

Mikael Anttinen, Kari Syvänen, Heikki Minn ja Peter J. Boström

## Ablaatiohoidot – sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän hoitovaihtoehto

Uusien kuvantamismenetelmien myötä eturauhassyövän paikantaminen ja riskiluokitus ovat tarkentuneet. Magneettikuvauksella pystytään usein luotettavasti visualisoimaan ennusteen kannalta merkittävien syöpäkasvain. Modernit kuvantamisoajat ablatiiviset eli kudosta tuhoavat hoitomenetelmät kohdistuvat hoidettavaan elimeen niin, että pyritään välttämään ympäröivien kudosten vaurioita. Koko rauhasen käsittäviin ablaatiohoitoihin vaikuttaa liittyvän suotuisampi haittavaikutusprofiili kuin leikkaukseen ja sädehoitoon. Primaarikasvaimen kohdistuvassa hoidossa eli rauhasen osan hoitotategiassa (fokaaliterapia) elämälaadulliset haitat näyttävät edelleen vähentyvän ilman, että tehossa olisi merkittävästi eroa koko rauhasen hoitoihin verrattuna. Tieteellinen näyttö koko rauhasen ja rauhasen osan ablaatiohoitojen pitkäaikaistehosta paikallisen eturauhassyövän hoidossa on toistaiseksi niukkaa, ja ablaatio- ja standardihoitoja vertailevat tutkimukset puuttuvat. Sen sijaan sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän ablatiiviset hoitomenetelmät tuovat uuden tehokkaan hoidon tähän vaativaan kliiniseen ongelmaan.

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa (1). Se on pääasiassa ikääntyvien miesten sairaus. Diagnostiikan kehityksen ja lisääntyneen eturauhassyöpätietoisuuden takia sairautta todetaan varhaisemmin ja nuoremmalla iällä. Vaikka eturauhassyöpä on miesten toiseksi yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja, sairaus on usein krooninen ja sitä sairastavat miehet kuolevat muuhun syyhyn kuin eturauhassyöpään. Tätä selittää diagnostiikan ja hoitojen kehityksen lisäksi eturauhassyövän verrattain hidaskuonollinen kulku. Paikallisten radikaalivoitteisten hoitojen hyödyt näkyvät vuosikymmenten kuluttua, ja toisaalta hoidoista aiheutuneiden haittojen kanssa eletään pitkään.

### Vakiintuneet hoitomenetelmät

**Ennuste ratkaisee, riittääkö seuranta.** Huomattava osa eturauhassyövistä on paikallisia, erinomaisen ennusteen tauteja, joilta puuttuvat monet aggressiiviselle syövälle tyypilliset omi-

naisuudet, kuten kyky levitä eturauhasen ulkopuolelle tai lähettää etäpesäkkeitä (2). Suotuisan ennusteen eturauhassyöpää voidaan seurata turvallisesti (3). Aggressiivisempia, Gleasonin luokan  $\geq 3 + 4$  eli ISUP (International Society of Urological Pathology) -erilaistumisryhmän luokan  $\geq 2$  eturauhassyöpiä hoidetaan parantamistavoitteisesti, mikäli potilaan elinajan odote on riittävän pitkä, riskiluokan mukaan 8–15 vuotta.

Laajasti käytössä olevassa Euroopan urologisen yhdistyksen riskiluokituksessa huomioidaan histopatologisen erilaistumisluokan lisäksi eturauhasspesifisen antigenin (prostate-specific antigen, PSA) pitoisuus ja eturauhassyövän koko sekä paikallinen levinneisyys eturauhasen tunnustelun perusteella (4). Näin paikalliset eturauhassyövät jaetaan pienen (kliinisesti merkityksetön), kohtalaisen tai suuren uusiutumisriskin ryhmään.

**Leikkaus ja sädehoito** ovat tehokkaita hoitoja mutta saattavat aiheuttaa merkittäviä

## Ydinasiat

- ▶ Diagnostiikan kehityksen myötä eturauhassyöpiä löydetään varhaisemmin ja tarkemmin rajautuneina, mikä tarjoaa mahdollisuuden hoitaa syöpäpesäketä paikallisemmin.
- ▶ Uudet kuvantamismenetelmät mahdollistavat merkittävimmän syöpäpesäkkeen luotettavamman visualisoinnin ja antavat kohteen kuvantamisohjatuille ablaatiohoidoille.
- ▶ Uusiin ablaatiomenetelmiin on yhdistetty magneettikuvaus, jolloin hoito on tarkempaa.
- ▶ Ablatiohoitoihin ja edelleen fokaaliterapiaan vaikuttaisi liittyvän suotuisampi haittavaikutusprofiili kuin tavanomaisiin radikaalituloitteisiin hoitoihin.
- ▶ Ablatiiviset menetelmät tarjoavat hyvin valikoiduille potilaille paikallisen ja sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän tehokkaan hoitovaihtoehdon.

pitkäaikaisia virtsanpidätyskyvyn ja seksuaalitoimintojen haittavaikutuksia. Kummassakin hoitomenetelmässä uusiutumisenriski suurenee taudin riskiluokan mukaan (4). Leikkauksen jälkeistä paikallista uusiutumaa hoidetaan leikkauksen alueen sädehoidolla, johon voidaan liittää hormonihoido. Sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän paikallishoidot ovat vaativampia. Tarjolla oleviin parantamistavoitteisiin uusintahoi-toihin, siis salvage- eli pelastushoitoihin, leikkaukseen ja lisäsädehoitoon, liittyy suuria merkittävien komplikaatioiden ja elämänlaadullisten haittojen riskejä niillä saavutettaviin hyötyihin nähden.

