

Vernerinen Virtanen, Hennevi Rautiola, Matti Poutanen, Peter J. Boström, Heikki Minn ja Maria Sundvall

Uusia työkaluja paikallisesti edenneen ja etäpesäkkeisen eturauhassyövän lääkehoitoon

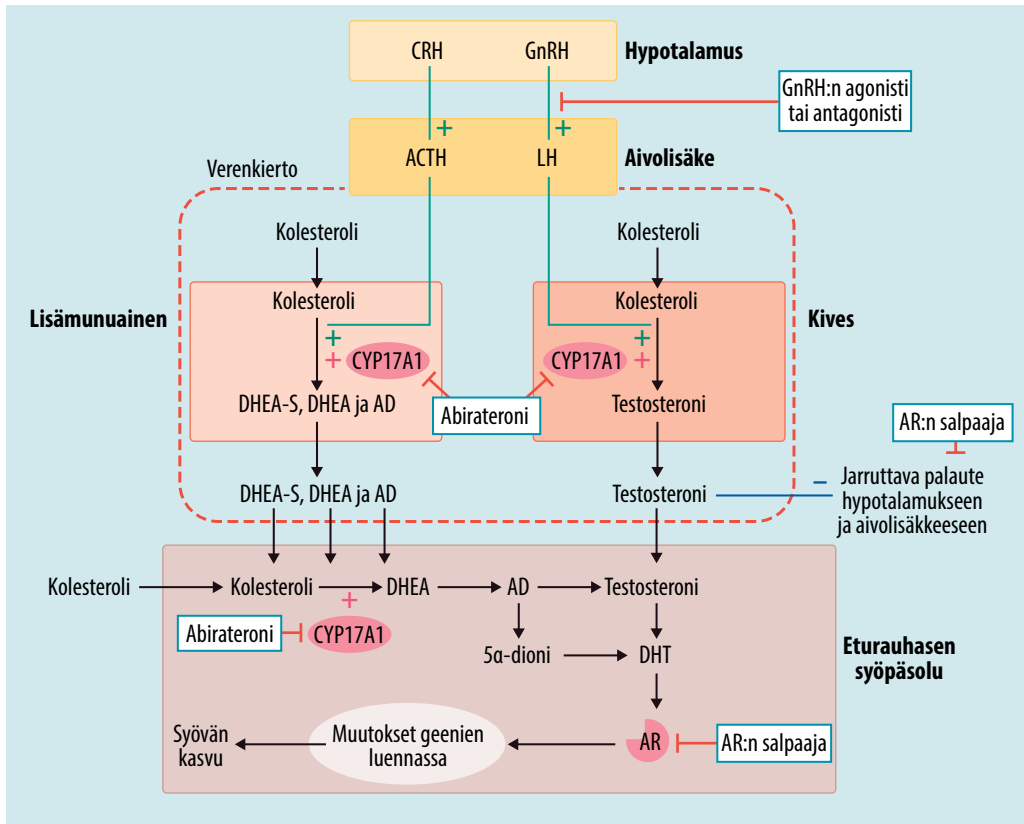
Eturauhassyöpä on miehillä tavallisimmin todettu syöpä ja miesten toiseksi yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja Suomessa. Levinneen eturauhassyövän lääkehoidossa keskeistä on androgeenireseptorin toiminnan estäminen syöpäsoluissa. Useampi androgeenivaikutusta estävä lääke on hiljattain osoittautunut kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa tehokkaaksi levinneen eturauhassyövän hoidossa. Nykyisistä hoitomuodoista etsitään parhaillaan entistä tehokkaampia yhdistelmiä ja optimaalista käyttöjärjestystä. Kastratioresistenssin selättämiseksi tarvittaneen vielä lääkemolekyylejä, joiden vaikutusmekanismi poikkeaa aikaisemmin kehitetyistä molekyyleistä.

Eturauhassyöpä on nykyisin yleisin miesten syöpä Suomessa. Reilulla 5 000 miehellä todetaan Suomessa vuosittain eturauhassyöpä keskimäärin 70 vuoden ikäisenä. Vuosina 2016–2018 seuratuilla eturauhassyöpäpotilailla viiden vuoden elossaololuku oli Suomessa 93 % (1). Hyvästä kokonaisennusteesta huolimatta eturauhassyöpä on levinneenä toiseksi yleisin miesten syöpäkuolemien aiheuttaja keuhkosyövän jälkeen. Etäpesäkkeisen eturauhassyövän lääkehoidosta on kirjoitettu hiljattain Aikakauskirjassa (2). Tällä hetkellä keskeisin levinneen eturauhassyövän hoito perustuu androgeenireseptorin (AR) kautta tapahtuvan kasvua lisäävän vaikutuksen estämiseen syöpäsoluissa. Muutaman viime vuoden aikana useammalla uudella androgeenireittiin vaikuttavalla lääkkeellä on raportoitu elinaikautua eturauhassyövässä. Keskityimme androgeenireittiä estäviin hoitoihin, niiden vaikutusmekanismeihin ja tulevaisuuden näkyymiin.

Suurin osa (yli 90 %) eturauhasen syövästä on adenokarsinomia eli tauteja, joissa syöpäkasvainsolukko on peräisin rauhasrakenteista. Eturauhasrakenteet uusiutuvat miehillä läpi elämän androgeenien vaikutuksesta. Tärkein

verenkierrossa kiertävä androgeeni on testosteroni, jota tuotetaan pääosin kiveksissä eri entsyymien katalysoimassa monivaiheisessa reaktiosarjassa, jonka lähtöaineena on kolesterolin (KUVA 1) (3). Verenkierron testosteroni muuntuu eturauhasessa voimakkaammin vaikuttavaksi androgeeniksi, dihydrotestosteroniksi (DHT). Se ylläpitää solunjakautumista ja erilaistumista niin terveessä kuin myös eturauhasen syöpäkudoksessa. DHT:n paikallinen tuotanto on välttämätön pojan genitaalialueen normaalille kehitykselle, mutta se on myös merkittävin yksittäinen eturauhasen liikkakasvu sekä eturauhassyövän kasvua kiihdyttävä tekijä.

