

Pia Alhopuro, Maria Sundvall, Elina Kaikkonen, Reetta Vainionpää,
Tapio Utriainen ja Anna-Kaisa Anttonen

Genominen tieto levinneen eturauhassyövän hoidossa

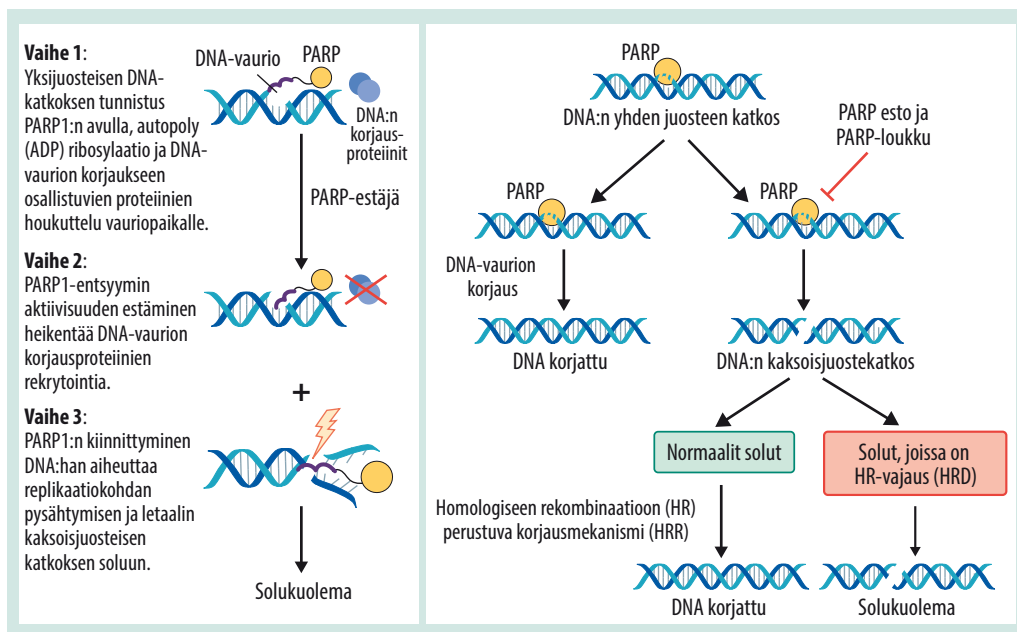
Homologiseen rekombinaatioon (HR) liittyvien geenien somaattisilla ja ituratamuutoksilla on keskeinen merkitys eturauhassyövän kehitymisessä. Noin 9 %:lla etäpesäkkeisistä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää (mCRPC) sairastavista todetaan muutoksia *BRCA2*-geenissä. Genomitestauksessa kasvainnäytteestä eristetään DNA:ta, joka analysoidaan rinnakkaissekvensointimenetelmällä (NGS) geneettisten muutosten tunnistamiseksi ja syövän kasvua edistäviksi (onkogeenisiksi tai todennäköisesti onkogeenisiksi) luokiteltuja muutoksia voidaan hyödyntää hoidon suunnittelussa. Testaukseen sopivat monet näytetyypit, mutta DNA-saanto erityisesti arkisto- ja biopsianäytteistä ei ole aina riittävää. Ne mCRPC-potilaat, joilla on somaattinen tai ituradan patogeeninen *BRCA1/2*-muutos, vaikuttavat hyötyn PARP-estäjähoidosta, joskin jo julkaistut tutkimusasetelmat eivät vastaa enää nykyisiä hoitokäytäntöjä. Geenitestaukseen perustuva PARP:n estäjähoito on tullut mukaan eurooppalaisiin ja kansainvälisiin mCRPC:n hoitosuosituksiin ja on saatavilla myös Suomessa.

Levinneessä eturauhassyövässä havaitaan useiden eri signaalintireittien (esimerkiksi androgeenireseptori, *PTEN/PI3K/AKT*, *TP53* ja *MYC*) muutoksia. DNA:n korjausmekanismeista erityisesti HRR:ään (homologous recombination repair) liittyvien geenien somaattisilla tai ituradan patogeenisilla muutoksilla (PM) on keskeinen merkitys eturauhassyövän patogeneesissä. HRR on yksi DNA:n korjausmekanismeista, jolla soluissa syntynyt DNA:n kaksoissäiekatkos voidaan korjata (KUVA 1). Korjauksen onnistuessa solu välttyy apoptoosilta. HRR-korjausprosessiin osallistuu useita proteiineja, joita koodaavista geeneistä merkittävimpiä eturauhassyövässä ovat *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* ja *RAD54L*.

HRR-PM:t syntyvät yleensä kasvainevoluution aikaisessa vaiheessa, ja sen vuoksi ne löytyvät useimmiten jo primaarikasvainnäytteestä. mCRPC:ssä noin 20–30 %:ssa todetaan PM ainakin yhdessä DNA:n korjaukseen osallistuvassa geenissä (1–3). mCRPC-potilailla esiintyy PM:ää erityisesti *BRCA2*-geenissä, jossa

niitä todetaan noin 9 %:lla potilaista, kun taas *BRCA1*-geenissä niitä havaitaan noin 2 %:lla (1,3–6). Vaikka suurin osa todetuista PM:istä on somaattisia, myös ituradan PM:t HRR-geeneissä ovat kohtalaisen yleisiä. Esimerkiksi ituradan *BRCA2*-geenin PM todetaan yli viidellä prosentilla aggressiivista tautimuotoa sairastavista potilaista (7,8). HRR-PM:t ja erityisesti *BRCA2*-PM on liitetty levinneessä eturauhassyövässä resistenssiin nykyhoidoille ja huonoon elossaoloennusteeseen (7,9–11).