**Hormonihoido.** Leikkauksen ja sädehoidon haittojen vuoksi valtaosassa tapauksista eturauhassyövän uusiutumaa seurataan, ja taudin edetessä aloitetaan hormonihoido, jolla pyritään hidastamaan taudin etenemistä ilman pyrkimystä parantamaan hoitoon. Hormonihoidoissa veren testosteronipitoisuus pienennetään kastratiota vastaavaksi (kastratiohoito) tai estetään

testosteronin vaikutus kohdekudoksessa (antiandrogenihoido). Hoitoihin liittyy merkittäviä elämänlaadullisia haittavaikutuksia sekä kohonnut sydän- ja verisuonihaittojen riski (5).

Osalla potilaista uusiutuma saattaisi kuitenkin olla paikallishoidoin parannettavissa tai ainakin heidän hormonihoido- ja hoito-ohjelmiaan voitaisiin siirtää tulevaisuuteen. Salvage-hoitojen vähäistä käyttöä on haitallisuuden lisäksi osaltaan se- littänyt tavanomaisten kuvantamismenetelmien kyyvyttömyys erottaa luotettavasti paikallinen ja etäpesäkkeinen uusiutuma.

**Ablatiohoidot ja fokaaliterapia.** On esitetty, että paikallista ja sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutunutta eturauhassyöpää voidaan uusilla vähemmän kajoavilla ja kudosta eri energiemenetelmillä tuhoavilla ablaatiohoidoilla sekä rauhasen osaan kohdistuvalla hoitostrategialla hoitaa riittävän radikaalisti niin, että kudosaivot jäävät vähäisemmiksi. Tällöin myös elämänlaatuhaaitat saattaisivat olla vähäisemmät. Alustava tieteellinen näyttö on tukenut tätä oletusta, ja kuvantamisohjatut ablaatiohoidot tarjoavat valikoiduille potilaille hyötyhaittasuhteen kannalta mahdollisesti optimaalisemman hoitovaihtoehdon.

## Kuvantamisen tarkkuus kehittynyt merkittävästi

Eturauhassyövän diagnosointi on tarkentunut uusien magneettikuvaus- ja postro-niemi-sioto-mografia-tietokonetomografia (PET-TT) -menetelmien myötä (4). PET-TT:ssä eturauhasspesifisellä merkkiaineella (prostataspesifinen kalvoantigeeni, PSMA) eturauhassyövän etäpesäkkeet tunnistetaan varhaisemmin ja uusiutumat paikannetaan luotettavammin, myös kun PSA-arvot ovat pienet (6,7). Näin löydetään varhaisemmassa vaiheessa potilaat, jotka saattavat hyötyä paikallisista uusintahoidoista.

**Magneettikuvaus.** Eturauhassyövän tavanomainen diagnosointi on näkymättömän taudin metsästystä. Syöpäpäily perustuu suurentuneeseen PSA-arvoon, eturauhasen poikkeavaan tunnustelulöydökseen tai molempiin. Diagnoosi varmistetaan eturauhasesta kaiku-kuvausohjauksessa otettujen kudosaivotteiden histopatologisella tutkimuksella.

Kaikukuvauksella eturauhassyöpää ei pystytä useinkaan luotettavasti erottamaan. Siksi 12 systemaattisella kudосnäytteellä katetaan eturauhasen perifeerinen vyöhyke, josta 70–80 % eturauhassyövästä saa alkunsa. Tavanomaisten diagnostisten työkalujen ongelmana on niiden riittämätön tarkkuus löytää kliinisesti merkittävä ennusteeseen vaikuttava eturauhassyöpä.

Kymmenen viime vuoden aikana eturauhasen magneettikuvaus on mullistanut eturauhassyövän diagnosoinnin. Laadukkaat etenevät tutkimukset ovat osoittaneet, että magneettikuvauksella ja sen avulla kohdistetulla kudосnäytteiden ottamisella kyetään toteamaan ja sulkeamaan pois kliinisesti merkittävä eturauhassyöpä sekä jättämään huomioimatta kliinisesti merkityksetön syöpä (8). Magneettikuvaus on tarkentanut myös eturauhassyövän paikallisen levinneisyyden arviointia.

Vaikka eturauhassyövän kuvantamismenetelmät ovat kehittyneet huomasti, paikallishoitosten ongelmana on edelleen löytää magneettikuvauksella kaikki merkittävät syöpäpesäkkeet ja välttää kasvaimen koon aliarviointi. Vaikka magneettikuvaus tunnistaa ”indeksikasvaimen” luotettavasti, se ei aina tunnista monipesäkkeisten tautien kaikkia merkittäviä kasvaimia (9–12). Uusiutumisen riskin minimoimiseksi paikallishoidossa on välttämätöntä, että kaikki merkittävät syöpäpesäkkeet tunnistetaan ja hoidetaan.

Verrattaessa magneettikuvausta eturauhasen poistoleikkauksen jälkeiseen koko rauhasen histopatologiaan on todettu, että magneettikuvaus aliarvioi merkittävästi kasvaimen kokoa: magneettikuvauksessa määritetyn kasvaimen ympärille tarvitaan jopa 12 mm marginaalia, jotta kasvain tulee radikaalisti hoidetuksi histopatologisesti (13,14).

**PSMA-PET-TT.** Eturauhassyövän kaukolevinneisyyden selvittelyssä käytetään luuston gammakuvausta ja vartalon TT:tä. Menetelmien herkkyyks ja tarkkuus etäpesäkkeiden tunnistamisessa on heikko (4). Totuttujen menetelmien rinnalle on noussut PSMA-PET-TT, jossa diagnostiikka viedään makrotasolta molekyylyitasolle. PSMA on eturauhasspesifinen solukalvon proteiini, jonka määrä eturauhassyövässä lisääntyy syövän aggressiivisuuden mukaan (6,7).

