

Atte Mäkelä & Matti Meldo

**ETURAUHASSYÖVÄN  
PRIMAARIHOITOJEN JÄLKEEN  
UUSIUTUVAN SYÖVÄN HOITO JA  
VASTEET PIRKANMAAN  
SAIRAAHOITOPIIRISSÄ**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävä opinnäytetyö  
helmikuu 2023

# Tiivistelmä

Atte Mäkelä et Matti Meldo: Eturauhassyövän primaarihoitojen jälkeen uusiutuvan syövän hoito ja vasteet Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, yhteistyönä kirjoitettu

Tampereen yliopisto, Lääketieteen ja terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto, Huhtikuu 2023

---

## Johdanto

Eturauhassyöpä on Suomessa miesten yleisin syöpä. 25 vuoden aikana vuosittain todettujen syöpien määrä on yli kaksinkertaistunut. Eturauhassyöpä jaetaan paikalliseen sekä levinneeseen eturauhassyöpään. Lisäksi syöpä voi olla kastraatioresistentti, jolloin syöpä kykenee kasvamaan kemiallisesta tai mekaanisesta kastraatiosta huolimatta. Kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää hoidetaan yleisimmin solunsalpaajilla sekä toisen polven antiandrogeneilla.

## Menetelmät

Tutkimusaineistona käytettiin FinSPC:n seulontatutkimusta, josta valikoimme vuosina 1996-2018 Pirkanmaalla todetut eturauhassyöpätapaukset (1 201). Kävimme puoliksi aineiston läpi ja kokosimme tiedot onkologisista hoidoista, hoitojen aloituksista ja lopetuksista, annetuista hoitomuodoista sekä hoitojen lopetuksien syistä.

## Tulokset

15 %:lla (177) potilaista oli kastraatioresistentti eturauhassyöpä. Ensimmäisen linjan lääkkeenä käytettiin dosetakselia (39,5 %), estramustiiinia (22,0 %), sekä entsalutamidia (18,6 %). Myöhemmissä hoitolinjoissa entsalutamidin, abirateronin sekä kabatsitakselin määrät kasvoivat ensimmäiseen hoitolinjaan verrattuna. Ainoastaan dosetakselin käyttö väheni seuraaviin hoitolinjoihin siirryttäessä.

Oireita ilmeni 50,1 % potilaista ensimmäisen hoitolinjan alkaessa. Enemmistö abirateronia sekä dosetakselia saaneista potilaista olivat oireisia, entsalutamidia saaneista oireisia oli alle puolet. Abirateronia käytettiin selkeästi eniten oireisilla potilailla jokaisessa hoitolinjassa.

Lääkkeiden tehottomuus osoittautui tavallisimmaksi hoidon lopettamisen syyksi jokaisessa hoitolinjassa. Muiden lääkkeen käytön lopettamiseen johtaneiden syiden osalta nähtiin suurta vaihtelua hoitovaihtoehtojen välillä. Kuitenkin taksaanipohjaisille solunsalpaajille lopettamisen syynä oli usein haittavaikutukset ja lääkkeen huono sieto.

## Päätelmät

Lääkkeiden käytön jakaumaa ensimmäisessä hoitolinjassa selittää lääkkeiden hinta, koska entsalutamidi sekä abirateroni ovat tutkimuksen seuranta-aikana erityiskorvattavia vasta dosetakselihoidon jälkeen. Toisen polven antiandrogeneit ovat paremmin siedettyjä lääkkeitä solunsalpaajiin verrattuna. Huomasimme dosetakselin siedon olevan huono. Aineistossamme 48 % potilaista jätti dosetakselihoidon kesken huonon siedon takia. Lääkkeen tehottomuus oli puolestaan suurempaa toisen polven antiandrogeneilla tutkimuksessamme verrattuna aikaisempiin valikoitujen potilasryhmien tutkimuksiin.

Asiasanaluettelo: eturauhassyöpä, kastraatioresistentti, solunsalpaaja, Pirkanmaa

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

# Sisällys

1. JOHDANTO .....	1
1.1 Eturauhassyövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus .....	1
1.2 Eturauhassyövän riskitekijät .....	2
1.3 Eturauhassyöpä: Oireet, diagnostiikka ja tutkimukset .....	3
1.4 Eturauhassyövän ennusteen arviointi.....	5
1.5 Paikallisen eturauhassyövän hoito.....	5
1.6 Levinneen eturauhassyövän hoito.....	7
2. TAVOITE .....	9
3. AINEISTO .....	10
4. MENETELMÄT .....	10
5. TULOKSET .....	12
1.7 Syöpähoitolinjojen lukumäärä .....	12
1.8 Yleisimmin käytetyt syöpälääkkeet hoitolinjoittain.....	13
1.9 Syöpähoitolinjojen pituudet .....	14
1.10 Oireisuus hoidon alkaessa ja hoidon lopettamisen syyt.....	14
6. DISKUSSIO JA PÄÄTELMÄT .....	15
7. Lähteet .....	20