Androgeenien vaikutus eturauhasessa välittyy AR:n kautta. Se on tumareseptori, joka aktivoituu androgeenin sitoutumisen seurauksena ja säätelee androgeenivaikutuksen alaisten kohdegeenien luentaa. Suurimmassa osassa eturauhassyövästä AR ilmenee voimakkaasti, ja syöpäsolut ovat tästä syystä herkkiä androgeenivaikutukselle. Voimakkaan androgeeniriippuvuuden takia paikallisesti edennyttä ja etäpesäkkeistä eturauhassyöpää hoidetaan ensisijaisesti endokriinisesti (4–6). Eturau-



KUVA 1. Eturauhassyövän androgeenireseptoriviestintään vaikuttavat lääkeaineet ja niiden kohteet. Gonadotropiineja vapauttavan hormonin (GnRH) pulssittainen erityys hypotalamuksesta stimuloi aivolisäkettä vapauttamaan luteinisoivaa hormonia (LH). LH:n vaikutuksesta kivekset valmistavat testosteronia, joka on miehillä pääasiallinen veressä kiertävä androgeeni. Levinneen eturauhassyövän ensilinjan hoitona joko GnRH:n agonistilla tai antagonistilla sammutetaan aivolisäkkeen LH-eritys, jolloin kivesten testosteronin tuotanto lakkaa. Lisämunuaisissa tuotetaan LH:sta riippumattomasti androgeenien esiasteita, kuten androsteenidionia (AD), dihydroepiandrosteronia (DHEA) ja sen sulfaattia (DHEA-S). Nämä toimivat välivaiheina myös kivesten testosteronituotannossa ja eturauhasen syöpäsolun tuottaessa dihydrotestosteronia (DHT), niin että se käyttää lähtöaineena kolesterolia. Androgeenien esiasteiden tuotantoa voidaan estää CYP17A1-entsyymin estäjällä (abirateroni). Androgeenisynteesiin osallistuvien muidenkin entsyymien, kuten CYP11A1:n, estäjien tehoa tutkitaan. Eturauhassyöpäkudoksessa verenkierron androgeenit konvertoitetaan AR:iin voimakkaasti sitoutuvaksi DHT:ksi. DHT:n sitoutuminen AR:iin voidaan estää AR:n salpaajilla (antiandrogeenit).
 ACTH = kortikotropiini, CRH = kortikotropiinia vapauttava hormoni

hassyövän hormonaalisen hoidon pääperiaate on poistaa androgeenien vaikutus syöpäsoluissa, joko estämällä androgeenien tuotanto (kemiallinen tai kirurginen kastratio ja androgeenisynteesin esto) tai salpaamalla AR:n aktivoituminen ja toiminta androgeenin vastavaikuttajilla (antiandrogeenit) tai vaikuttamalla näillä kahdella tavalla yhtäaikaisesti. Näin saavutettu androgeenivaikutuksen esto johtaa eturauhasen epiteelisoluissa ohjelmoituun solukuolemaan eli apoptoosiin.

Kastraatioresistenssin kehittyminen

Eturauhassyövästä suurin osa on aluksi riippuvaisia verenkierron androgeeneista, ja niillä on hyvä alkuvaiheen hoitovaste kemialliselle tai kirurgiselle kastratiohoidolle. Tästä huolimatta levinnyt eturauhassyöpä etenee yleensä kastratioresistentiksi useimmiten parin vuoden kuluttua kastratiohoidon aloituksesta. Kastratioresistentiksi eturauhassyöväksi määritellään tauti, joka etenee seerumin testosteronipitoisuuden

TAULUKKO. Julkaistuja kolmannen vaiheen tutkimuksia uuden sukupolven antiandrogeneista ja androgeeni-synteesin estäjistä (7–18).

Levinnyt kastraatioherkkä eturauhassyöpä				
Tutkimus ^{1,2}	Vuosi	Lääkeaine	Elossa olevien osuus	Riskisuhde ³
STAMPEDE (7)	2017	Abirateroni	83 % vs 76 % (3 v)	0,63 (0,52–0,76)
LATITUDE (8)	2017	Abirateroni	66 % vs 49 % (3 v)	0,62 (0,51–0,76)
TITAN (9)	2019	Apalutamidi	82 % vs 74 % (2 v)	0,67 (0,51–0,89)
ENZAMET ⁴ (10)	2019	Entsalutamidi	80 % vs 72 % (3 v)	0,67 (0,52–0,86)
Etäpesäkkeetön kastraatioresistentti eturauhassyöpä				
Tutkimus ¹	Vuosi	Lääkeaine	Aika metastasoinnin toteamiseen tai kuolemaan	Riskisuhde ³
SPARTAN (11)	2018	Apalutamidi	40,5 kk vs 16,2 kk	0,28 (0,23–0,35)
PROSPER (12)	2018	Entsalutamidi	36,6 kk vs 14,7 kk	0,29 (0,24–0,35)
ARAMIS (13)	2019	Darolutamidi	40,4 kk vs 18,4 kk	0,41 (0,34–0,50)
Levinnyt kastraatioresistentti eturauhassyöpä (ennen dosetakselia)				
Tutkimus ¹	Vuosi	Lääkeaine	Elinajan mediaanipituus	Riskisuhde ³
COU-AA-302 (14,15)	2013	Abirateroni	34,7 kk vs 30,3 kk ⁵	0,81 (0,70–0,93) ⁵
PREVAIL (16)	2014	Entsalutamidi	32,4 kk vs 30,2 kk	0,71 (0,60–0,84)
Levinnyt kastraatioresistentti eturauhassyöpä (dosetakselin jälkeen)				
Tutkimus ¹	Vuosi	Lääkeaine	Elinajan mediaanipituus	Riskisuhde ³
COU-AA-301 (17)	2011	Abirateroni	15,8 kk vs 11,2 kk ⁵	0,74 (0,64–0,86) ⁵
AFFIRM (18)	2012	Entsalutamidi	18,4 kk vs 13,6 kk	0,63 (0,53–0,75)