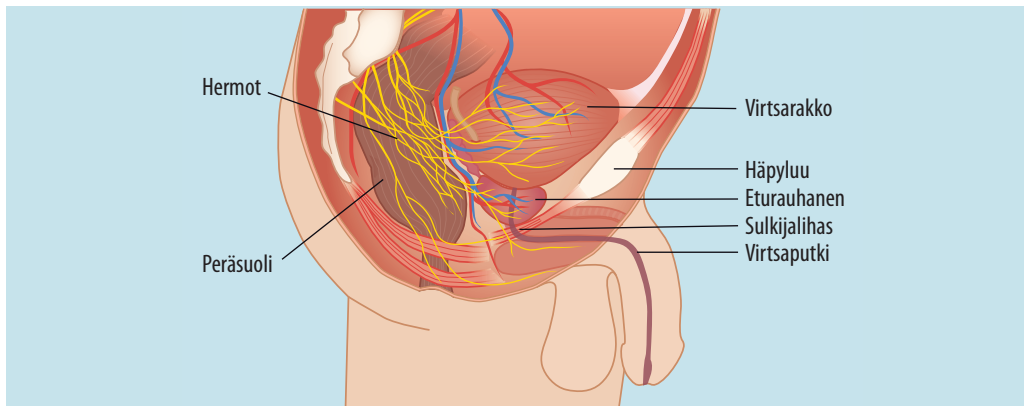
Tuoreessa satunnaistetussa tutkimuksessa osoitettiin PSMA-PET-TT:n olevan 27 % tarkempi menetelmä luuston gammakuvausten ja TT:n yhdistelmään verrattuna, kun selviteltiin suuren riskin eturauhassyövän ensivaiheen levinneisyyttä (15). Menetelmä on osoittautunut myös lupaavaksi eturauhasen kasvaimen tunnistamisessa ja paikallisen levinneisyyden arvioinnissa (16).

## Ablatiiviset menetelmät ja rauhasen osan hoitostrategia

Paikallisessa eturauhassyövässä standardina on koko rauhasen hoito riippumatta syöpäkasvaimen sijainnista. Vakiintuneita hoitomenetelmiä ovat leikkaus (avoin, laparoskooppinen, robotiavusteinen), ulkoinen sädehoito ja lyhytetäisyysinen sädehoito eli brakyterapia (4). Vaikka leikkaus- ja sädehoitotekniikat ovat kehittyneet, niihin liittyy edelleen virtsa- ja sukupuolielimistön sekä suoliston haittavaikutusten riski, sillä eturauhasen läheisyydessä näitä toimintoja ylläpitävät rakenteet saattavat vaurioitua hoitojen yhteydessä (KUVA 1). Tämä on herättänyt kiinnostusta eturauhaskudosta säästävään paikallishoitoon, jonka tavoitteena on eradioida kliinisesti merkittävä syöpä aiheuttamatta elämänlaatua heikentäviä haittavaikutuksia (18).

**Monipesäkkeisen taudin ennusteen määrittää ”indeksikasvain”.** Vähemmistö (20–30 %) eturauhassyövästä on rajoittunut puhtaasti tiettyyn eturauhasen osaan ja soveltuu paikallishoitoon (23,24). Monipesäkkeisissä taudeissa syöpäpesäkkeet eroavat toisistaan aggressiivisuudeltaan. Näiden tautien ennuste määrittyy pitkälti indeksikasvaimen mukaan, ja useimmiten tämä kasvain on suurin pesäke (21–24). Suurimmat pesäkkeet kuuluvat yleensä suurimpaan Gleasonin pisteluokkaan ja ovat huonoimmin erilaistuneita. Tämän eturauhasen magneettikuvaus ja PSMA-PET-TT tunnistavat luotettavasti (8,16). Monipesäkkeisessä taudissa aggressiivisimman syöpäpesäkkeen hoito saattaisi riittää taudin kuriin saamiseksi vähemmillä haitoilla (22–24).

**Hoitoa paikallisemmin ja personalisoidusti.** Viime vuosikymmeninä on kehitelty kevyempiä kuvantamishajauksen perustu-



**KUVA 1.** Sagittaalikuva miehen pikkulantion anatomiaa. Etureuhasen sijaitsee syvällä pikkulantiossa virtsarakon alla ja lantionpohjan lihasten päällä. Sen takana on peräsuoli sekä edessä häpyliitos ja luinen lantio. Siemeneste ja virtsa poistuvat elimistöstä eturauhasen läpi kulkevan virtsaputken kautta. Virtsaputken sulkijalihakseen ja siittimeen hermotus tulee eturauhasen takaa ja sivuilta, ja ne ovat kiinnittyneinä eturauhasen kapseliin. Etureuhasen paikallishoitoihin liittyy näiden elinten vaurioiden ja sitä kautta toiminnallisten haittavaikutusten riski (17).

via ablaatiomenetelmiä. Kuvantamistarkkuuden lisäksi ongelmana on ollut löytää ablaatiivinen energiamuoto, joka rajautuu tarkasti hoitoalueelle ja mahdollistaa lyhyet hoitomarginaalit. Nämä kaksi ominaisuutta ovat ratkaisevia hoitotuloksen kannalta, sillä suurin osa eturauhassyövistä kehittyi kapselin läheisyyteen lähelle toiminnallisesti tärkeitä rakenteita. Magneettikuvauksen yhdistäminen moderneihin ablaatiomenetelmiin on parantanut hoidon tarkkuutta.