# 1. JOHDANTO

## 1.1 Eturauhassyövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa. Vuosittain todettujen uusien eturauhassyöpätapausten määrä on yli kaksinkertaistunut 25 vuodessa (1994–2019) ja viimeisen tilaston mukaan vuonna 2019 Suomessa todettiin 5248 uutta eturauhassyöpää, joka on 28,5 % kaikista miehillä todetuista syövistä sinä vuonna. Ikävakioitu ilmaantuvuus vuonna 2019 on ollut 77.68/100 000.

Vuonna 2019 eturauhassyöpään kuoli 934 miestä. Ikävakioitu kuolleisuus on ollut kuitenkin pienessä laskussa 10,8/100 000, kun se vuonna 2010 on ollut 13,4/100 000. Suomalaisella miehellä on viimeisten tilastojen mukaan 11.6 % riski sairastua eturauhassyöpään 80 ikävuoteen mennessä ja riski kuolla siihen 1,54 %. Yhteensä sairastuneita elossa olevia miehiä oli 57033 ja heistä noin 68 % oli saanut diagnoosin yli 10 vuotta sitten. Sairastuneiden keski-ikä on 70 vuotta. (1.2)

Eturauhassyöpä on maailmanlaajuisesti toiseksi eniten diagnosoitu syöpä miehillä. Vuonna 2012 diagnooseja oli arviolta 1,1 miljoonaa, joka kattaa noin 15 % kaikista diagnosoiduista syövistä. Systemaattinen katsaus ruumiinavaustutkimuksista osoitti, että eturauhassyövän vallitsevuus alle 30-vuotiailla miehillä on 5 % ((95 % LV) 3–8 %) ja kasvaa kerroinsuhteella (OR) 1,7 (1.6–1.8) vuosikymmenien kuluessa niin, että vallitsevuus on 59 % (48–71 %) yli 79-vuotiailla miehillä.

Eturauhassyöpädiagnoosin ilmaantuvuus vaihtelee laajasti eri maantieteellisillä alueilla. Ilmaantuvuus on suurinta Australiassa, Uudessa-Seelannissa, Pohjois-Amerikassa sekä Länsi- ja Pohjois-Euroopassa (Ikävakioitu ilmaantuvuus (ASR) 111.6–85/100 000). Tämä johtuu suurimmalta osin prostata spesifisen antigeenin (PSA:n) käytöstä, sekä ikääntyvästä väestöstä. Ilmaantuvuus on matala Itäisessä Aasiassa ja Eteläisessä Keski-Aasiassa (ASR 10,5 ja 4,5/100 000). Itä- ja Etelä-Euroopassa ilmaantuvuusluvut ovat olleet matalia, mutta kuitenkin niissä on ollut tasaista kasvua. Kuolleisuudessa on suhteellisesti vähemmän vaihtelua, vaikkakin kuolleisuus eturauhassyöville on

yleisesti korkea afrikkalaisella kantaväestöllä, keskisuurta Yhdysvalloissa ja erittäin matala Aasiassa. (3.4.5)

## 1.2 Eturauhassyövän riskitekijät

Suuri määrä erilaisia ympäristötekijöitä on kytköksissä eturauhassyövän riskiin tai ne ovat etiologisesti merkittäviä, kun eturauhassyöpä kehittyy kliinisesti havaittavaksi. Esimerkkinä japanilaisilla miehillä on normaalisti pienempi eturauhassyövän riski, mutta kun he muuttavat Kaliforniaan, heidän eturauhassyöpänsä riski kasvaa lähemmäksi amerikkalaisen miehen tasoa. Heidän ympäristötekijänsä tai ruokavalio muuttuu, mikä mahdollisesti selittää riskin kasvun. (6) Jatkuva tupakan polttaminen lisää riskiä syöpäkuolemiin ja on yhteydessä aggressiivisen kasvaimen kehittymiselle. Lisäksi se huonontaa potilaan ennustetta tupakoinnin lopettamisesta huolimatta. (7.8)