¹Kaikissa tutkimuksissa verrokki- ja tutkimusryhmällä oli käytössä lääkkeellinen kastraatio tai heille oli tehty orkiektomia. Abirateronin kanssa käytettiin kaikissa tutkimuksissa prednisoni- tai prednisolonilääkitystä ja COU-AA-301-tutkimuksessa niitä käytettiin myös lumelääkkeen rinnalla. ENZAMET-tutkimuksessa verrokkiryhmässä valittiin käytettäväksi jokin ensimmäisen sukupolven antiandrogeneista ja lopuissa tutkimuksissa verrokkiryhmissä käytettiin lumelääkettä.

²Lisäksi ARCHES-tutkimuksessa entsalutamidin havaittiin pidentävän aikaa kuvantamalla todettavaan taudin etenemiseen tai kuolemaan, mutta lopulliset elossaololuvut eivät vielä olleet valmistuneet (4).

³Sulkeissa ilmoitettu 95 %:n luottamusväli.

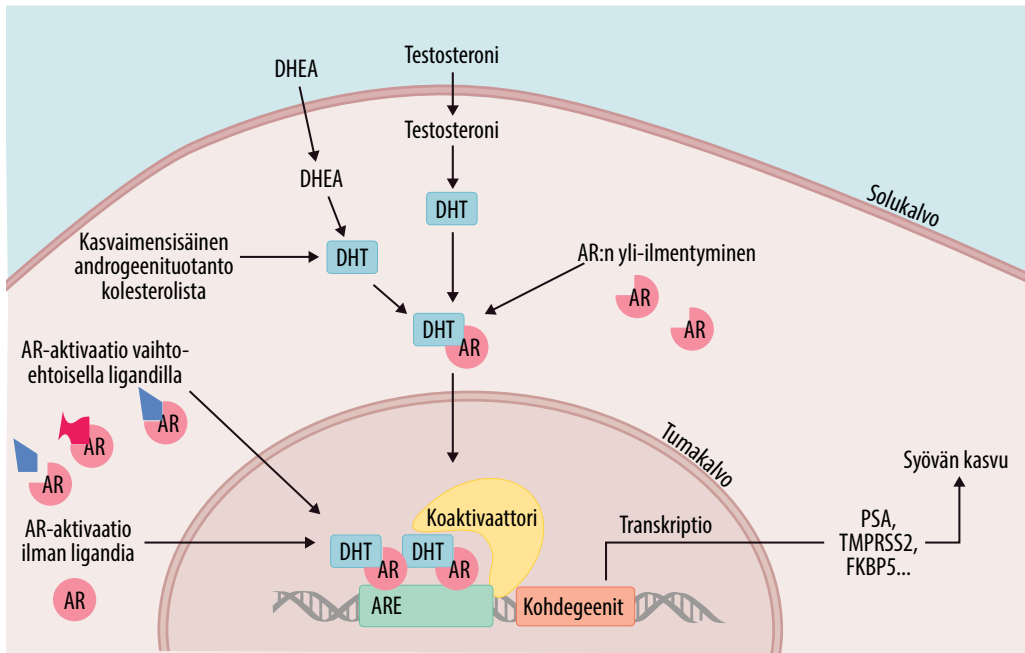
⁴Osa potilasta sekä verrokki- että tutkimusryhmässä sai kastraation lisäksi dosetakselia.

⁵Luvut kerätty päivitetystä julkaisusta (15,17).

ollessa alle kastraatiotason (< 1,7 nmol/l) (4). Kastraatioresistentin levinneen eturauhassyöpän ennuste on kuitenkin parantunut uusien lääkkeiden ansiosta (**TAULUKKO**) (7–18).

Kastraatioresistentti eturauhassyöpä voi olla etäpesäkkeinen tai paikallinen. Kastraatioresistentin eturauhassyöpän synnyn taustalta on löydetty monia molekyyllitason mekanismeja (**KUVA 2**). Tavallisimmin AR:n vaikutus alkaa jälleen aktivoitua verenkierron pienistä testosteronipitoisuuksista huolimatta, ja verenkierrossa havaitaan AR:n kohdegeenin transkriptiotuotteen, PSA:n, pitoisuuden suureneminen. AR:n viestireitti voi herkyä pienille androgeenipitoisuuksille, jos AR on yli-ilmentynyt esimerkiksi geenimonistuman seurauksena tai jos AR:n kanssa vuorovaikuttavien muiden geenisäätelijöiden toiminta on

muuttunut (3,19). AR:n geenimonistuma on kuvattu vähintään kolmanneksella potilasta, joilla endokriininen hoito on menettänyt tehonsa (20). Mutaatioiden seurauksena AR voi aktivoitua sitomalla androgeenien lisäksi myös muita steroidihormoneja, jolloin AR:n aktivaattoreina voivat toimia esimerkiksi syövän ja lisämunuaisten tuottamat glukokortikoidit (3). AR:n tuotanto ja aktiivisuus voivat myös kiihtyä esimerkiksi kasvutekijöiden ja tiettyjen solunsisäisten viestireittien aktivaation lisäämänä. Syöpäsolussa voi myös ilmentyä sellaisia AR:n muotoja, joista puuttuu hormonia sitova osa ja joiden aktiivisuus ei ole enää androgeenin sitoutumisesta riippuvaa (21). Syöpäkudos voi myös valjastaa käyttöönsä AR:sta riippumattomia kasvua lisääviä tekijöitä ja muuntua neuroendokriiniseksi (22). On