Polyadenosiinidifosfaattiriboosipolymeraasin (PARP) estäjät (PARPi) sitoutuvat DNA-vaurion korjaukseen osallistuvaan PARP-entsyymiin, jolloin korjausmekanismi estyy ja soluihin kertyy kaksoisjuosteaurioita (KUVA 1). Mikäli syöpäsolujen HRR-mekanismi toimii normaalisti, DNA-kaksoissäieauriot saadaan korjattua ja syöpäsolu jatkaa jakautumista. Jos HRR-mekanismi ei toimi HRR-korjausprosessiin osallistuvien geenien PM:n vuoksi, soluihin alkaa kertyä kaksoisjuosteaurioita (KUVA 1). Tällöin ne ajautuvat PARPi-vaikutuksesta apoptoosiin ja syöpäsolujen jakautuminen estyy (12). Ilmiötä kutsutaan synteet-



KUVA 1. PARP:n estäjien toimintamekanismi. Muokattu (40,41) pohjalta.

tiseksi letaliteetiksi. Useissa tutkimuksissa on saatu lupaavia tuloksia PARP:n estäjien tehosta myös eturauhassyövässä. Erityisen tehokkaiksi PARP:n estäjät ovat osoittautuneet niiden mCRPC-potilaiden hoidossa, joilla on PM erityisesti *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenissä (11,13). PARP-estäjät ovatkin ensimmäinen kliiniseen käyttöön tullut genomitietoon perustuva mCRPC:n lääkehoito.

Genomitietoon perustuva lääkehoito

Genomitietoon perustuva kohdennettu lääkehoito hyödyntää potilaan kasvaimen geneettistä profiilia yksilöllisen hoidon suunnittelussa. Tävoitteena on tunnistaa syövän kasvua edistävät ajurimuutokset ja kohdistaa hoidot niihin. Hoidon kohdentaminen siitä hyötyviin potilasryhmiin parantaa hoidon tehoa ja vähentää haittavaikutuksia.

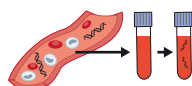
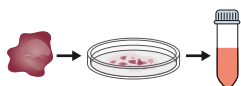
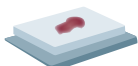
Genomitestauksessa kasvainnäytteestä eristetään DNA:ta tai RNA:ta, jotka analysoidaan NGS:llä (next generation sequencing) geneettisten muutosten tunnistamiseksi. Julkaistuissa mCRPC- tutkimusasetelmissä sekvensoitavan kohdealueen geenisisältö on vaihdellut muun muassa sen mukaan, kuinka laajasti *HRR*-geenejä

on tutkittu ja millaisin kriteerein lääkehoito valitaan (13–15). Laboratoriomenetelmän mukaan samalla voidaan saada tietoa esimerkiksi kasvaimen mikrosatelliitti-instabiliteetista tai muista geeneistä, joissa ilmeneviin onkogeeneihin muutoksiin voi tulevaisuudessa olla tarjolla lääkehoidon vaihtoehto.

Sairaaloiden diagnostiset laboratoriot valitsevat genomitestauksessa käyttämänsä menetelmän ja sen laajuuden muun muassa suorituskyvyn, läpimenoajan, kustannusvaikuttavuuden ja laitekantansa perusteella. Tämän takia eri puolilla Suomea voi olla käytössä erilaisia testejä. Kasvaintestaus vaatii somaattisen (eli vähintään 500-kertaisen) lukusyvyyden, jolloin suppeampi kohdealue on yleensä yhä tarkoituksenmukaisin vaihtoehto. Jos testausta ei tehdä itse, se voidaan hankkia joko toisesta diagnostisesta tai kaupallisesta laboratoriosta huomioiden laboratoriodiagnostiikkaa koskeva eurooppalainen sääntely (16).

Näytetyypit ja genomitestausta

PARP-estäjähoidon kohdentaminen parhaiten hoidosta hyötyvään potilasjoukkoon edellyttää *HRR*-geenien analysointia mCRPC-potilailta riittävän herkällä menetelmällä. Testausta voidaan tehdä useasta lähtömateriaalista, joissa kus-