Ravinnollisista tekijöistä selkein yhteys kohonneeseen eturauhassyövän riskiin sekä kuolleisuuteen on alkoholin totaalikieltäytyjillä sekä niillä, jotka nauttivat paljon alkoholia (9). Maitotuotteista saatu suuri proteiinin määrä näyttäisi lisäävän eturauhassyövän riskiä (10). Punaisella lihalla tai prosessoituilla lihatuotteilla ei ole havaittu yhteyttä eturauhassyöpään (11). Rasvalla paistetulla ruualla saattaa olla riski eturauhassyövän kehittymiselle, mutta tyydyttymättömien pitkäketjuisten omega-3-rasvahappojen sekä eturauhassyövän riskin välillä ei ole yhteyttä (12). Eturauhassyöpää suojaavista ravinteista soijapitoisella ruualla ja etenkin sen sisältämällä fytoestrogenilla on yhteys eturauhassyövän riskin alenemiseen, mutta toisaalta soijalla kohonnut riski edenneeseen tautiin. (13.14.15)

Tutkimusten mukaan metabolisessa oireyhtymässä yksittäisten komponenttien, kuten korkean verenpaineen ja suurentuneen vyötärön ympärysmittan on havaittu liittyvän huomattavasti suurentuneeseen riskiin saada eturauhassyöpä, mutta toisaalta yli kolmen metabolisen oireyhtymän komponentin omaaminen on havaittu pienentävän syövän riskiä (riskivetosuhde 0,84, 95 % LV 0,74-0,96). (16.17) Väestötasolla metformiinin käyttäjillä, joilla ei ole muita verensokeria laskevia lääkkeitä, on havaittu alentunut riski saada eturauhassyöpädiagnoosi niihin verrattuna, jotka eivät ole koskaan metformiinia käyttäneet. Toisaalta eräässä REDUCE –tutkimuksessa, johon osallistui 540

diabeetikkoa, ei tällaista merkittävää yhteyttä havaittu, joten sen käyttöä ehkäisevänä menetelmänä eturauhassyövälle ei suositella. Samassa tutkimuksessa havaittiin monimuuttujaanalyysien avulla, että obeseetti saattaisi suojata matala-asteiselta eturauhassyövältä, mutta lisäisi riskiä korkea-asteiselle eturauhassyövälle. Ympäristötekijöiden vaikutus BMI:iin sekä pituuteen selittää pääosin tämän ilmiön, sillä perinnöllisesti korkea BMI-arvo tai pituus ei vaikuttaisi altistavan korkea-asteiselle eturauhassyövälle, vaikka sillä onkin yhteys matala-asteisen sairauden kuolemiin. (18.19.20.21)

Perinnöllisyydellä ja etnisellä taustalla on myös vaikutusta eturauhassyövän syntyyn. Kuitenkin vain pieni osa miehistä sairastaa perinnöllistä eturauhassyöpää ja heillä tauti näyttäisi ilmentyvän 6-7 vuotta aikaisemmin. Taudin etenemisen nopeus ja kliininen kuva eivät kuitenkaan eroa ei-perinnölliseen eturauhassyöpään verrattuna. (22.23.24) Koko genomien kattavissa tutkimuksissa on löydetty yli sata herkkää geenin lokusta, jotka vaikuttavat eturauhassyövän riskiin (25.26.27). Tutkijat ovat huomanneet, että 15,6 %:lla eturauhassyöpää sairastavista miehistä on pahanlaatuinen geenimuutos esimerkiksi geneissään: (Breast Cancer Genes) BRCA1, BRCA2, HOXB13, CHEK2 ja ATM (28). Lisäksi eräässä tutkimuksessa huomattiin, että 16,2 %:lla potilaista oli kastroatioresistentin syövän diagnosointi vaiheessa DNA-vaurion korjausgeneissä mutaatioita (29). Kohdennetut genomianalyysit saattaisivat tulevaisuudessa auttaa tunnistamaan ne perheet, joiden suvussa on korkea riski eturauhassyövälle (30.31).

### **1.3 Eturauhassyöpä: Oireet, diagnostiikka ja tutkimukset**

Eturauhassyövässä oireet voivat vaihdella ja tyypillistä kliinistä kuvaa ei ole. Hyvin usein tauti on oireeton. Ensioireet saattavat muistuttaa eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua. Oireina saattaa olla virtsasuihkun heikkous, tiheä virtsaamistarve, virtsaumpi, tulehdus virtsateissä sekä tunne siitä, että virtsarakko ei tyhjene kunnolla. Lisäksi harvinaisina oireina saattaa esiintyä hematuriaa (verivirtsaisuus) tai hematospermiaa (siemennesteen verisyys). Eturauhassyöpä voi metastasoitua minne tahansa elimistössä, mutta useimmiten se leviää luihin ja imusolmukkeisiin. Luustometastaasi voi aiheuttaa luustokipuja etenkin selkärangan ja kylkiluiden alueilla. (1.32.33)