KUVA 2. Kastratioresistenssin mekanismit eturauhassyöpäsoluissa. Eturauhassyöpäsolussa verenkierrosta tuleva testosteroni muuttuu entsyymaattisesti dihydrotestosteroniksi (DHT), joka on pääasiallinen androgeenireseptorin (AR) solulimassa aktivoiva hormoni. DHT:tä muodostuu myös lisämunuaisperäisen dihydroepiandrosteronin (DHEA) muuttuessa DHT:ksi. Lisäksi syöpäsolu saattaa sisältää koko entsyymiketjun DHT:n tuottamiseksi kolesterolista alkaen. Syöpäsolussa aktivoituessaan AR dimerisoituu, siirtyy tumaan ja kiinnittyy AR:lle spesifiisiin DNA-jaksoihin (ARE) kohdegeenien säätelyalueilla. AR:n lisäksi useat geenien säätelystä vastaavat proteiinit osallistuvat androgeeniherkkien kohdegeenien luennan käynnistämiseen. Eturauhassyövässä erilaisten mutaatioiden myötävaikuttamana kasvainsolujen AR-viestintä sopeutuu pieniin androgeenipitoisuuksiin. Adaptoitumisen mekanismeja ovat muun muassa AR:n tai AR-viestintää vahvistavien tekijöiden ylituotanto, kasvaimensisäinen androgeenituotanto, muuntuneen AR:n herkistyminen muille steroidihormoneille ja ilman ligandia aktivoituvien AR-muotojen ilmaantuminen. Eturauhassyöpäsolu voi muuntua myös täysin riippumattomaksi AR-välitteisestä viestinnästä.

myös mahdollista, että kastratiohoito valikoi esiin androgeeneista riippumattomia epiteeliaalisia kantasolujen kaltaisia eturauhassyövän solujoukkoja (23).

Androgeeniviestintää estävien lääkkeiden vaikutusmekanismit

Kivesten testosteronituotannon esto palauttejärjestelmää häiritsemällä. Kastraatiossa kivesten testosteronituotannon esto voidaan toteuttaa joko kemiallisesti gonadotropiineja vapauttavan hormonin (GnRH) agonisteilla tai antagonistilla tai kirurgisesti kivesten poistoleikkauksella (4–6). Kivesten testosteronin tuotanto on hypotalamuksen ja aivolisäkkeen tuottamien peptidihormonien

säätelyn alainen. Hypotalamuksen tuottama GnRH lisää aivolisäkkeen lutenisoivan hormonin (LH) tuotantoa, joka verenkierron välityksellä päätyy kivekseen ja pitää yllä kivesten testosteronituotantoa. GnRH-agonistien tai -antagonistien vaikutuksesta aivolisäkkeen GnRH-reseptorien toiminta estyy ja LH:n tuotanto aivolisäkkeessä tyrehtyy (KUVA 1). LH:n vaikutuksen puute johtaa näin kivesten testosteronituotannon voimakkaaseen heikkenemiseen. GnRH-agonistit lisäävät tyyppillisesti hetkellisesti LH-tuotantoa ja siten lyhytaikaisesti myös seerumin testosteronipitoisuutta. GnRH-antagonisteilla ei väliaikaista testosteronituotannon lisäystä nähdä, ja ne saavat aikaan nopean seerumin testosteronipitoisuuden pienenemisen. Näiden lääkkeiden

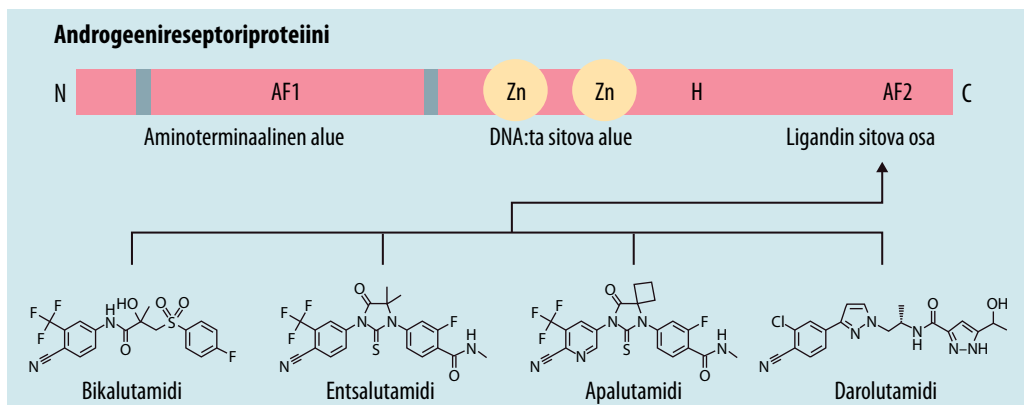
käyttö ei kuitenkaan johda täydelliseen androgeenien puutteeseen, vaan seerumissa on jopa rutiinilaboratoriotutkimuksissa mitattavia pitoisuuksia testosteronia myös GnRH-analogihoidon aikana.