Ablaatiohoidoista eniten tutkimusnäyttöä on kertynyt suurenergiaisesta kohdennetusta ultraäänihoidosta (high-intensity focused ultrasound, HIFU) ja kylmähoidosta eli kryoablaatiosta (KUVA 2). Fokaaliterapiassa on käytetty myös suuren ja pienen annosnopeuden brakyterapiaa (high dose rate, HDR ja low dose rate, LDR) sekä lineaarikiihdyttimellä tai säde-robotilla annettua stereotaktista ablaatiivista sädehoitoa (SABR, stereotactic ablative body radiotherapy).

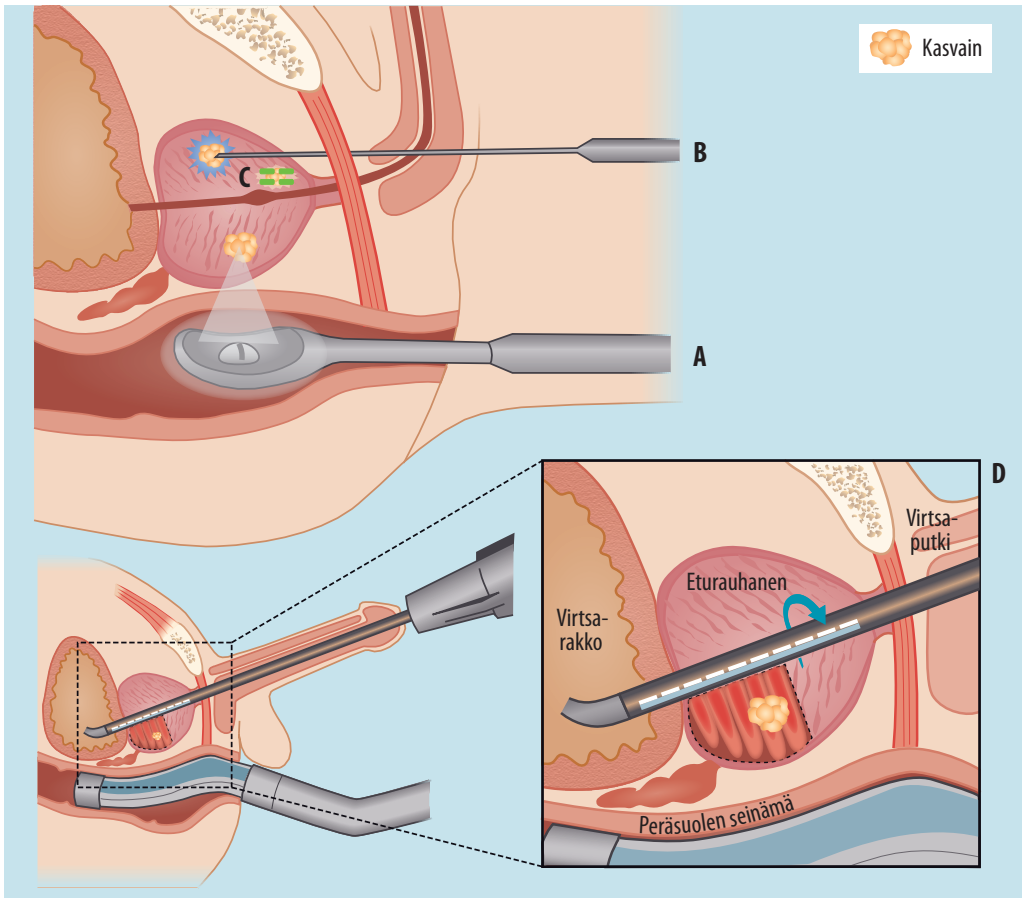
Ablaatiohoidot ovat vähemmän kajoavia kuin leikkaus, ja niihin näyttäisi liittyvän suotuisampi haittavaikutusprofiili tavanomaisiin hoitoihin verrattuna (26). Fokaaliterapiassa haitat vaikuttaisivat vähentyvän entisestään, ja keskipitkällä aikavälillä tehossa ei näyttäisi olevan merkittävästi eroa koko rauhasen hoitoon verrattuna (27,28). Ablaatiohoitoja voidaan

pitää monipuolisina ja joustavina, sillä ne mahdollistavat koko rauhasen tai paikallisemmän hoidon useiden eri käyttöaiheiden mukaisesti niin salvage-hoidossa, palliaatiossa kuin liikkakasvun hoidossakin. Ablaatiohoito voidaan usein myös uusua, eikä annettu hoito estä leikkausta tai sädehoitoa myöhemmin.

## Tieteellinen näyttö paikallisen eturauhassyövän ablaatiohoidoista

**Paikallinen tauti.** Koko rauhasen HIFU:sta on suurin etenevästi kerätty kohortti paikallisen eturauhassyövän hoidossa. Tuhannen potilaan aineistosta julkaistiin keskipitkän aikavälin tulokset vuonna 2014 (29). Kahdeksan vuoden kuluttua PSA:n perusteella taudittomia oli 76 % pienen, 63 % kohtalaisen ja 57 % suuren riskin potilaista. Kymmenen vuoden seurannassa syöpäpesifinen elossaolo-osuus oli 97 % ja etäpesäkkeitä todettiin 6 %:lla. Erektio säilyi puolella, ja vaikeaa virtsankarkailua esiintyi 3–6 %:lla sekä virtsankulkuhäiriötä 6–35 %:lla sen mukaan, käytettiinkö vanhempaa vai uudempaa tekniikkaa. Hormonihoitoa eturauhasen koon pienentämiseksi sai 39 % potilaista, ja 38 % potilaista sai kaksi ja 2 % kolme HIFU-hoitoa.