Tuseeraus kuuluu yleislääkärin perustutkimuksiin. Sen osana eturauhanen palpoidaan ja siinä pyritään tunnistamaan mahdolliset kyhmyt sekä kovettumat, jotka voisivat viitata eturauhassyöpään. Kyhmy ei varsinaisesti merkitse syöpää, mutta silloin urologin konsultaatio on aiheellinen. (1)

PSA-arvoa (Prostata Specific Antigen) käytetään eturauhassyövän diagnostiikassa. PSA-määritetään seerumista potilailta, joilla on eturauhassyövään viittaavia oireita tai jos eturauhasen koko sitä edellyttää. PSA-arvon avulla voidaan arvioida eturauhassyövän riskiä. Yli 50 µg/l viittaa levinneeseen eturauhassyöpään ja 10 µg/l pitoisuus viittaa paikalliseen eturauhassyöpään. Myös eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu voi nostaa PSA-arvon yli 10 µg/l. PSA-arvojen viitearvot ovat riippuvaisia potilaan iästä. Tavoitetasot ja niiden muutokset kuvattu taulukossa 1. Kokonais-PSA:n lisäksi seerumista määritetään vapaa PSA:n osuus. Vapaan PSA:n osuus kertoo syövän riskistä silloin, kun kokonais-PSA ei ole yli 10 µg/l. Pieni, alle 10 % vapaan PSA:n osuus viittaa eturauhassyöpään. Eturauhassyövän mahdollista kehitystä voidaan epäselvissä tapauksissa myös seurata PSA:n nousunopeuden avulla. Tällaisissa tilanteissa potilaan ikää ja kokonais-PSA:n pitoisuutta paremmin syöpää ennustaa PSA:n yli 0,75 µg/l nousu vuodessa. (1)

*Taulukko 1: Eturauhassyövän iänmukaiset PSA:n viitearvot. Lähde: Eturauhassyövän käypä hoito. Saatavilla: <https://www.kaypahoito.fi/hoi11060>*

Ikä (v)	S-PSA (µg/l)
40–49	alle 2,5
50–59	alle 3,5
60–69	alle 4,5
70–79	alle 6,5

Eturauhassyövän diagnoosi perustuu eturauhasesta otettujen koepalojen histologiseen tutkimiseen. Ennen koepalojen ottoa, nykyään tehdään eturauhasen magneettikuvaus, jonka avulla voidaan arvioida aggressiivisen eturauhassyövän riskiä ja kohdentaa koepalojen ottaminen oikeasta paikasta. Koepalat otetaan transrektaalisen kaikututkimuksen (TRUÄ) avulla. Koepalojen oton lisäksi kaikututkimuksen tarkoituksena on saada lisätietoa eturauhasen muodosta, koosta ja koostumuksesta. Jos potilaan PSA-pitoisuus on yli 10 µg/l, hän kärsii luustoon viittaavista oireista tai jos seerumin AFOS-pitoisuus on koholla, on syytä tehdä luuston gammakuvaus luustometastaasien poissulkemiseksi. Lisäksi luuston gammakuvaus on aiheellinen, jos potilaalla on todettu Gleason 8–10 tason syöpä. (1)

## 1.4 Eturauhassyövän ennusteen arviointi

Eturauhassyövän ennuste riippuu pitkälti syövän erilaistumisasteesta ja levinneisyydestä. Viisivuotisennuste eturauhassyövässä on 94 %, eli vain 6 % sairastuneista menehtyy eturauhassyöpään seuraavan viiden vuoden aikana. (34) Eturauhassyövän eteneminen metastaasivaiheeseen lyhentää elinajanodotetta huomattavasti. Metastaasien toteamisen jälkeen potilaan elin aika on keskimäärin vain 2–3 vuotta. (1) Eturauhassyövän luokittelussa käytetään TNM-luokitusta, joka kertoo primaarituumorin laadun, syövän levinneisyyden imusolmukksisiin sekä mahdolliset metastaasit. TNM-luokitus muodostetaan kliinisen tutkimuksen, tarkemmin tuseerauksen ja kuvantamislöydösten perusteella. (35) Eturauhassyövän erilaistumisastetta kuvataan Gleason-pisteytykseen perustuvalla ISUP-luokituksella. Gleason pisteytys arvioidaan eturauhassyövästä otetuista biopsiapaloista. Eturauhassyövän ISUP-luokitus jakaa syövän 5 luokkaan Gleason pisteiden avulla. ISUP-luokkaan 1 kuuluu syövät, joissa gleason pisteitä on 6; ISUP-luokassa 2 on Gleason 3 + 4 syövät; ISUP-luokassa 3 on Gleason 4 + 3 syövät; ISUP luokassa 4 on gleason 8 syövät; ISUP luokassa 5 on Gleason 9–10 syövät (35). Eturauhassyövän aggressiivisuutta voidaan myös arvioida PSA:n sekä sen vuosittaisen nousunopeuden avulla. (1)

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Kuva 1: EAU guideline-taulukko, jossa riskiryhmät PSA:n, Gleason pisteytyksen sekä TNM-luokituksen mukaan.

