen, peräkkäisestä luustolääkkeiden käytöstä on luovuttu ja denosumabin annosväliä harvennettu luustotilanteen sallies-
sa. Hammashoitokäytänteitä on hiottu yhteis-
työssä suu- ja leukakirurgien kanssa.

Kansainväliset hoitosuositukset. Eturauhassyövän luustoetäpesäkkeiden ja ADT:n luustohaittojen hoitoa on käsitelty muun muassa Yhdysvaltojen syöpäjärjestön (ASCO), Euroopan urologijärjestön (EAU) sekä Yhdysvaltojen urologijärjestön (AUA) suosituksissa. Kun denosumabin käyttöaiheena on osteoporoosi, hoidon tulisi perustua FRAX-riskilaskurin ja luustontiheysmittauksen käyttöön, mutta hoidon optimaalinen kokonaiskesto on avoin. Kastreatioresistentissä luustoon levinneen syövän vaiheessa haitallisten luustotapahtumien ehkäisyyn suositellaan denosumabia kuukausit-

tain tai tsoledronaattia 1–3 kuukauden välein. Oireisten potilaiden hoitoon voidaan harkita radium-223-hoitoa (6,39,40). Suomalaiset hoitokäytännöt ovat pääosin linjassa kansainvälisen suositusten kanssa.

Lopuksi

Eturauhassyövän ADT-hoito altistaa osteoporoosille, olipa tauti paikallinen tai edennyt. Luustoon levinneessä vaiheessa vakavien luustotapahtumien määrä moninkertaistuu. Kivut ja niiden aiheuttama raihnaisuus heikentävät elämänlaatua sekä lisäävät lääke- ja sädehoitojen sekä hoivapalveluiden tarvetta. Näitä ongelmia voidaan vähentää paitsi tehokkaalla syövän systeemihoidolla myös oikea-aikaisella suoraan luustoon vaikuttavalla lääkityksellä. Urologien, onkologien ja hammaslääkäreiden toimiva yhteistyö paikallisesti sovittuine hoitoketjuineen on tässä keskeistä. ■

LEENA VEHMANEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

HUS, Syöpäkeskus (31.3.2021 asti)
Ylilääkäri, Fimea (1.4.2021 lähtien)

NIINA MATIKAINEN, dosentti, LT, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala
Tutkimusohjelmayksikkö CAMM, Helsingin yliopisto

ANU ANTONEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri

HUS, Syöpäkeskus

PETTERI HERVONEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri

Janssen Finland lääketieteellinen johtaja (1.8.2021 lähtien)

TAPIO UTRIAINEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri

HUS, Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Leena Vehmanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer Advisory Board, Ipsen, Roche, Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Roche)

Niina Matikainen: Apuraha (VTR-tutkimusrahoitus), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Gilead, Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (työnantajantajan toimeksianto: Recordati Rare Dis, Novo Nordisk, Ipsen), luottamustoimet (Dyslipidemiat, Käypä hoito -työryhmän jäsen; Endokrinologiyhdistys, hallituksen jäsen; Diabetestutkijat ja Diabetologit, hallituksen jäsen; Haavanhoidon erityispätevyystoimikunta)

Anu Anttonen: Ei sidonnaisuuksia

Petteri Hervonen: Apuraha (MSD, Ipsen), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Roche, Amgen, Bayer, Ipsen, Janssen), luottamustoimet (Valvira, ulkoinen asiantuntija, HUS, eettinen toimikunta)

Tapio Utraiainen: Apuraha (Bayer Oy, Orion Oy, Janssen Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS Oy, Janssen Oy, Orion Oy, Sanofi Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas Oy, Sanofi Oy)

KIRJALLISUUTTA

- Utriainen T, Hervonen P. Levinneen eturauhassyövän lääkahoito. *Duodecim* 2019;135:183–6.
- Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, ym. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:137–45.
- Rachner TD, Coleman R, Hadji P, ym. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:901–10.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, ym. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154–64.
- Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Geriatri ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 8.12.2020]. www.kaypahoito.fi.
- Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, ym. Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: ASCO endorsement of a cancer care Ontario guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:1736–43.
- Coleman R, Hadji P, Body JJ, ym. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2020;31:1650–63.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, ym. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–55.
- Prostate cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network 2020. www.nccn.org.
- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, ym. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:48–58.
- Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, ym. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:1143–50.
- Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, ym. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17:243–56.
- Saad F, Gleason DM, Murray M, ym. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879–82.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, ym. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–22.
- Smith MR, Saad F, Coleman R, ym. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: Results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39–46.
- Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MKB, ym. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009;10:872–6.
- Yarom N, Shapir CL, Peterson DE, ym. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:2270–90.
- Loyson T, van Cann T, Schöffski P, ym. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* 2018;73:100–9.
- Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Maryland: U.S. National Library of Medicine 2021.
- Antiresorptiivista lääkitystä saavien potilaiden hammashoito. Hoitoketjut. HUS-HYKS Suu- ja leukasairauksien linja. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020.
- 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, multi-arm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163–77.
- James ND, de Bono JS, Spears MR, ym. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–51.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, ym. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
- 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.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, ym. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, ym. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, ym. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, ym. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
- 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.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, ym. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, ym. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235–46.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, ym. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
- Rich S, Chow R, Raman S, ym. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018;126:547–57.
- Lutz S, Balboni T, Jones J, ym. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:4–12.
- van de Ven S, van den Bongard D, Pielkenrood B, ym. Patient-reported outcomes of oligometastatic patients after conventional or stereotactic radiation therapy to bone metastases: an analysis of the PRESENT cohort patient-reported outcomes of oligometastatic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:39–47.
- Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, ym. Radiosurgery compared to external beam radiotherapy for localized spine metastasis: phase III results of NRG oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;5:872–8.
- Zhang B, Leech M. A review of stereotactic body radiation therapy in the management of oligometastatic prostate cancer. *Anticancer Res* 2020;40:2419–28.
- Vehmanen L, Suojanen J, Kontio R, ym. High frequency of osteonecrosis of the jaw among denosumab-treated prostate cancer patients. *Acta Oncol* 2017;56:104–6.
- EAU guidelines. Presented at the EAU Annual Congress, 17–21.7.2020 Amsterdam. Arnhem: EAU Guidelines Office 2020.
- Advanced prostate cancer. AUA/ASTRO/SUO guideline. Maryland: American Urological Association 2021.
- Stoch SA, Parker RA, Chen L, ym. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2787–91.