Verinäyte (ituratetestaus)		Parafiiniblokki (FFPE)		Tuorekudosnäyte (tai syvä- jäädynyt kudosnäyte)		Plasman ctDNA	
+ Erinomainen saatavuus	– Mahdollisuus todeta vain ituradan muutokset, jolloin suuri osa HRD:stä jää toteamatta	+ Hyvä saatavuus	– DNA:n laatu erityisesti vanhemmissa blokeissa voi olla huono	+ Hyvä kliininen sensitiivisyys	– Huono saatavuus erityisesti metastaasi-vaiheessa	+ Mahdollisuus todeta sekä somaattiset että iturata-muutokset	– Riittävän ctDNA pitoisuuden saaminen ei ole aina mahdollista
+ Näytteen määrä, laatu ja edustavuus erinomaisia	– Tuloksilla voi olla vaikutus myös sukuun ja testaus vaatii perusteellisemman neuvonnan sekä ennen testiä että sen jälkeen	+ Mahdollisuus todeta sekä somaattiset että iturata-muutokset	– Formaliinifiksaatio luo deaminaatio-artefakteja, jotka voidaan tulkita väärinä positiivisina löydöksinä	+ Saadaan yleensä hyvälaatuista DNA:ta ja sekvenssidataa	– Kasvaimensisäisen heterogeenisyyden vuoksi edustavuudessa voi olla haasteita	+ Hyvä saatavuus, ei-invasiivisuus	– Vaatii erittäin sensitiivisiä testausmenetelmiä, mikä lisää sekvensointi-kustannuksia
+ Hyvä mahdollisuus saada tarvittaessa uusi näyte			– DNA voi olla fragmentoitunutta ja suurten genomisten uudelleenjärjestymien havaitseminen haastavampaa kuin verestä tai tuorekudoksesta	+ Mahdollisuus todeta sekä somaattiset että iturata-muutokset	– Kasvainsolujen osuus näytteessä voi jäädä riittämättömäksi	+ Mahdollisuus saada useita näytteitä taudin eri vaiheista	– Väärinen positiivisten mahdollisuus (klonaalisen hematopoi-eesin vuoksi)
+ Voi tuoda tietoa omasta riskistä tiettyihin muihin syöpiin ja voi vaikuttaa myös muihin sukulaisiin			– Kasvaimensisäisen heterogeenisyyden vuoksi edustavuudessa voi olla haasteita	+ Soveltuu materiaalina hyvin myös HRD-testiin	– Tarvitaan analyysi myös verinäytteestä sen selvittämiseksi, onko havaittu muutos somaattinen vai ituradassa	+ Hyvä edustus kasvaimen eri populaatioista	– Sensitiivisyys näytteissä joissa ctDNA-pitoisuus on matala jää huonoksi
+ Soveltuu hyvin kopiolumuutosten ja genomisten uudelleenjärjestymien toteamiseen			– Kasvainsolujen osuus voi jäädä riittämättömäksi		– Invasiivinen		– Täydentävä testi erityisesti silloin kun riittävän kudosnäytteen saaminen ei ole mahdollista
			– Tarvitaan analyysi myös verinäytteestä sen selvittämiseksi, onko havaittu muutos somaattinen vai ituradassa				– Tällä hetkellä ei ole rutiini-diagnostiikassa Suomessa
			– Invasiivinen				

KUVA 2. Näytetyyppien edut ja vaikeudet. Tällä hetkellä mikään käytössä oleva testi tai näytetyyppi ei ole mahdollinen jokaiselle potilaalle. Pohdittaessa HRR-testausta mCRPC-potilaalle sekä näytetyyppiä, testiä että näytteenottoajankohtaa pitää arvioida tilannekohtaisesti. Ituratatestaus tehdään yleensä EDTA-verinäytteestä, joka edustaa pääasiassa veren valkosoluja. Mikäli verinäytettä ei voida käyttää, kuten potilaan saatua kantasolusiirteen, testaus voidaan tehdä myös esimerkiksi sylkinäytteestä, posken limakalvon soluista tai ihobiopsiasta. HRD = Homologous recombination deficiency

sakin on omat etunsa ja vaikeutensa (**KUVA 2**). Kokoverinäytteestä saadaan tieto ituradan muutoksista, eli siitä voidaan selvittää periytyvän kasvainalttiuden olemassaoloa. Se ei tunnista kasvaimessa tapahtuneita somaattisia eikä hoidon aikana ilmaantuvia muutoksia. Kokoverinäytteen etuja ovat riittävä DNA:n saanto ja laatu. Testin tuloksilla voi olla vaikutusta myös sukulaisiin, ja ituratatutkimus edellyttääkin asianmukaista neuvontaa sekä ennen testiä että sen jälkeen. Koska kokoverinäytteestä havaitaan ainoastaan ituratamuutokset, jää suurin osa mCRPC-potilaiden *BRCA1/2*-muutoksista toteamatta (13,17,18).

Kasvainkudoksen testauksessa voidaan havaita sekä somaattisia että ituradan muutoksia. Syövän evolutiivisen luonteen vuoksi viimeisin mahdollinen saatavissa oleva kudosnäyte edustaa kasvainprofiloinnissa yleensä parhaiten etenevän taudin sen hetkistä vaihetta, mutta koska HRR:n muutokset tapahtuvat varhain kasvaimen kehityksessä ja metastaasien HRR-statuksen on kuvattu korreloivan hyvin primaarikasvaimen kanssa, mCRPC-potilaiden testaukseen sopii tarvittaessa myös taudin primaarivaiheen näytteet (18,19).

Jos kasvaimessa havaitaan *BRCA1/2*-PM ja

Ydinasiat

- ▶ Ne etäpesäkkeisistä kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää (mCRPC) sairastavat potilaat, joilla on somaattinen tai ituradan patogeeninen *BRCA1/2*-muutos, vaikuttavat hyötyvän PARP:n estäjästä.
- ▶ Nykyhoitona valtaosalla potilaista on ollut jo varhaisvaiheessa kastreatioon yhdistettynä uuden sukupolven androgeenireseptoripolon estäjä (ARPI) dosetakselin kanssa tai ilman sitä.
- ▶ Geenitestaukseen perustuva PARP:n estäjähoito on mukana kansainvälisissä mCRPC:n hoitosuosituksissa, mutta yhteisiä suomalaisia suosituksia testausstrategioista ei toistaiseksi ole.
- ▶ mCRPC-potilaiden genomista testausta HR-vajauksen toteamiseksi sopivimman näytteen ja näytteenottoajankohdan valintaa tulee pohtia tapauskohtaisesti.

potilas on halukas periytyvyyden selvittelyyn, voidaan verinäytteestä selvittää, onko muutos ituradassa vai somaattinen. Kudostestaukseen soveltuvat eturauhasbiopsiat, kirurgiset resekaatit esimerkiksi radikaalista prostatektomias- ta, materiaali höyläysleikkauksesta tai etäpesä- kebiopsiat. Normaalisissa eturauhasissa on runsas fibromuskulaarinen strooma, jossa on vain vähän tumia. Biopsianäytteistä ei välttämättä aina saada riittävästi tumia laadukkaaseen DNA-eristykseen, vaikka kasvainosuus näyt- teessä olisikin riittävä. Kirurgisissa näytteissä tätä ongelmaa ei yleensä ole, mutta niissäkin saatetaan tarvita makrodissekaatiota rikasta- maan tuumorisolujen määrää näytteessä (20).