## 1.5 Paikallisen eturauhassyövän hoito

Paikallisen eturauhassyövän hoitolinjan valintaan vaikuttaa keskeisesti taudin riskiluokitus. Myös potilaan omat odotukset ja potilaan elinajan odote otetaan huomioon hoitolinjaa valittaessa. Pienen riskin eturauhassyöpöpotilaiden kohdalla hoitolinjaksi valitaan usein aktiiviseuranta. Eturauhassyöpä



luokitellaan pienen riskin syöväksi, jos seuraavat kriteerit täyttyvät: Gleason pisteet  $\leq 6$ , PSA  $< 10$   $\mu\text{g/l}$ , TNM luokitus alle 3. Lisäksi eturauhasesta otetuissa koepaloissa syövän paikallinen levinneisyys täytyy olla vähäinen. Aktiiviseurannalla pyritään ehkäisemään kajoavien hoitomuotojen aiheuttamia haittavaikutuksia, ja se toteutetaan toistuvien PSA-määrityksien ja eturauhasbiopsioiden sekä kliinisten tutkimusten avulla. Jos seurannan aikana havaitaan kliinisesti merkittävä syövän eteneminen, vaihdetaan hoitomuodoksi radikaaliprostatektomia tai sädehoito. Kohtalaisen ja suuren riskin paikalliset eturauhassyövät hoidetaan pääsääntöisesti sädehoidon ja radikaaliprostatektomian avulla. Suuren riskin syövässä voidaan hoitolinjaksi valita yhdistelmähoito, jossa sädehoitoon yhdistetään leikkaus- tai hormonihoito. (1) Pienen riskin eturauhassyövässä ne ovat toissijaisia menetelmiä, sillä ainakaan leikkaushoidolla ei tutkimuksien mukaan ole ollut vaikutusta potilaiden odotettavissa olevaan elinaikaan.

Paikallisesti levinnyttä eturauhassyöpää hoidetaan ensisijaisesti sädehoidolla, leikkaushoitokin joskus mahdollinen. Radikaaliprostatektomiassa potilaalta pyritään poistamaan parantavasti kaikki mahdollinen syöpäkudos sekä minimoimaan leikkauksen haittavaikutukset. Se voidaan toteuttaa avoleikkauksena, mini-invasiivisena tähytysleikkauksena sekä nykyisin myös robottivälineillä. Radikaaliprostatektomia kuuluu sädehoidon kanssa ensisijaisina kohtalaisen (T2b tai Gleason 3+4=7 tai PSA-pitoisuus 10-20  $\mu\text{g/L}$ ) sekä suuren riskin (T2c tai Gleasonin pisteet 4+3 tai enemmän tai PSA-pitoisuus yli 20  $\mu\text{g/L}$ ) paikallisen eturauhassyövän parantavaan hoitoon. Sädehoitoa ovat ulkoinen sädehoito, leikkauksen jälkeinen eli liitännäissädehoito sekä toisen vaiheen sädehoito. Ulkoinen sädehoito on mahdollista potilailla, joilla on paikallinen tai paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä. (1)

Ulkoisessa sädehoidossa määritetään sädehoitosuunnitelma, syöpäkudoksen, eturauhasen sekä ympäröivien elinten saamia sädeannoksia DVH:n (Dose-Volume-Histogram=annostilavuushistogrammi) avulla ja siten pyritään ehkäisemään peräsuolen ja virtsarakon saamaa sädeannosta. Lisäksi ulkoiseen sädehoitoon liitetään lyhytaikainen esiliitännäishormonihoito; LHRH-analogi ja siihen liitetty antiandrogeni yhdessä ulkoisen sädehoidon kanssa todistetusti lisää tautivapaata aikaa potilaalla sekä parantaa syövän paikallista hallintaa. Usein sen kesto on 4-6kk ja sädehoito tulisi ajoittaa niin, että hormonihoito on ehtinyt jatkua vähintään kaksi kuukautta ja jatkuu sädehoidon ajan. (1)