Britanniassa on tehty laadukkaita eteneviä kohorttitutkimuksia koko rauhasen ja rauhasen



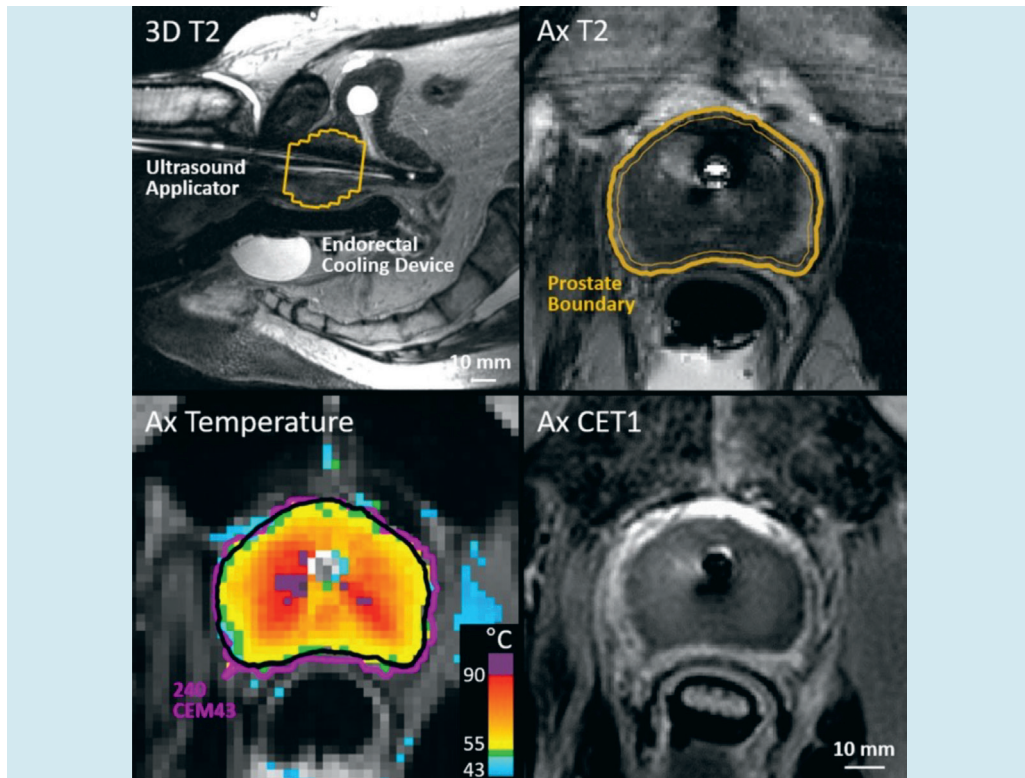
**KUVA 2.** Ablatiomenetelmät eturauhassyövän hoidossa. Ablatiohoidoissa kudosta tuhoetaan viemällä energiaa eturauhaseen ilman leikkaushaavaa peräsuolen (A = suurienergiainen kohdennettu ultraäänihoido, high-intensity focused ultrasound, HIFU), välilihan (B = kryoablaatio ja C = lyhytetäisyksinen sädehoito eli brakyterapia) tai virtsaputken kautta (D = transurethral ultrasound ablation, TULSA). Muita eturauhassyövän hoidossa tutkittuja välilihan kautta annettavia hoitoja ovat irreversiibeli elektroporaatio, fotodynaaminen hoito ja laserablaatio. Eri menetelmien soveltuvuus riippuu energiasta ja kasvaimen sijainnista suhteessa käytettävään reittiin. Paikallishoitoihin keskittyneissä keskuksissa käytetään usein useampia menetelmiä. Toimenpiteet tehdään tekniikan mukaan nukutuksessa tai spinaalipuudutuksessa. Yleisimmin käytetään lämpötilan ääripäitä kudoksen tuhoamiseen eli termoablaatiota (25).

osan ablaatiohoidoista. Päävastemuuttujana on käytetty uusiutumattomuusosuutta (failure-free survival, FFS), joka on määritelty selviytymisellä ilman paikallisia tai systeemisiä hoitoja, etäpesäkkeitä tai eturauhassyöpäkuolemaa. Tehon mittaamisessa on sallittu kaksi ablaatiohoitoa.

Kun 600 potilasta sai HIFU-hoitoa vain siihen osaan eturauhasta, jossa syöpäpesäke oli, uusiutumattomuusosuus oli viiden vuoden seurannassa 88 % (30). Vastaava tulos koko rauhasen HIFU:sta noin 750 potilaan aineistossa oli 70 % (31). FFS oli ISUP 1 -luokan taudissa 92 %,

ISUP 2–3 -taudeissa 87 % ja ISUP 4–5 -taudeissa 59 % (30). Etäpesäkkeetön selviytymisosuus oli 98 % ja kokonaiselossaolo-osuus 99 %.

Komplikaatioihin kuuluivat infektiot ja endoskooppiset toimenpiteet virtsankulkuhäiriöiden takia (molempia noin 10 %), kun koko rauhasen HIFU:ssa endoskooppiin toimenpiteisiin joutui 30 % potilaista. Peräsuolen ja virtsaputken välinen fisteli todettiin kahdella potilaalla, mikä vastasi lukemia kokorauhasen HIFU:n yhteydessä. Virtsankarkailua esiintyi 2 %:lla, kun koko rauhasen HIFU:n yhteydessä karkailua esiintyi 12 %:lla potilaista.