Luusto on eturauhassyövän tyypinmetas- tasointipaikka, mutta näytteenotto on usein vaikeaa eikä aina mahdollista. Lisäksi DNA:n eristys luubiopsiasta vaatii erillisen kalkinpois- toprosessin, jonka jäljiltä DNA:n laatu voi olla erittäin huono (20). Imusolmukemetastaaseis- sa tumia sen sijaan on yleensä runsaasti. Imu- solmukemetastaasit voivat siten olla otollisia kohteita biopsioille, mutta kokonsa ja sijain-

tinsa puolesta usein hankalia biopsiakohteita edenneessä eturauhassyövässä (21–23).

Tuorekudosnäytteestä tai pakastetusta tuo- rekudoksesta eristetyn DNA:n laatu on yleensä merkittävästi parempi kuin parafiiniin valetun kudoksenäytteen (FFPE), jossa DNA:n pilk- koutuminen saattaa olla merkittävä ongelma. Tällöin DNA-sekvenssiä ei välttämättä saada ollenkaan tai sen huono laatu johtaa tulkinnan virhelähteisiin (24,25). Tuorekudos soveltuu parhaiten sekvensointitutkimuksiin. FFPE- blokin iän tiedetään korreloivan negatiivises- ti onnistuneen NGS-tuloksen kanssa (25). Hyvä DNA-saanto vaatii riittävän kasvainku- doksen (vähintään 25 %) ja tumien määrän. Useamman biopsianäytteen valaminen yhteen parafiiniblokkiin voi edistää analyysin onnis- tumismahdollisuuksia biopsianäytteistä. Vain noin kahdesta kolmasosasta arkisto- tai biop- sianäytteestä saadaan onnistunut NGS-tulos (26). Jotta yhä useammat mCRPC-potilaat voisivat hyötyä PARPi-hoidosta, tulisi näyttei- den ottoon, käsittelyyn ja ajankohtaan liittyviä prosesseja jatkossa kehittää.

Kiertävä kasvain-DNA (ctDNA) on syö- päsoluista lähtöisin olevaa verenkierrassa kiertävää solunulkoista DNA:ta, jonka mää- rä vaihtelee laajasti eri potilaiden, kasvaimen sijainnin, taudin etenemisvaiheen ja hoidon vaiheen mukaan. Sen osuus voi olla 0,01–90 % kiertävän vapaan DNA:n (cfDNA:n) määrästä. Noin 90 %:lla mCRPC-potilaista todetaan ha- vaittava määrä ctDNA:ta, mutta vain noin 30– 45 %:lla ctDNA:n osuus on yli 20 %:n, mikä vaaditaan amplifikaatioiden havaitsemiseen yli 95 %:n herkkyydellä (15). Kudostestauksessa ja ctDNA:ssa havaittujen *BRCA1/2*-muutosten vastaavuus on osoittautunut erittäin hyväk- si, ja HRR-muutosten tutkiminen ctDNA:sta on osoittautunut keinoksi täydentää muuta diagnostiikkaa erityisesti tilanteissa, joissa ku- dosnäytettä ei saada. Suomessa se ei ole vielä laajasti käytössä tieteellisen tutkimuksen ul- kopuolella. Kaupallisesti saatavien laajojen ctDNA-testien hinta on rutiinikäytössä ongel- ma, ja mCRPC:n PARPi-hoidon suunnitteluun riittäisi laboratorion omavalmistuksena räätä- löimä suppeampi geenipaneeli.

Kudosnäytteen HR-vajauksen (HRD) mää-

ritys eli HRD-testi arvioi genomin uudelleenjärjestymien ja kopiolukumuutosten perusteella solun käyttämän DNA:n korjausmekanismin tehokkuutta erillisen algoritmin avulla. Rinta- ja munasarjasyöpänäytteissä HRD-testille on määritetty raja-arvot, joiden perusteella ne voidaan luokitella HR-puutteisiksi tai HR-kykyisiksi ja ennustaa tämän perusteella vastetta PARP-estäjähoidolle (27,28). HRD-testin käytöstä eturauhassyövässä ei toistaiseksi ole riittävää tutkimusnäyttöä, mutta takautuvilla pienillä aineistoilla tehdyt tulokset ovat erittäin lupaavia (6,29).

Ituratatestaus

Eturauhassyövän diagnoosin ensivaiheessa sukuhistorian sekä kasvaimen patologisten piirteiden ja kasvutavan selvittäminen ja riskihenkilöiden ohjaaminen niiden perusteella perinnöllisyyspoliklinikkaan ituratatestaukseen geenipaneelilla on osa hoitopolkua (**TAULUKKO**). Tällä hetkellä Suomessa ei ole kansallista linjausta eturauhassyöpäpotilaiden ituradan geenitestauksen kriteereistä, mutta useita kansainvälisiä suosituksia on saatavilla (21–23,30). Suosituksissa huomioidaan esimerkiksi potilaan sairastumisikä, etninen tausta ja sukuhistoria, kuten rintasyövän, munasarjasyövän tai haimasyövän esiintyminen suvussa (**TAULUKKO**).