AR:n toiminnan esto. Kaikki antiandrogeeniset lääkkeet estävät androgeenien sitoutumisen reseptoriproteiiniinsa kohdesolussa, ja sitä kautta ne estävät reseptorin aktivoitumisen DNA:ta sitovaan muotoon (KUVA 3 ja 4) (24,25). Näin antiandrogeenit estävät eturauhassyöpäsoluissa sekä kivекsen että lisämunuaisperäisten ja syöpäkudoksen mahdollisesti itse tuottamien androgeenien vaikutusta. Bikalutamidi on ensimmäisen sukupolven AR:n antagonisti. Koska syöpäkudus adaptoituu hoitoon, voi bikalutamidin vaikutus hoidon edetessä myös edistää kasvaimen kasvua (26). Entsalutamidi on uuden sukupolven androgeeniviestinnän estäjä, joka estää bikalutamidin tavoin androgeenien sitoutumista AR:iin. Lisäksi se estää aktivoituneen AR:n siirtymisen tumaan. Entsalutamidilla on yli viisi kertaa suurempi sitoutumiskapasiteetti AR:iin kuin bikalutamidilla, eikä sen vaikutuksen ole havaittu kiihdyttävän syöpäkasvua bikalutamidin tapaan (27). Apalutamidi on uusi entsalutamidin kaltainen uuden sukupolven antiandrogeeni, jolla ei myöskään ole havaittu olevan agonismia bikalutamidin tapaan. Prekliinisissä

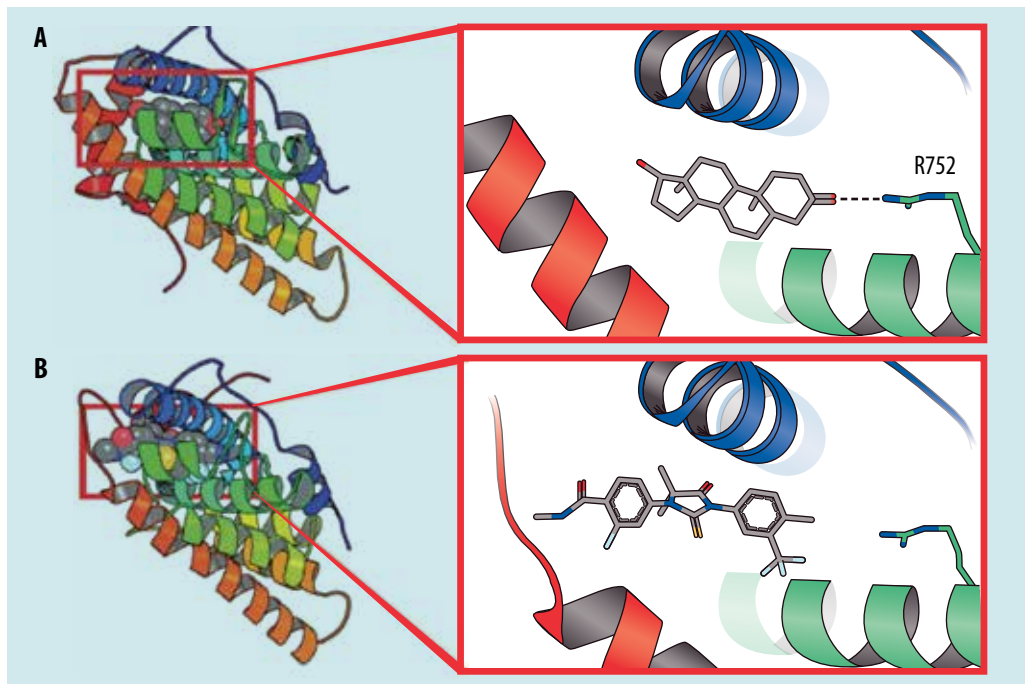
kastraatioresistentin eturauhassyövän malleissa apalutamidi vaikuttaa olevan entsalutamidia tehokkaampi (28). Darolutamidi on uuden sukupolven antiandrogeeni, jonka molekulaarinen rakenne poikkeaa aiemmista antiandrogeeneista (KUVA 3). Se on hiljattain saanut myyntiluvan etäpesäkkeettömän (M0) kastraatioresistentin eturauhassyövän hoitoon. Darolutamidi ja sen aktiivinen päämetaboliitti ovat AR:n tumaan kulkeutumisen estäviä antagonisteja, joiden affiniteetti AR:iin on entsalutamidia sekä apalutamidia suurempi ja jotka salpaavat myös entsalutamidille ja apalutamidille resistenttiä AR:a (29). AR:n antagonistien vaikutusten erot johtuvat osittain myös siitä, että aktivoituessaan AR sitoo itseensä ison joukon muita geenin luentaa sääteleviä proteiineja, ja eri antagonistien sitoutuessa reseptoriin ne voivat rekrytoida kompleksin erilaisia säätelijäproteiineja.

Myös solunsalpaajista taksaaneilla näyttäisi olevan muiden vaikutusmekanismiensa lisäksi suoria AR:n toimintaa estäviä vaikutuksia. On osoitettu, että dosetakseli estää AR:n kulkeutumisen solulimasta tumaan, ja sen seurauksena AR ei pääse säätelemään kohdegeenien luentaa tumassa (5).

Androgeenisynteesin esto entsyymien estäjillä. Androgeenit syntetisoidaan usean entsyymattisen reaktion kautta kolesterolista. Verenkierrossa kiertävä testosteroni syntetisoi-



KUVA 3. Androgeenireseptorin salpaajien sitoutuminen reseptoriin. AR:n salpaajat (antiandrogeenit) kiinnittyvät reseptorin C-terminaaliosassa sijaitsevaan ligandia sitovaan alueeseen, johon androgeeni kiinnittyy. Käännekohta (H) on rakenteeltaan saranamainen ja erottaa DNA:ta sitovan alueen hormonia sitovasta osasta. Sekä aminoterminaaliosalla (N) että karboksiterminaaliosalla (C) alueella sijaitsevat geeniluennalle välttämättömät alueet (AF1 ja AF2). DNA:han sitovan alueen proteiini-rakennetta ohjaa sinkkiatomien kiinnittyminen proteiini-runkoon. Luonnollisessa tilassaan AR laskostuu kolmiulotteiseen muotoon.