**KUVA 3.** Magneettikuvausohjatussa eturauhasen kuumennushoidossa (transurethral ultrasound ablation, TULSA) suurienergiaista ultraääntä ohjataan virtsaputken kautta reaaliaikaisessa magneettikuvausohjauksessa ja -valvonnassa eturauhaseen, mikä aiheuttaa kohdekudoksessa polttovaurion. Virtsaputken ja peräsuolen aktiivinen jäähdytys suojelee näitä elimiä lämpövaurioilta. Hoidon aikana potilas on nukutettuna magneettikuvauslaitteessa. Hoitoalue piirretään potilaan reaaliaikaisiin magneettikuviin, ja kudoksen lämpenemistä seurataan lämpöherkällä magneettikuvausella. Hoitovaste varmistetaan toimenpiteen lopuksi gadoliniumtehosteisellä magneettikuvausella, jossa verenkierron alue edustaa kuoliioon mennyttä kudosta. Lämpövaurion aiheuttaman turvotuksen takia potilaan on pidettävä toimenpiteen jälkeen katetria viikkojen ajan. TULSA-hoidon tärkeimmät vasta-aiheet ovat vastaavat kuin magneettikuvaus. Lisäksi eturauhasen koko, kalkkiumat, kystat tai sädehoidon jälkeiset merkkijyvät tai -nauhat saattavat estää hoidon toteuttamisen. Kuvat tutkimuspotilaastamme HIFU-PRO-tutkimuksesta.

Viime vuonna julkaistuissa kahdessa takautuvassa tutkimuksessa verrattiin keskisuuren riskin eturauhassyövän fokaaliterapiaa tavanomaisiin hoitoihin. Toisessa tutkimuksessa verrattiin fokaaliterapiaa (530 potilasta, jotka saivat HIFU-hoitoa, kylmähoitoa tai HDR-brakyyterapiaa) leikkaukseen (390 potilasta) ja sädehoitoon (440 potilasta), ja toisessa, noin 500 potilaan aineistossa HIFU-hoitoa tai kylmähoitoa pelkästään leikkaukseen (32,33). Molemmissa tutkimuksissa ryhmät yhtäläistettiin merkittävien ennustetekijöiden osalta. Kuuden ja kahdeksan vuoden kuluttua kummassakaan tutkimuksessa ei ollut osoitettavissa hoitoryhmien välistä eroa uusiutumattomuusajassa.

Ainoa tilastollisesti merkitsevä ero osoitettiin kokonaiselossaolo-osuudessa paikallishoidon eduksi.

Tuoreessa toisen vaiheen monikeskustutkimuksessa osoitettiin magneettikuvausohjatun koko eturauhasen kuumennushoidon (transurethral ultrasound ablation, TULSA) teho 115 potilaan pienen ja keskisuuren riskin eturauhassyövän hoidossa (63 %:lla potilaista ISUP 2 -luokan tauti) (34). Potilaista 65 %:n kudospäätteistä ei ollut enää vuoden kuluttua osoitettavissa syöpää ja 14 %:lla oli pienitilavuuksinen ISUP 1 -luokan tauti. Vakavia komplikaatioita ei esiintynyt, infektio tai virtsankulkuhäiriö todettiin 8 %:lla. Erektio säilyi

yhdyntään riittävänä 75 %:lla potilaista ilman lääkityksiä, ja 96 % oli vuoden kuluttua virtsanpidätyskykyisiä.

Koko eturauhasen tai sen osan ablaatiohoitoa on verrattu tavanomaisiin hoitoihin useissa systemaattisissa kirjallisuuskatsauksissa ja meta-analyysseissä (26,35,36). Mitään vahvoja päätelmiä ei edelleenkään voida tehdä ablaatiohoitojen tehosta verrattuna standardihoitoihin, kun etenevät vertailevat tutkimukset puuttuvat. Suurin osa ablaatiohoitoa käsittelevistä tutkimuksista on tehty pienillä, usein takautuvilla aineistoilla, joiden seuranta-ajat ovat olleet lyhyitä. Tämä muuttunee lähitulevaisuudessa, sillä ainakin Yhdysvalloissa on juuri käynnistynyt satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrataan TULSA-hoitoa leikkaukseen keskisuuren riskin eturauhassyövän hoidossa (NCT05027477).

**Sädehoidon jälkeen uusiutunut tauti.** Potilaista jopa 50 %:n eturauhassyöpä uusiutuu biokemiallisesti sädehoidon jälkeen (4). Vain harva heistä kuitenkin saa salvage-hoitoja niiden merkittävän haitallisuuden ja rajallisen tehon takia. Osasy tähän on ollut käytettävissä olevien erilaisten hoitomenetelmien vähäisyys. Käytännössä Suomessa ovat olleet tarjolla vain leikkaus ja lisäsädehoito, joista varsinkin leikkaukseen vain harva potilas soveltuu kuntonsa ja sairautensa puolesta.

Näiden menetelmien lisäksi eniten tutkimusnäyttöä on kertynyt HIFU:sta ja kylmähoidosta. Tuoreessa meta-analyysissä on verrattu edellä lueteltuja hoitomenetelmiä (37). Salvage-hoito on annettu koko rauhasen menetelmän mukaan 61–100 %:ssa tapauksista. Vakavia virtsa- ja sukuelinten haittoja esiintyi 4–23 %:lla sekä suolistohaittoja 0–2 %:lla potilaista. Vähiten haittoja näyttäisi liittyvän HDR-brakyyterapiaan ja stereotaktiseen sädehoitoon, mutta toisaalta näitä menetelmiä on käytetty suhteellisesti eniten fokaaliterapiana, mikä saattaa selittää eroa.

Syövän hoitotehossa ei ollut osoitettavissa merkittävää hoitomenetelmien välistä eroa, ja haitallisuuteen suhteutettuna tehoa voidaan pitää rajallisena. Potilaista 40–50 %:n tauti uusiutuu käytetyn salvage-menetelmän mukaan viiden vuoden seurannan aikana. Uusien kuvanta-

mismenetelmien myötä tarkempi potilasvalinta saattaa parantaa hoitotuloksia. Uudemmissa ablaatiomenetelmillä ja rauhasen osan hoitostrategialla saatetaan saavuttaa parempi hyötyhaittasuhde myös sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän hoidossa.