Eurooppalaisesta EAU-suosituksesta poiketen ASCO suosittaa jo ituratatestausta kaikille potilaille, joilla on levinnyt eturauhassyöpä. Lisäksi EAU- ja ASCO suosittavat somaattista testausta potilaille, joilla on levinnyt eturauhassyöpä ja joilla harkitaan biomarkeriohjattua hoitoa (21,31).

Muutosten luokittelu ja sen merkitys hoitopäätöksissä

Useita geenejä sisältävissä tutkimuksissa tunnistetaan aina lukuisia geneettisiä muutoksia, joista osa on ituradan harmitonta vaihtelua. Kasvainnäytteissä havaitaan lisäksi somaattisia muutoksia, jotka eivät toimi kasvun ajureina. Laadukkaasti lausutussa tutkimuksessa näytteessä havaitut muutokset luokitellaan laboratoriossa ensin kansainvälisten suositusten mu-

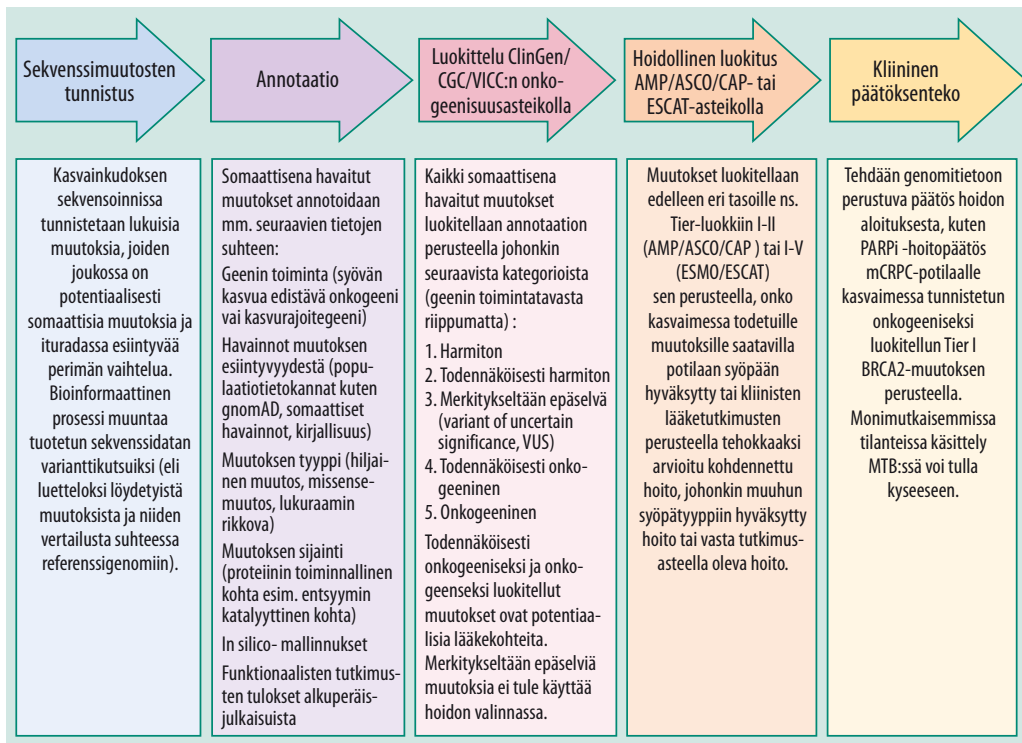
TAULUKKO. Kansallisia suosituksia eturauhassyöpäpotilaiden ituratatestauksesta ei toistaiseksi ole. Kansainvälisten suositusten mukaa ituratatestausta pitäisi harkita seuraavissa tilanteissa (21–23).

Potilaan oma eturauhassyöpä	Metastaattinen, imusolmukkeisiin levinnyt tai suuren riskin tauti tai potilas on sairastunut alle 50-vuotiaana
Sukuanamneesi	Lähisuvussa ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisella on – rintasyöpä alle 50-vuotiaana – rintasyöpä miehellä – munasarjasyöpä – haimasyöpä – potilaan lisäksi kaksi tai useampi henkilö sairastunut eturauhassyöpään alle 60-vuotiaana

kaan ja lausuntoon nostetaan vain merkityksellisimmät muutokset, joita on pieni osa kaikista muutoksista. Ilman asianmukaista luokittelua, erityisesti harvinaisten muutosten kohdalla, molekyylogeneettinen löydös voi johtaa harhaan tai potilaan hoito saatetaan virheellisesti kohdentaa merkityksettömään muutokseen, mikä voi johtaa tehottomaan hoitoon ja tarpeettomiin haittavaikutuksiin. Kasvainnäytteiden laajojen tutkimuksien vastaukset on edelleen hyvä käsitellä moniammatillisessa geeniohjatun syövän hoidon työryhmässä (MTB, molecular tumor board).

