

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 hormonihoidon herkästi reagoivan potilaan tautitaakka on laaja. Luustoon levinneen sairauden hoidossa voidaan käyttää <sup>223</sup>radium-radionuklidihoidoa, jonka on myös osoitettu pidentävän elinaikaa. Lähitulevaisuus näyttää, vakiinnuttavatko uudet radionuklidihoidot, kuten <sup>177</sup>lutetiumilla leimattu prostataspesifinen membraaniantigeeni (<sup>177</sup>Lu-PSMA) ja edellä mainittujen lääkehoitojen yhdistelmähoidot asemaansa eturauhassyövän hoidossa.

**E**turauhassyöpä 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-diagnosikoodi 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 eturauhasta 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 orkiektomiolla. 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 antiandrogeenihoidoa. 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 hormonihoidon 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 kastraatioresistentissä vaiheessa.
- ▶ Dosetakseli-solunsalpaajan yhdistäminen alkuvaiheen hormonihoidon parantaa merkittävästi taudin ennustetta.
- ▶ <sup>223</sup>radium-radionuklidihoido on tehokas luustoetäpesäkkeiden hoito.
- ▶ Uudet radionuklidihoidot, kuten <sup>177</sup>lutetium-PSMA, ovat lupaavia, mutta vielä tutkimuksellisia hoitoja.

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

## Kastraatioresistenssi

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

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

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

## Uudet hormonaaliset lääkkeet

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

Potilaat, jotka ovat oireettomia tai lievästi oireilevia antiandrogeenihoidon epäonnistuttua ja jotka eivät vielä tarvitse solunsalpaajahoidon, saavat erillisellä B-lausunnolla abirateronin tai entsalutamidin vuoden 2018 alusta lähtien rajoitetusti erityiskorvattuna. Tämä lienee kliinisesti merkittävin muutos levinneen kastraatioresistentin 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 kastraatioherkässä 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.

Solunsalpaajahoidon 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 kastratioresistentissä vaiheessa

Solunsalpaajahoidon asema kastratioresistentin 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. Kabatsitakselihoidon merkittävimmät haittavai-  
kutukset ovat neutropenia ja siihen liittyvä kuum-  
e. Lääkettä suositellaan annettavaksi aiempaa pienempänä annoksena, 20 mg/m<sup>2</sup> infuusiona kolmen viikon välein. Hoidon tueksi suositel-  
laan valkosolukasvutekijän antamista (5).

### <sup>223</sup>radium-radionuklidihoido

Mikäli sairaus rajoittuu pääosin luustoon ja luus-  
toetäpesäkkeistä aiheutuu oireita, voidaan käyt-  
tää <sup>223</sup>radium-radionuklidihoido. Hoitosarjan  
pituudeksi suositellaan kuutta polikliinistä in-  
fuusiota kuukauden välein. Annos on 55 KBq/  
kg, ja se annetaan isotooppihoitoyksikössä. Lää-  
ke on osoittautunut hyvin siedetyksi. Laajassa  
lumekontrolloidussa tutkimuksessa elinikä pi-  
dentyi 3–4 kk:lla, elämänlaatu parani ja ei-toivo-  
tut luustotapahtumat vähenivät (6). Lääkettä on  
tutkittu myös levinneen taudin varhaisemmassa  
eli oireettomassa vaiheessa yhdistettynä uuden  
polven hormonaalisiin hoitoihin, mutta toistai-  
seksi <sup>223</sup>radium-radionuklidihoido suositellaan  
annettavaksi yksinään eikä yhdistelmähoitona  
abirateronin tai entsalutamidin kanssa.

### <sup>177</sup>lutetium-PSMA-radionuklidihoido

<sup>177</sup>Lu-PSMA-hoido on toistaiseksi kokeellinen  
mutta erittäin mielenkiintoinen hoito, jota voi-  
daan pitää eturauhassyövän merkkiaineohjattu-  
na 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 kastratioresistentin eturauh-  
syyövän kriteerit.

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

ja turvallisuutta selvitetään edenneen kastraa-  
tioresistentin sairauden edetessä elinaikaa pi-  
dentävien standardihoitojen jälkeen. Alustavat  
tutkimustulokset ovat lupaavia.

Kuvantamisen menetelmien kehittyessä etu-  
rauhassyövän levinneisyysluokittelu muuttuu  
nopeasti. <sup>68</sup>gallium-PSMA-PET-TT on osoi-  
tettu herkemäksi kuin totunnaiset standardi-  
menetelmät eli vartalon tietokonetomografia  
ja luuston isotooppikuvaus. Menetelmän etuja  
ovat tarkempi primaaritaudin levinneisyyden  
luokittelu sekä kuratiivistavoitteisen leikkaus-  
tai sädehoidon jälkeen todetun PSA-arvon suu-  
renemiseen liittyvän paikallisen taudin uusiutu-  
misen toteaminen.

## Harvaetäpesäkkeinen eturauh- syöpä

Harvaetäpesäkkeisellä eli oligometastaattisella  
taudilla tarkoitetaan yksittäisiä (yhdestä vii-  
teen) etäpesäkkeitä muodostanutta sairautta.  
Satunnaistetuissa tutkimuksissa arvioidaan  
sekä primaarikasvaimeen kohdistuvaa paikallis-  
ta hoitoa että etäpesäkkeiden aktiivista säde-  
tai leikkaushoitoa. Levinnyttäkin syöpää sairastava  
potilas saattaa hyötyä esimerkiksi eturauhasen  
sädehoidosta obstruktiivista oireistoa ehkäise-  
vänä ja elinikäkin pidentävänä hoitona (9).

Meneillään on useita satunnaistettuja tutki-  
muksia, joiden tulokset näyttävät, onko tämä  
nopeasti yleistynyt harvaetäpesäkkeisen sai-  
rauden aktiivisempi hoitolinja perusteltavissa.  
Toistaiseksi näyttö perustuu vain takautuviin  
potilassarjoihin.

## Lopuksi

Edenneen eturauhassyövän hoidossa on tapah-  
tunut 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 kastraatioresistentissä 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 pehdytetty 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, multi-arm, 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, Ozquroglu 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;392:2353–66.

### 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.