## TULSA-menetelmä eturauhassyövän hoidossa

Tyksissä on ainoana yksikkönä Suomessa käytetty neljän vuoden ajan tutkimuksellisesti termoablatiivista TULSA-menetelmää eturauhassyövän hoidossa (KUVA 3). Ensimmäisen vaiheen tutkimukset paikallisen eturauhassyövän hoidosta, paikallisesti edenneen syövän palliatiivisesta hoidosta ja sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän hoidosta on saatu päätökseen (38–40). Toistaiseksi tutkimukset ovat osoittaneet TULSA:n turvallisuuden ja lyhyen aikavälin tehon eturauhassyövän hoidossa edellä mainittujen käyttöaiheiden osalta. Lupaavien tuloksien takia on edetty paikallisen ja sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän hoidon toisen vaiheen tutkimuksiin.

## Lopuksi

Ablaatiohoitoihin ja ennen kaikkea fokaaliterapiaan vaikuttaisi liittyvän suotuisampi haittavaikutusprofiili kuin tavanomaisiin koko rauhasen hoitoihin sekä paikallisen että sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneen eturauhassyövän yhteydessä. Keskipitkällä aikavälillä fokaaliterapia vaikuttaa yhtä tehokkaalta kuin koko rauhasen hoito, ainakin keskisuuren riskin paikallisen eturauhassyövän osalta.

Tuoreissa kohorttitutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa tavanomaisten radikaalitaloitteisten hoitojen ja fokaaliterapian hoitovasteissa. Tieteellinen näyttö ablaatiohoidoista ja fokaaliterapian hyödyllisyydestä on kuitenkin vähäistä, ja pidempiaikainen teho on osoittamatta. Ilman satunnaistettuja tutkimuksia, jotka vertailevat ablaatiohoitoa ja fokaaliterapiaa tavanomaisiin hoitoihin, on ensin mainittuja pidettävä vielä kokeellisina paikallisen taudin hoidossa. Sen sijaan sädehoidon jälkeen

paikallisesti uusiutuneen taudin osalta kat-  
somme, että ablaatiohoito tarjoaa uuden hoi-  
tovaihtoehdon hyvin valituille potilaille. Suo-  
sittelemme siis huomioimaan ablaatiohoidon

mahdollisuuden, kun sädehoidon jälkeisen uu-  
siutumisen hoitovaihtoehtoista keskustellaan  
potilaiden kanssa. ■

**MIKAEL ANTTINEN, LT, urologian erikoislääkäri**  
Vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka, urologia, Tyks  
@AnttinenMikael

**KARI SYVÄNEN, LT, dosentti, osastonyliääkäri**  
Vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka, urologia, Tyks  
@SyvanenKT

**HEIKKI MINN, LT, professori, vastuualuejohtaja**  
Syöpätaudit, operatiivisen toiminnan ja syöpätautien  
toimialue, Tyks

**PETER J. BOSTRÖM, LT, dosentti, ylilääkäri**  
Vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka, urologia, Tyks  
@TurkuUroOnc

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Tuomas Mirtti

**KIRJALLISUUTTA**

1. Pitkaniemi J, Malila N, Tanskanen T, ym. Syöpä 2019. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 96. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2021.
2. Ahmed HU, Arya M, Freeman A, ym. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol* 2012;13:e509–17.
3. Kilpeläinen T, Matikainen M, Taari K. Suo-  
tuisaennusteinen eturauhassyöpä: radi-  
kaalihoito vai aktiiviseuranta? *Duodecim*  
2021;137:1603–5.
4. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, ym. EAU  
- ESTRO - ESUR - SIOG guidelines on pros-  
tate cancer. Arnhem: European Associa-  
tion of Urology 2021. [https://uroweb.org/  
guideline/prostate-cancer/](https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/).
5. Higano CS. Cardiovascular disease and  
androgen axis-targeted drugs for pros-  
tate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2257–  
9.
6. Seppänen M, Boström PJ, Minn H,  
Kempainen J. Eturauhassyövän ent-  
syytikuvantaminen PET-menetelmällä.  
*Duodecim* 2020;136:899–909.
7. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, ym. A  
prospective comparison of 18F-prostate-  
specific membrane antigen-1007 positron  
emission tomography computed tomog-  
raphy, whole-body 1.5 T magnetic reso-  
nance imaging with diffusion-weighted  
imaging, and single-photon emission  
computed tomography/computed  
tomography with traditional imaging  
in primary distant metastasis staging of  
prostate cancer (PROSTAGE). *Eur Urol*  
*Oncol* 2021;4:635–44.
8. Pétas A, Lahdensuo K, Kenttämies A,  
Rannikko A. Eturauhasen kohdenne-  
tut koepalat. *Duodecim* 2021;137:47–55.
9. Le JD, Tan N, Shkolyar E, ym. Multifocality  
and prostate cancer detection by multi-  
parametric magnetic resonance imaging:

correlation with whole-mount histopa-  
thology. *Eur Urol* 2015;67:569–76.