Ituradan perinnöllisten muutosten patogeneesi luokitellaan American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) suosituksia käyttäen (32). Niitä mukaillen julkaistiin kasvainten somaattisten muutosten luokitteluun systemoitu ja kattava suositus, jonka tarkoituksena oli yhdenmukaistaa erityisesti harvinaisten vaihtomutaatioiden (missense) luokittelua. Luokitus tehdään vaiheittain hyödyntäen useita tietolähteitä (**KUVA 3**). Somaattisena havaitut muutokset luokitellaan geenin toimintatavasta (kuten onkogeeni tai kasvurajoitegeeni) riippumatta samalla viisiportaisella asteikolla harmittomaksi, todennäköisesti harmittomaksi, merkitykseltään epäselväksi, todennäköisesti onkogeeniseksi tai onkogeeniseksi (ts. syövän kasvua edistäväksi muutokseksi). Osana luokittelua arvioidaan somaattisen muutoksen hoidollista merkitystä, mihin aiempi somaattisten muutosten luokittelu pääasiassa keskittyi (33–35).

Todennäköisesti onkogeeniset ja onkoge-



KUVA 3. Somaattisten muutosten tunnistus- ja luokitteluprosessi. Genomitiedon hyödyntäminen kliinisessä päätöksenteossa vaatii monivaiheista tiedon arviointia ja tulkintaa. Sopivasti kohdennettujen tutkimusten, kuten *BRCA1*- ja *BRCA2*-geeneihin rajoittuvan geenipaneelin käyttö mCRPC-potilaiden HRR-testauksessa vähentää kustannuksia ja suoraviivaistaa tulkintaprosessia. Muokattu (35,42) pohjalta. Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC), Association of Molecular Pathology (AMP), American Society of Clinical Oncology (ASCO), College of American Pathologists (CAP), geeniohjatun syövän hoidon työryhmä (MTB, molecular tumor board). European Society for Medical Oncology (ESMO), Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

niset muutokset ovat potentiaalisia yksilöllisen hoidon kohteita. Merkitykseltään epäselviä muutoksia ei tule käyttää hoidon valinnassa. Kaupallisia testejä tilattaessa on varmistuttava siitä, että raportoidut muutokset ovat biologisesti merkittäviä ja että luokittelu seuraa kansainvälisiä standardeja.

PARP-estäjien näyttö levinneessä kastroatioresistentissä eturauhassyövässä

PARP-estäjien tehoa on tutkittu levinneessä eturauhassyövässä useassa kolmannen vaiheen tutkimuksessa. PROfound-tutkimus selvitti olaparibin tehoa potilailla, joilla oli todettu kasvaimessa tai ituradassa joko *BRCA1/2*- tai *ATM*-geenin PM (kohortti A) tai joku muu HRR-geenin PM (kohortti B) (13,36). Poti-

laat olivat saaneet aiemmin useita hoitolinjoja kastroatioresistenttiin eturauhassyöpään. Sekä radiologisesti määritetty etenemätön että kokonaiselinaika olivat merkittävästi pidempiä kohortin A potilailla, jotka saivat olaparibia verrattuna abirateroniin tai entsalutamidiin. Merkittävää eroa ei todettu, jos potilailla oli muu HRR-PM kuin *BRCA1/2* tai *ATM*. Alaryhmäanalyysin perusteella hyötyä kohortin A osalta saatiin vain, jos potilaalla oli *BRCA1/2*- eikä *ATM*-PM.

TRITON3-tutkimus tehtiin mCRPC -potilailla, joilla oli todettu joko *BRCA1/2*- tai *ATM*-geenin PM ja jotka olivat saaneet jo yhden tai useamman hoitolinjan kastroatioresistentissä vaiheessa (37). Potilaat olivat jo saaneet aiemmin uuden sukupolven androgeenireseptoreitin estäjiä (ARPI) sekä noin viidennes dosetakselia hormonisensitiivisessä vaiheessa.

Radiologisesti määritetty etenemätön elin aika oli merkitsevästi pidempi rukaparibia saaneilla potilailla kuin ARPIa tai dosetakselia saavilla verrokeilla, jos potilaalla oli *BRCA1/2*-PM mutta ei jos potilaalla oli *ATM*-PM.

PROPEL-tutkimuksessa potilaat saivat mCRPC:n ensimmäisenä hoitolinjana joko olaparibin ja abirateronin ja predniso(lo)nin yhdistelmää tai abirateronia ja predniso(lo)nina (5,11). Potilaat eivät olleet saaneet aiemmin ARPIa. Noin neljännes oli saanut varhaisvaiheessa levinneeseen tautiin dosetakselia. Radiologisesti määritetty etenemätön aika oli pidempi yhdistelmähoitoryhmässä kaikilla potilailla HRR-statuksesta riippumatta sekä erityisesti niillä, joilla oli HRR-PM, mutta merkittävää elin aikaetua ei saavutettu. Myöhemmin tehdyssä alaryhmäanalyyysissä saatiin esille elin aikaetua vain niille potilaille, joilla oli *BRCA1/2*-PM (10).

MAGNITUDE-tutkimuksessa potilaat saivat androgeenideprivaation lisänä mCRPC:n ensimmäisenä hoitolinjana joko niraparibin ja abirateronin ja predniso(lo)nin yhdistelmää tai abirateronia ja predniso(lo)nina. Potilailta määritettiin HRR-PM:t. Potilaat eivät olleet saaneet aiemmin ARPI:tä. Noin viidennes oli saanut varhaisvaiheessa dosetakselia levinneeseen tautiin. Radiologisesti määritetty etenemätön aika oli parempi yhdistelmähoitoryhmässä potilailla, joilla oli HRR-PM ja erityisesti jos oli *BRCA1/2*-PM. Kokonaiselin aika ei kuitenkaan ollut merkittävästi parempi HRR-PM-ryhmässä, mutta *BRCA1/2*-PM-alaryhmässä se oli merkitsevästi parempi, jos huomioitiin hoidon vaihto (38).