KUVA 4. Androgeenireseptorin kolmiulotteinen rakenne (A) agonistin (DHT) ja (B) antagonistin (entsalutamidi) sitoutuessa reseptoriin. Ligandin rakenne muuttaa reseptorin kolmiulotteista rakennetta (24,25).

daan pääosin kiveksissä, mutta lisämunaiskuoressa tuotetaan verenkiertoon suuria määriä androgeenien esiasteita, joista merkittävimmät ovat dihydroepiandrosteroni (DHEA) ja DHEA-sulfaatti. Kastratioresistentti eturauhassyöpä pystyy tuottamaan aktiivisia androgeeneja, kuten DHT:tä, verenkierrosta saamistaan esiasteista sekä kykenee mahdollisesti androgeenisynteesiin käyttämällä kolesterolia. Siten androgeenisynteesistä vastaavien entsyymien estäjät ovat eräs merkittävä tapa rajoittaa hormonivaikutusta eturauhassyövässä. Tällä hetkellä kliinisessä käytössä on yksi androgeenisynteesin estäjä, abirateroni. Se estää CYP17A1-entsyymin toimintaa ja estää näin androgeenisynteesiketjun alkuvaiheita lisämunaiskuoressa, kiveksissä ja eturauhassyöpäsoluissa (KUVA 1). Abirateronin on osoitettu myös metaboloituvan Δ^4 -abirateroniksi (D4A), joka estää useampaa steroidisynteesin entsyymiä ja on myös entsalutamidiin verrattava AR:n antagonistti (30).

Myös tehokkaita CYP11A1-entsyymien estäjiä on kehitetty äskettäin Suomessa (ODM-

208, ODM-209). CYP11A1 katalysoi steroidisynteesin ensimmäisen vaiheen ja estää näin myös gluko- ja mineralokortikoidien synteesiä lisämunaaisessa. Näiden molekyylien on osoitettu estävän tehokkaasti kastratioresistentin syövän kasvua prekliinisissä eläinkokeissa. Niitä tutkitaan parhaillaan alkuvaiheen kliinisissä tutkimuksissa potilailla (NCT03436485 ja NCT03878823). Eturauhassyövän on osoitettu kykenevän tuottamaan aktiivisia androgeeneja, mukaan lukien DHT:tä, useita eri vaihtoehtoisia synteesireittejä käyttäen (31). Näissä äskettäin löydetyissä uusissa synteesireiteissä toimivien entsyymien esto avaa uusia mahdollisuuksia kehittää seuraavan sukupolven entsyymien estäjiä levinneen kastratioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

Androgeeniviestintää estävien lääkkeiden kliininen teho

Levinneen eturauhassyövän ensilinjan hoitona on tavallisesti käytetty kirurgista tai kemiallista kastratiota 1940-luvulta lähtien. Vuonna 2015

ja sen jälkeen julkaistujen tulosten perusteella dosetakseli-solunsalpaajan liittäminen hoitoon jo kastroatioherkässä alkuvaiheessa lisää elinaikaa jopa yli vuodella (4,5). Uusimpien tutkimustulosten perusteella merkittävä taudin etenemättömyysaika ja elinaikeaetu saavutetaan myös pelkkään kastroatiohoitoon verrattuna, jos hoitoon lisätään kastroatioherkässä vaiheessa entsalutamidi, apalutamidi tai abirateroni (**TAULUKKO**) (7–18). Nämä lääkkeet ovat paremmin siedettyjä kuin solunsalpaajat, kuten dosetakseli. Toistaiseksi näille lääkkeille ei ole korvattavuutta Suomessa kastroatioherkän varhaisvaiheen levinneen eturauhassyövän hoidossa. Kastroatiohoidon yhdistämistä jo kastroatioherkässä vaiheessa sekä darolutamidiin että dosetakseliin tutkitaan parhaillaan levinneen eturauhassyövän ensilinjan hoitona solunsalpaajaa sietävillä potilailla (NCT02799602).

Levinneessä kastroatioresistentissä eturauhassyövässä solunsalpaajista dosetakselin on todettu parantavan potilaan elämänlaatua ja pidentävän elinaikaa muutamalla kuukaudella (32). Dosetakselin jälkeen on käytettävissä myös solunsalpaaja kabatsitakseli (33). Kastroatioresistenssin kehittyttyä pelkän kastroatiohoidon aikana antiandrogeni tai androgeenisynteesin estäjä voidaan liittää kastroatiohoidon rinnalle joko ennen mahdollista solunsalpaajahoidoa tai sen jälkeen. Uuden sukupolven antiandrogenit ovat potilailla bikalutamidia tehokkaampia (34). Sekä abirateroni että entsalutamidi ovat merkittävästi lumelääkettä tehokkaampia levinneen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa (**TAULUKKO**) (7–18). Lisäksi on näyttöä siitä, että entsalutamidi, apalutamidi ja darolutamidi lisäävät tehokkaasti etäpesäkkeetöntä elinaikaa kastroatioresistentissä eturauhassyövässä, jossa ei ole kuvantamistutkimuksissa havaittu etäpesäkkeitä, vaikka PSA-pitoisuudet verenkierrossa ovat suurentuneet nopeasti (alle kymmenen kuukauden aikana kaksinkertaistuminen) (**TAULUKKO**) (7–18).

Kaikki uuden sukupolven antiandrogenit ovat melko hyvin siedettyjä. Koska abirateroni estää myös lisämunuaiskuoren steroidisynteesiä, se annetaan glukokortikoidin kanssa. Ilman prednisoni- tai prednisolonikorvaushoitoa abirateroniin liittyy mineralokortikoidisten

Ydinasiat

- ▶ Androgeenien vaikutuksen estäminen on toistaiseksi keskeisin tunnettu levinneen eturauhassyövän hoitomuoto.
- ▶ Androgeenireseptorin viestintään vaikuttavat lääkkeet ovat tehokkaita ja lisäävät elinaikaa levinneen hormonierhän ja kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa.
- ▶ Levinnyt, kastroatioresistentti eturauhassyöpä on toistaiseksi parantumaton sairaus.
- ▶ Kastroatioresistenssin sekä antiandrogenisille lääkeaineille resistentin kasvaimen synnyn taustalla olevia solutason mekanismeja on ymmärrettävä paremmin, jotta voitaisiin voittaa lääkeresistenssin kehittyminen.

haittavaikutusten, kuten verenpaineen nousun, turvotusten ja hypokalemian riski. Entsalutamidi ja apalutamidi läpäisevät veri-aivoesteeseen, ja niihin on liitetty keskushermostohaittoja, kuten kognitiivisia haittoja ja kouristusriskiä. Toisin kuin muiden kliinisessä käytössä olevien antiandrogenien, darolutamidin ei ole havaittu läpäisevän veri-aivoestettä (35), eikä sillä näyttäisi olevan merkittävästi lumetta enempää kognitiivisia haittoja tai kouristusriskiä (13).