Leikkauksen jälkeisessä sädehoidossa pyritään estämään taudin uusiutumista sekä pidentää potilaan elossaoloaika. Sitä harkitaan tilanteissa, joissa potilaan ennustetekijät lisäävät uusiutumisen riskiä merkittävästi, vaikka radikaali paikallishoito olisikin saanut PSA-pitoisuuden hyvin matalaksi, eikä jäljellä olevaa kasvainta havaittaisi. Tämä liitännäissädehoito estää syövän uusiutumista, ja sillä saattaa olla myös metastaaseja ehkäisevä vaikutus. Kuitenkin hoito toteutetaan harkinnan mukaan koska hoidolla on negatiivisia vaikutuksia suolistoon ja virtsateihin, ja kliininen hyöty ei ole täysin selkeästi osoitettu.

Toisen vaiheen ns. Salvage sädehoidossa pyritään hoitamaan eturauhassyövän uusiutuma, joka on todennäköisesti paikallinen. Hoitovaste kuitenkin riippuu siitä millainen syöpä potilaalla alun perin oli, onko se levinnyt, mikä on PSA-arvo ja kuinka nopeasti syöpä kasvaa uusiutuessaan. Salvage-sädehoito harkitaan yksilöllisesti ja mahdolliset haittavaikutukset otetaan huomioon.

## **1.6 Levinneen eturauhassyövän hoito**

Eturauhassyöpä luokitellaan levinneeksi, kun syöpä on kasvanut eturauhaskapselin ulkopuolelle. Lisäksi eturauhassyöpään liittyviä etäpesäkkeitä on mahdollisesti havaittavissa muualla elimistössä, kuten nivusalueen imusolmukkeissa. Levinnyt eturauhassyöpä on androgeeniriippuvainen, joten syöpää voidaan hoitaa tyrehtyttämällä elimistön androgeenituotanto. Vaihtoehtoina ovat radikaali orkiektomia tai kemiallinen kastraatio. Kemiallinen kastraatio aiheutetaan GnRH-agonistien (LHRH-agonistien) avulla, jolloin luteinisoivan hormonin tuotannon tyrehtyessä myös kivesten testosteronituotanto vähenee. Kastration yleisimpiä haittavaikutuksia ovat impotenssi, hikoilu, anemia, osteoporoosi, lihassmassan vähentyminen, metabolinen oireyhtymä sekä rasvan ja painon lisääntyminen. Kastratiolla hoidettavien potilaiden lääkitykseen lisätään herkästi d-vitamiinilisä sekä kalkkilisä, jotta vältyttäisiin kastraation aiheuttaman luun mineraalitiheyden vähenemisen aiheuttamilta haittavaikutuksilta. (1)

Koska androgeenituotantoa on kivesten lisäksi myös lisämunuaisissa, voidaan maksimaalisen androgeenialpauksen saavuttamiseksi joutua yhdistämään kastraatiohoitoon antiandrogeenilääkitys (MAB). Antiandrogeenilääkityksellä pyritään estämään androgeenien sitoutuminen androgeenireseptoreihin. Suomessa yleisimpinä antiandrogeeneina käytössä ovat flutamidi ja

bikalutamidi. (1) Antiandogeenihoidolla voidaan myös korvata kastroatiohoito. 150 mg/vrk bikalutamidia on tutkimusten mukaan yhtä tehokas hoitolinja verrattuna MAB:hen tai pelkkään kastroatioon paikallisesti levinneissä eturauhassyöpätapauksissa. (36) Bikalutamidin merkittävimpinä etuina kastroatiohoitoon verrattuna voidaan pitää luuntiheyden säilymisen lisäksi fyysisten ominaisuuksien sekä seksuaalisten halujen ja kykyjen säilyminen. Tämän vuoksi bikalutamidi monoterapiana soveltuu erityisesti nuorempien potilaiden hoitolinjaksi. (1) Levinneessä syövässä bikalutamidin teho syöpää vastaan ei ole kuitenkaan yhtä hyvä kuin kastroatiohoidon. Eturauhassyöpä voi alkaa edetä, vaikka seerumin testosteronipitoisuus olisi kastroatiasolla eli alle 1.73. Eteneminen voi näkyä joko biokemiallisesti PSA-arvon nousuna tai radiologisesti uusina etäpesäkkeinä. Näiden kriteerien täytyessä syöpää aletaan kutsua kastroatioresistentiksi. (35)