TALAPRO-2-tutkimuksessa on tutkittu talatsoparibin ja entsalutamidin yhdistelmää androgeenideprivaation lisänä mCRPC:n ensimmäisenä hoitolinjana potilailla, joista vain harvat olivat saaneet aiemmin ARPI:a. Yhdistelmähoito oli pelkkään entsalutamidiin verrattuna tehokkaampi pidentämään radiologisesti määritettyä etenemätöntä aikaa kaikilla potilailla, vaikkakin paras teho ilmeni niillä, joilla oli HRR-PM (39). Alustavat elin aika-analyytit eivät olleet merkitseviä, ja päivitettyjen tuloksien julkaisua odotetaan (37).

PARP:n estäjät ovat yleensä melko hyvin sie-

dettyjä. Tavallisin haittavaikutus on anemia ja lisäksi saattaa esiintyä pahoinvointia, uupumusta ja leuko- tai trombopeniaa. Haittavaikutusprofiileissa esimerkiksi verenkuvaan on hieman eroja valmisteiden välillä (5,13,38,39).

Suomessa olaparibi sai erityiskorvattavuuden kastreatioresistenttiin eturauhassyöpään vuonna 2024 monoterapiana, jos potilaalla on *BRCA1/2*-PM ja yhdistelmänä abirateronin ja predniso(lo)nin kanssa, jos potilaalla on HRR-PM. Niraparibin ja abirateronin yhdistelmävalmisteelle predniso(lo)nin kanssa käytettynä myönnettiin peruskorvattavuus kastreatioresistenttiin eturauhassyöpään vuonna 2024, jos potilaalla on *BRCA1/2*-PM. Talatsoparibi on Euroopan lääkeviraston (EMA) hyväksymä, mutta sille ei ole Suomessa toistaiseksi myönnetty korvattavuutta. Rukaparibilla ei ole EMA:n hyväksyntää.

Lopuksi

Genominen tieto eturauhassyövässä on nopeasti lisääntymässä. Genomitestaukseen perustuva PARP:n estäjähoito on jo tullut mukaan yhtenä hoitovaihtoehtona mCRPC:n hoitoon myös Suomessa. Laajoissa kansainvälisissä kolmannen vaiheen tutkimuksissa elin aikaetua PARPi-hoidosta ovat saaneet erityisesti potilaat, joilla on *BRCA1/2*-geenien PM. HRR-PM:n määrittäminen on keskeistä hoitovaihtoehtojen valinnassa. Lukuun ottamatta *BRCA1/2*-mutaatioita, PARP:n estäjien merkitys muiden HRR-PM-potilaiden hoitokäytännöissä vaatii vielä lisää tutkimusnäyttöä. Lääkkeiden mahdollinen myyntilupa ei aina perustu hoidosta parhaiten hyötyviin potilasryhmiin.

Jotta hoito osataan kohdistaa syövän kasvua edistäviin ajurimuutoksiin, on kasvaimessa todettujen muutosten luokittelu eli biologisen merkityksen arviointi ensiarvoisen tärkeää. Sopivan näytteen ja näytteenotto- ja testausajankohdan valinta tulee pohtia tapauskohtaisesti. Kasvainnäytteen sekvensointiin vaaditaan riittävän syvä lukupeitto, jolloin kohdennettu geenipaneeli on usein järkevin vaihtoehto. Jotta yhä useampi mCRPC-potilas voisi hyötyä PARPi-hoidosta, pitää näytteiden ottoon ja käsittelyyn liittyviä prosesseja sekä testausmenetelmien valintaa kehittää. ■