Eturauhassyöpä kehittää tyypillisesti resistenssin myös uudemman sukupolven lääkkeille. Esimerkiksi ligandia sitomattoman AR-muodon (AR-V7) ilmentyminen liittyy antiandrogenien huonoon tehoon (36). AR:n mutaatioita, jotka johtavat lääkkeen muuttumiseen agonistiksi, on kuvattu myös uusimman sukupolven antiandrogeneille entsalutamidille ja apalutamidille (37). Vain pieni osa potilaista saa hyötyä resistenssitilanteesta toisesta antiandrogenistä aiemman hoidon jälkeen, kuten entsalutamidista abirateronihoidon jälkeen (38). Darolutamidille ei ole kuvattu agonismitaipumusta tietyille AR-mutaatioille, ja se on prekliinisten tutkimusten perusteella tehokas myös entsalutamidille resistentille AR-mutaa-

tioille (29). On oletettavaa, että resistenssi voidaan ainakin osittain selittää kehittämällä uusia lääkkeitä, jotka estävät samanaikaisesti sekä CYP17A-entsyymiä että AR:a. Toinen lähestymistapa on estää AR:n toimintaa lääkkeillä, jotka sitoutuvat ligandia sitovan kohdan sijaan muualle reseptorissa, kuten aminoterminaaliseen osaan tai DNA:ta sitovaan osaan (3).

Kehitteillä olevat AR:sta riippumattomat keinot voittaa kastroatioresistenssi

Viimeaikaiset genomien kattavat DNA:n sekvensointimenetelmät, erilaiset genomien kattavat geenien ilmentymistä mittaavat tekniikat ja geenien hiljentämiseen kehitetyt menetelmät ovat tuottaneet huomattavan määrän uutta tietoa eturauhassyövän biologiasta, jota voidaan käyttää lääkekehityksen pohjana. Näin on löydetty lukuisia uusia parhaillaan tutkittavia mahdollisia lääkekohteita. Mielenkiintoista on, että noin 20 %:lla kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavista potilaista on havaittu mutaatioita DNA-vaurioiden korjaukseen osallistuvissa geneeissä (39). Valtaosa näistä mutaatioista kohdentuu *BRCA1/2*- ja *ATM*-geeneihin. Nämä mutaatiot lisäävät syöpäsoluissa DNA-vaurioita ja voivat herkistää solut DNA-vaurioiden korjaukseen osallistuvan PARP-entsyymin estäjille ja platinapohjaisille solunsalpaajille (5). Lisäksi on ehdotettu, että antiandrogeneit vaimentavat DNA-vaurioiden korjaukseen osallistuvien proteiinien toimintaa ja herkistävät PARP:n estäjille. Parhaillaan PARP:n estäjien tehoa selvitetään kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa kastroatioresistentissä eturauhassyövässä (40). Myös PI3K-PTEN-viestireitin osatekijät, kromatiinia muokkaavat tekijät ja

solunsyklin säätelijät ovat usein mutatoituneet eturauhassyövässä, ja näihin vaikuttavia täsmälääkityksiä kehitetään (3,39). Immuuniaktivaation vapauttajilla on saatu lupaavia tuloksia useissa syövässä, mutta eturauhassyövässä teho on ollut toistaiseksi melko vaatimatonta. Parhaillaan yritetään etsiä tapoja lisätä eturauhassyövän immunogeenisuutta ja tehostaa vastetta immunologisille hoidoille.

Lopuksi

Levinneen ja kastroatioresistentin eturauhassyövän lääkehoitovaihtoehdot ovat lisääntyneet huomattavasti viime vuosina. AR:n viestintään vaikuttavia elinaikaa lisääviä lääkkeitä on markkinoilla jo useita, mutta rajoituksena uusien lääkkeiden käyttöönotolle on niiden korvattu-uusien puute Suomessa. Uuden sukupolven antiandrogeneja ja androgeenisynteesin estäjiä käytetään tulevaisuudessa myös Suomessa levinneen eturauhassyövän hoidossa yhä aikaisemmassa vaiheessa, kuten levinneen kastroatioherkän ja etäpesäkkeettömän kastroatioresistentin taudin hoidossa. Useita uusia lääkekohteita on tunnistettu eturauhassyövässä, ja niihin kohdentuvia hoitoja kehitetään parhailaan. Tulevaisuudessa eturauhassyövän hoito muuttuu todennäköisesti yksilöllisemmäksi, jolloin hoitoa suunniteltaessa huomioidaan tarkemmin potilaan yksilölliset molekyyli-tason muutokset kasvaimessa. ■

* * *

Kiitämme androgeenireseptorin rakennemallit tuottaneita ja käyttööme antaneita Frank Claessensia ja Xiao Yin Leetä Leuvenin Katolisesta yliopistosta (KU Leuven) Belgiasta.