Kastroatioresistentin eturauhassyövän hoito tähtää oireiden vähentämiseen ja sitä kautta elämänlaadun parantamiseen. Levinnyttä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavan potilaan elinajanodote on 2–3 vuotta. Ensimmäisen linjan hoitona kastroatioresistenttiin eturauhassyöpään Suomessa voidaan käyttää joko solunsalpaajista dosetakselia, kabatsitakselia, toisen polven antiandrogeneista entsalutamidia ja CYP17-inhibiittoria abirateronia. Syövän hoidossa käytettäviin lääkkeisiin lisätään usein bisfosfonaatti tai denosumabi subkliinisten murtumien ehkäisemiseksi. (1) Antiandrogeneja ja abirateronia voidaan ensimmäisen linjan hoitomuotojen lisäksi käyttää toisen linjan hoitomuotoina. Toisen polven antiandrogeenien vaikutus tulee androgeenireseptorin salpauksen kautta. Toisen polven antiandrogeneja ovat apalutamidi, darolutamidi sekä entsalutamidi. Näillä lääkkeillä on korkeampi affiniteetti androgeenireseptoreihin kuin esimerkiksi bikalutamidilla. Korkea affiniteetti estää androgeenireseptorien siirtymisen solun tumaan, ja sitä kautta mahdollinen agonistinen vaikutus, joka lisäisi testosteronin tuotantoa, estyy. Näiden lääkkeiden etuna on myös hyvä siedettävyyys solunsalpaajiin verrattaessa. Abirateroni puolestaan estää CYP-17 entsyymiä, jonka vaikutuksesta testosteronin synteesi lisämunuaisissa sekä syöpäsolujen sisällä estyy. Sitä tulee käyttää yhdessä prednisolonin tai prednisonin kanssa, jotta ehkäistäisiin lääkkeen aiheuttamaa hyperaldosteronismia (1.35).

AFFIRM-tutkimuksessa dosetakselin jälkeen annettuna toisen linjan lääkkeenä entsalutamidiä saaneiden potilaiden keskimääräinen elinajanodote plaseboa saaneihin potilaisiin verrattuna oli noin 5kk pidempi (37). Toisen linjan lääkkeenä dosetakselin jälkeen annettuna abirateronin todettiin pidentävän elinaikaa keskimäärin 4,6 kuukautta plaseboon verrattuna (38).

Dosetakseli+prednisolon- yhdistelmähoito pidentää elinaikaa keskimäärin noin 2–3 kuukautta mitoksantroni+prednisolon hoitomuotoon verrattaessa, ja siksi dosetakselia käytetään ensisijaisesti ensimmäisen polven lääkkeenä. (35) Jos potilas saa vasteen dosetakselistä ensilinjan hoitomuotona, voidaan dosetakselihoito aloittaa myös toisen linjan hoitona syövän edetessä (1). Myöhempien linjojen hoitona voidaan käyttää toista solunsalpaajaa eli kabatsitakselia, joka on uudempi taksaanipohjainen lääke, jolla on todettu ehkäisevä vaikutus syövässä, joihin dosetakselin vaikutus on heikentynyt. Dosetakselihoitojen jälkeen annettu kabatsitakselihoito pidentää elossaoloaikaa mitoksantroni+prednisoloni-hoitoon verrattuna keskimäärin 2,4 kuukautta.

Toisen linjan lääkkeenä kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa voidaan edellä mainittujen hoitojen lisäksi käyttää radioisotooppihoitoja, kuten radium-223 ja lutetium. PSMA-PET kuvausten lisääntyminen eturauhassyövän diagnostiikassa ja seurannassa on muodostanut uuden hoitomuodon, jossa pyritään hoitamaan syöpää vaihtamalla kuvantamiseen käytetty isotooppi terapeuttiseen isotooppiin, kuten  $\beta$ -lutetium-177. (39) Radium-223-injektiohoito paransi tutkimuksen mukaan kokonaiselossaoloaikaa 3,6 kuukautta plaseboon verrattuna (40). Radium-223 hoito soveltuu tilanteisiin, joissa etäpesäkkeitä on vain luustossa, ei pehmytkudoksissa.

## **2. TAVOITE**

Kastroatioresistentin syövän lääkehoitojen tutkimustulokset eivät ole täysin linjassa tosielämässä tavattuihin tuloksiin verrattuna, käytännön elämässä lääkkeiden teho on usein pienempi ja niiden käyttöön liittyy enemmän haittoja kuin tutkimuksissa. Lisäksi tutkimustietoa lääkkeiden keskinäisen käyttöjärjestyksen vaikutuksesta elinajanodotteeseen ei ole riittävästi. Tässä kohortissa tutkimuksessa tarkoituksena on kartoittaa näitä puutteita sekä syventää tietoa siitä, miten kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon tarkoitetut lääkkeet toimivat käytännössä.