10. Zhou Z, Zhou Y, Yan W, ym. Unilateral le-  
sion detected on preoperative multipara-  
metric magnetic resonance imaging and  
MRI/US fusion-guided prostate biopsy  
is not an appropriate indication for focal  
therapy in prostate cancer. *Urol Oncol*  
2021;39:730.e17–22.
11. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, ym. De-  
tection of individual prostate cancer foci  
via multiparametric magnetic resonance  
imaging. *Eur Urol* 2019;75:712–20.
12. Choi YH, Yu JW, Jeong BC, ym. Histological  
characteristics of the largest and second-  
ary tumors in radical prostatectomy speci-  
mens and implications for focal therapy.  
*Diagn Pathol* 2019;14:1–6.
13. Pooli A, Johnson DC, Shirk J, ym. Predict-  
ing pathological tumor size in prostate  
cancer based on multiparametric prostate  
magnetic resonance imaging and preop-  
erative findings. *J Urol* 2021;205:444–51.
14. Merisaari H, Jambor I, Ettala O, ym. IM-  
PROD biparametric MRI in men with a  
clinical suspicion of prostate cancer  
(IMPROD trial): sensitivity for prostate  
cancer detection in correlation with  
whole-mount prostatectomy sections  
and implications for focal therapy. *J Magn  
Reson Imaging* 2019;50:1641–50.
15. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ,  
ym. Prostate-specific membrane antigen  
PET-CT in patients with high-risk prostate  
cancer before curative-intent surgery or  
radiotherapy (proPSMA): a prospective,  
randomised, multi-centre study. *The Lan-  
cet* 2020;395:1208–16.
16. Kalapara AA, Nzenza T, Pan HY, ym. Detec-  
tion and localisation of primary prostate  
cancer using 68gallium prostate-specific  
membrane antigen positron emission  
tomography/computed tomography  
compared with multiparametric magnetic

resonance imaging and radical prosta-  
tectomy specimen pathology. *BJU Int*  
2020;126:83–90.

17. Schwalenberg T, Hohenfellner R, Neuhaus  
J, ym. Surgical anatomy for radical pros-  
tatectomy Kirjassa Stolzenburg J-U, Gett-  
man MT, Liatsikos EN, toim. Endoscopic  
extraperitoneal radical prostatectomy.  
Berliini Springer 2007, s 11-30.
18. Ahmed HU. The index lesion and the  
origin of prostate cancer. *N Engl J Med*  
2009;361:1704–6.
19. Nevoux P, Uzzane A, Ahmed HU, ym.  
Quantitative tissue analyses of prostate  
cancer foci in an unselected cystoprosta-  
tectomy series. *BJU Int* 2012;110:517–23.
20. Mouraviev V, Mayes JM, Sun L, ym. Pros-  
tate cancer laterality as a rationale of  
focal ablative therapy for the treatment of  
clinically localized prostate cancer. *Cancer*  
2007;110:906–10.
21. Løvf M, Zhao S, Axcrone U, ym. Multifocal  
primary prostate cancer exhibits high de-  
gree of genomic heterogeneity. *Eur Urol*  
2019;75:498–505.
22. Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG,  
ym. Understanding the pathological  
features of focality, grade and tumour  
volume of early-stage prostate cancer as  
a foundation for parenchyma-sparing  
prostate cancer therapies: active surveil-  
lance and focal targeted therapy. *BJU Int*  
2011;108:1074–85.
23. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, ym.  
Histological characteristics of the index  
lesion in whole-mount radical prostatec-  
tomy specimens: implications for focal  
therapy. *Prostate Cancer and Prostatic Dis*  
2011;14:46–52.
24. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S,  
ym. Focal ablation targeted to the index  
lesion in multifocal localised prostate  
cancer: a prospective development study.  
*Eur Urol* 2015;68:927–36.



25. Ganzer R, Arthanareeswaran VKA, Ahmed HU, ym. Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer? – European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:175–86.
26. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, ym. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017;71:17–34.
27. Tay KJ, Polascik TJ, Elshafei A, ym. Propensity score-matched comparison of partial to whole-gland cryotherapy for intermediate-risk prostate cancer: an analysis of the cryo on-line data registry data. *J Endourol* 2017;31:564–71.
28. Byun S, Jin N, Lee H. High intensity focused ultrasound ablation for prostate cancer: whole versus partial gland ablation. *Clin Genitourin Cancer*, julkaistu verkossa 20.2.2021. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.09.003.
29. Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, ym. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65:907–14.
30. Guillaumier S, Peters M, Arya M, ym. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74:422–9.
31. Dickinson L, Arya M, Afzal N, ym. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of nonmetastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *Eur Urol* 2016;70:668–74.
32. van Son MJ, Peters M, Reddy D, ym. Conventional radical versus focal treatment for localised prostate cancer: a propensity score weighted comparison of 6-year tumour control. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, julkaistu verkossa 1.5.2021. DOI: 10.1038/s41391-021-00369-6.
33. Shah TT, Reddy D, Peters M, ym. Focal therapy compared to radical prostatectomy for non-metastatic prostate cancer: a propensity score-matched study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:567–74.
34. Klotz L, Pavlovich CP, Chin J, ym. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation of prostate cancer. *J Urol* 2021;205:769–79.
35. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, ym. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1–490.
36. Bates AS, Ayers J, Kostakopoulos N, ym. A systematic review of focal ablative therapy for clinically localised prostate cancer in comparison with standard management options: limitations of the available evidence and recommendations for clinical practice and further research. *Eur Urol Oncol*, julkaistu verkossa 8.1.2021. DOI: 10.1016/j.euo.2020.12.008
37. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, ym. A systematic review and meta-analysis of local salvage therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). *Eur Urol* 2020;80:293–4.
38. Anttinen M, Mäkelä P, Suomi V, ym. Feasibility of MRI-guided transurethral ultrasound for lesion-targeted ablation of prostate cancer. *Scand J Urol* 2019;53:295–302.
39. Anttinen M, Mäkelä P, Nurminen P, ym. Palliative MRI-guided transurethral ultrasound ablation for symptomatic locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol* 2020;54:481–6.
40. Anttinen M, Mäkelä P, Viitala A, ym. Salvage magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation for localized radiorecurrent prostate cancer: 12-month functional and oncological results. *Eur Urol Open Sci* 2020;22:79–87.