KIRJALLISUUTTA

- Abida W, Patnaik A, Campbell D, ym. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38:3763–72.
- Lang S, Swift S, White H, ym. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol* 2019;55:597–616.
- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, ym. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;162:454.
- De Bono S, Fizazi K, Saad F, ym. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann Oncol* 2019;30:v328–9.
- Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, ym. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid* 2022;1:EVI-Doa2200043.
- Arce-Gallego S, Cresta Morgado P, Delgado-Serrano L, ym. Homologous recombination repair status in metastatic prostate cancer by next-generation sequencing and functional immunofluorescence. *Cell Rep Med* 2025;6:101937.
- Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, ym. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443–53.
- Castro E, Goh C, Olmos D, ym. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:1748–57.
- Cui M, Gao XS, Gu X, ym. BRCA2 mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from 8,988 patients with prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8:40222–32.
- Fettke H, Dai C, Kwan EM, ym. BRCA-deficient metastatic prostate cancer has an adverse prognosis and distinct genomic phenotype. *EBioMedicine* 2023;95:104738.
- Saad F, Clarke NW, Oya M, ym. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:1094–108.
- Chan CY, Tan KV, Cornelissen B. PARP inhibitors in cancer diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27:1585–94.
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, ym. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091–102.
- Azad AA, Gurney H, Campbell A, ym. BRCA mutation testing in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: practical guidance for Australian Clinical Practice. *Asia Pac J Clin Oncol, julkaistu verkossa* 18.1.2025. DOI:10.1111/ajco.14150.
- Tukachinsky H, Madison RW, Chung JH, ym. Genomic analysis of circulating tumor DNA in 3,334 patients with advanced prostate cancer identifies targetable BRCA alterations and AR resistance mechanisms. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2021;27:3094–105.
- Hermans AMM, Maliepaard M, Boon WPC, ym. Impact of the new European Union in vitro diagnostics regulation on the practice of hospital diagnostic laboratories. *Expert Rev Mol Diagn* 2022;22:583–90.
- Olmos D, Lorente D, Alameda D, ym. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2024;35:458–72.
- Mateo J, McKay R, Abida W, ym. Accelerating precision medicine in metastatic prostate cancer. *Nat Cancer* 2020;1:1041–53.
- Schweizer MT, Sivakumar S, Tukachinsky H, ym. Concordance of DNA repair gene mutations in paired primary prostate cancer samples and metastatic tissue or cell-free DNA. *JAMA Oncol* 2021;7:1–5.
- Armstrong AJ, Taylor A, Haffner MC, ym. Germline and somatic testing for homologous repair deficiency in patients with prostate cancer (part 1 of 2). *Prostate Cancer Prostatic Dis, julkaistu verkossa* 1.10.2024. DOI:10.1038/s41391-024-00901-4.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid, Spain 2025. Arnhem: European Association of Urology 2025. <http://uroweb.org/guideline/prostatecancer/>.
- Erfelijke en familiale tumoren. Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. VKGN. <https://vkgn.stoet.nl/>
- UK NHS 7.1. www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-inherited-disease-eligibility-criteria-V7.1-OFFICIAL.pdf.
- Watanabe M, Hashida S, Yamamoto H, ym. Estimation of age-related DNA degradation from formalin-fixed and paraffin-embedded tissue according to the extraction methods. *Exp Ther Med* 2017;14:2683–8.
- Ottstad AL, Emdal EF, Grønberg BH, ym. Fragmentation assessment of FFPE DNA helps in evaluating NGS library complexity and interpretation of NGS results. *Exp Mol Pathol* 2022;126:104771.
- Hussain M, Corcoran C, Sibilla C, ym. Tumor genomic testing for >4,000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer in the phase III trial PROfound (Olaparib). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2022;28:1518–30.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, ym. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391–402.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, ym. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416–28.
- Zhao D, Wang A, Li Y, ym. Establishing the homologous recombination score threshold in metastatic prostate cancer patients to predict the efficacy of PARP inhibitors. *J Natl Cancer Cent* 2024;4:280–7.
- Mark JR, McDougall C, Giri VN. Genetic testing guidelines and education of health care providers involved in prostate cancer care. *Urol Clin North Am* 2021;48:311–22.
- Yu EY, Rumble RB, Agarwal N, ym. Germline and somatic genomic testing for metastatic prostate cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2025;43:748–58.
- Richards S, Aziz N, Bale S, ym. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2015;17:405–24.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, ym. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4–23.
- Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, ym. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2024;35:588–606.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, ym. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:1895–902.
- Hussain M, Mateo J, Fizazi K, ym. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2345–57.
- Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, ym. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024;30:257–64.
- Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, ym. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023;41:3339–51.
- Agarwal N, Azad AA, Carles J, ym. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2023;402:291–303.
- Sun C, Chu A, Song R, ym. PARP inhibitors combined with radiotherapy: are we ready? *Front Pharmacol* 2023;14:1234973.
- Yelamos J, Farres J, Llacuna L, ym. PARP-1 and PARP-2: new players in tumour development. *Am J Cancer Res* 2011;1:328–46.
- Horak P, Griffith M, Danos AM, ym. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2022;24:986–98.

PIA ALHOPURO, LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, Genetiikka ja Helsingin yliopisto

MARIA SUNDVALL, LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
TYKS syöpäklinikka, Läntinen Syöpäkeskus FICAN West, ja Syöpätutkimusyksikkö, Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

ELINA KAIKKONEN, FT, sairaalageneetikko
HUS Diagnostiikkakeskus, Genetiikka ja Helsingin yliopisto

REETTA VAINIONPÄÄ, FT, sairaalageneetikko
HUS Diagnostiikkakeskus, Genetiikka ja Helsingin yliopisto

TAPIO UTRIAINEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri
HYKS Syöpäkeskus, uro-onkologinen poliklinikka

ANNA-KAISA ANTTONEN, LKT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, Genetiikka ja Helsingin yliopisto, Lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto

TEEMAN TOIMITTAJAT

Tuomas Mirtti ja Teemu Murtola

SIDONNAISUUDET

Pia Alhopuro: Luottamustoimet (VASCERN VASCA, ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) Consortium, Sairaalageneetikon koulutuksen neuvottelukunta (Helsingin yliopisto)

Maria Sundvall: Apuraha (Orion Pharma, Aqsens Health), Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Exact Sciences, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis and Roche), Korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Astellas, Amgen, Bayer, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche), Luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmän hallituksen jäsen, Suomen uro-onkologisen ryhmän (FIGUC) jäsen)

Elina Kaikkonen: Ei sidonnaisuuksia

Reetta Vainionpää: Ei sidonnaisuuksia

Tapio Utraiainen: Apuraha (Orion Oy), Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Accord, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Johnson&Johnson, Orion, Pfizer)

Anna-Kaisa Anttonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Gedeon Richter Nordics AB, 2025 Mediutiset (Almamedia), 2023 AstraZeneca Oy, 2021- HYKS-instituutti Oy, 2019), Luottamustoimet (Terveystieteiden tutkimuskeskus, 2023), Luottamustoimet (Terveystieteiden tutkimuskeskus, 2023), Luottamustoimet (Terveystieteiden tutkimuskeskus, 2023), Luottamustoimet (Terveystieteiden tutkimuskeskus, 2023), Hankkeet (STM, Genomikeskuksen seurantaryhmä, jäsen 2021-2022)