VERNERI VIRTANEN, LL, tohtorikoulutettava
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos,
syöpätutkimusyksikkö

HENNEVI RAUTIOLA, LL
Turun yliopisto

MATTI POUTANEN, FT, professori
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos, integratiivisen
fysiologian ja farmakologian tutkimusyksikkö

PETER J. BOSTRÖM, LT, dosentti, urologian ylilääkäri
Turun yliopisto ja TYKS

HEIKKI MINN, LT, professori, syöpätautien ylilääkäri
Turun yliopisto, kliininen laitos, ja TYKS

**MARIA SUNDVALL, LT, dosentti, syöpätautien
erikoislääkäri, Suomen akatemian kliininen tutkija,
kliininen opettaja**
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos,
syöpätutkimusyksikkö, ja TYKS

KIRJALLISUUTTA

1. Syöpä 2018 -raportti. Suomen syöpärekisterin tilastot [verkkotietokanta]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/syopa-2018-raportti/>.
2. Hervonen P, Utriainen T. Levinneen eturauhassyövän lääkehoito. *Duodecim* 2019;135:183–6.
3. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2015;15:701–11.
4. Parker C, Castro E, Fizazi K, ym. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1119–34.
5. Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1653–4.
6. EAU Guidelines: Prostate Cancer. European Association of Urology 2019. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
7. 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.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L, ym. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352–60.
9. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, ym. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24.
10. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, ym. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121–31.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, ym. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18.
12. Hussain M, Fizazi K, Saad F, ym. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
13. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, ym. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235–46.
14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, ym. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
15. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, ym. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152–60.
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, ym. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
17. Fizazi K, Scher HI, Molina A, ym. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92.
18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, ym. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
19. Waltering KK, Helenius MA, Sahu B, ym. Increased expression of androgen receptor sensitizes prostate cancer cells to low levels of androgens. *Cancer Res* 2009;69:8141–9.
20. Visakorpi T, Hyytinen E, Keinänen R, ym. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995;9:401–6.
21. Sun S, Sprenger CCT, Vessella RL, ym. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *J Clin Invest* 2010;120:2715–30.
22. Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15:271–86.
23. Wang X, Kruihof-de Julio M, Economides KD, ym. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 2009;461:495–500.
24. Voet A, Helsen C, Zhang KYJ, ym. The discovery of novel human androgen receptor antagonist chemotypes using a combined pharmacophore screening procedure. *Chem Med Chem* 2013;8:644–51.
25. Estébanez-Perpiñá E, Arnold LA, Arnold AA, ym. A surface on the androgen receptor that allosterically regulates coactivator binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16074–9.
26. Culig Z, Hoffmann J, Erdel M, ym. Switch from antagonist to agonist of the androgen receptor bicalutamide is associated with prostate tumour progression in a new model system. *Br J Cancer* 1999;81:242–51.
27. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, ym. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324:787–90.
28. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, ym. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012;72:1494–503.
29. Moilanen A, Riikonen R, Oksala R, ym. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007.
30. Li Z, Bishop AC, Alyamani M, ym. Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature* 2015;523:347–51.
31. Stuchbery R, McCoy PJ, Hovens CM, ym. Androgen synthesis in prostate cancer: do all roads lead to Rome? *Nat Rev Urol* 2017;14:49–58.
32. 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.
33. 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.
34. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, ym. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2098–106.
35. Zurth C, Sandman S, Trummel D, ym. Higher blood–brain barrier penetration of 14C]apalutamide and 14C]enzalutamide compared to 14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol* 2019;37:156.
36. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, ym. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY study. *J Clin Oncol* 2019;37:1120–9.
37. Joseph JD, Lu N, Qian J, ym. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. *Cancer Discov* 2013;3:1020–9.
38. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, ym. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥24 weeks in Europe. *Eur Urol* 2018;74:37–45.
39. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y, ym. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161:1215–28.
40. Virtanen V, Paunu K, Ahlskog JK, ym. PARP inhibitors in prostate cancer—the preclinical rationale and current clinical development. *Genes (Basel)*, julkaistu verkossa 26.7.2019. DOI: 10.3390/genes10080565.

SIDONNAISUUDET

Vernerin Virtanen: Ei sidonnaisuuksia

Hennevi Rautiola: Ei sidonnaisuuksia

Matti Poutanen: Apuraha (Forendo Pharma, Orion Pharma), muut sidonnaisuudet (Forendo Pharma, perustajajäsen)

Peter Boström: Apuraha (Profound inc, Syöpäjärjestöt), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Janssen, Astellas, Sanofi), luottamustoimet (Valvira, asiantuntija)

Heikki Minn: Apuraha (Blue Earth Diagnostics, Merck, Philips, Roche, Syöpäjärjestöt), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Merck, MSD Finland, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Roche, Varian), luottamustoimet (Lounais-Suomen syöpäyhdistys

(hallitus) Suomen onkologiyhdistys ry (puheenjohtaja) Suomen Syöpäinstituutti (tieteellinen neuvottelukunta) Valviran asiantuntijalääkäri, hankkeet (Kansallinen syöpäkeskus, projektiryhmä), muut sidonnaisuudet (iRAD Molecular Imaging (hallitus))

Maria Sundvall: Apuraha (Suomen Akatemia, Sigrid Juseliuksen säätiö, Syöpäjärjestöt, Suomen Lääketieteen säätiö), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Ipsen, MSD, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Novartis, BMS, Pierre Fabre, Roche, Lilly), luottamustoimet (AQSENS, tieteellinen neuvonantaja)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SUMMARY

New drug treatment options for locally advanced and metastatic prostate cancer

Prostate cancer is the most common cancer and the second most common cause of cancer-related mortality in men in Finland. Currently, key mechanisms of action of treatments for metastatic prostate cancer are based on the inhibition of the androgen receptor in prostate cancer cells. Several phase III trials showing positive results for antiandrogens in metastatic prostate cancer have recently been published. More efficient combinations and optimal sequence of existing therapies are currently being studied. In order to overcome castration resistance, novel drugs utilizing alternative mechanisms of action are likely required. The scientific rationale and clinical efficacy of treatments targeting androgen signaling in prostate cancer are discussed.