### 3. AINEISTO

Tutkimusaineistona on käytetty FinRSPC:n seulontatutkimuksessa vuosina 1996–2018 todetut eturauhassyöpätapaukset Pirkanmaan alueelta. Aineistoon valittiin ne potilaat, joille oli aloitettu hormonaalinen hoito, tehty kastreatio tai joilla oli antiandrogeeni käytössä. Sairaskertomuksista käytiin yksitellen läpi onkologiset hoidot, hoidon aloitus- ja loppuajankohta, annettu hoitomuoto sekä hoidon loppumisen syy. Koko aineisto sisälsi 1 201 potilasta, joista 1 129 (94 %) sai hoitoa syöpään. Alla oleva taulukko kuvastaa määrällisesti kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitolinjoja aineistossa.

*Taulukko 2*

	n	%
Koko	1 169	100
Syöpälinjojen lukumäärä		
1	177	15,1
2	90	7,7
3	36	3,1
4	15	1,3
5	6	0,5
missing	40	3,4

### 4. MENETELMÄT

Tutkimusaineiston tiedot kerättiin Microsoft Excel taulukkoon. Aineisto analysoitiin käyttäen SPSS tilasto-ohjelmaa. Analyysimenetelminä käytettiin ristiintaulukointia luokiteltujen muuttujien osalta. Kustakin muuttujasta raportoidaan absoluuttinen arvo ja suhteellinen osuus. Jatkuvien muuttujia havainnollistettiin raportoimalla keskiarvot. (Taulukko 3).

Taulukko 3

	1.linja	2.linja	3.linja	4.linja	5.linja
lukumäärä (%)	177	90	36	15	6
Käytetyt lääkkeet:					
dosetakseli	n = 70 39,5 %	n = 27 30,0 %	n = 5 13,9 %	n = 1 6,7 %	0
entsalutamidi	n = 33 18,6 %	n = 11 12,2 %	n = 10 27,8 %	n = 6 40,0 %	n = 3 50,0 %
abirateroni	n = 12 6,8 %	n = 31 34,4 %	n = 12 33,3 %	n = 4 26,7 %	0
kabatsitakseli	0	n = 3 3,3 %	n = 3 8,3 %	n = 3 20,0 %	n = 1 16,5 %
estracyt	n = 39 22,0 %	n = 2 2,22 %	n = 1 2,78 %	0	0
alpha-radin-223	n = 7 3,95 %	n = 1 1,11 %	n = 1 2,78 %	n = 1 6,67 %	n = 1 16,7 %
muu	n = 16 9,04 %	n = 15 16,7 %	n = 4 11,1 %	n = 0	n = 1 16,7 %
osallistuminen tutkimuksiin	n = 27 15,3 %	n = 9 10,0 %	n = 2 5,56 %	n = 0	n = 0

Selvitimme myös, kuinka pitkään keskimäärin hoidot kestivät kussakin hoitolinjassa eri hoitomuodoilla (Taulukko 4)

Taulukko 4

Hoitolinjan keskimääräinen kesto, keskiarvo	yhteensä	dosetakseli	entsalutamidi	abirateroni	kabatsitakseli	muu
1.linja	205,9	135,3	526,7	525,5	0	261,5
2.linja	305,2	297,4	448,9	331,4	0	140,2
3.linja	206,5	106,4	131,2	432,1	109,0	113,0
4.linja	297,9	13,0	599,2	170,5	92,7	57,0
5.linja	187,3	0	245,0	0	128,0	130,5

Lopuksi tarkastelimme hoitolinjoittain eri lääkkeiden päättymistä sekä päättymisen syitä ja oireisuutta hoidon alkaessa. (Taulukko 5)

Taulukko 5

	Hoidon päättymisen syy					
	Tapauksia	oireet, kyllä	hoito päättyi suunnitellusti	ei tehoa	ei siedetty	muu
<b>1.linja</b>	177 (100 %)	90 (50,1 %)	29 (16,4 %)	66 (37,3 %)	49 (27,7 %)	18 (10,2 %)
dosetakseli	70	45 (64,2 %)	18 (25,7 %)	18 (25,7 %)	34 (48,6 %)	7 (10,0 %)
entsalutamidi	33	15 (45,5 %)	0	17 (51,5 %)	3 (9,1 %)	3 (9,1 %)
abirateroni	12	9 (75 %)	0	6 (50,0 %)	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)
muu	62	21 (33,9 %)	11 (17,7 %)	25 (40,3 %)	11 (17,7 %)	7 (11,3 %)
<b>2.linja</b>	90	57 (63,3 %)	5 (5,6 %)	48 (53,3 %)	29 (32,2 %)	14 (15,6 %)
dosetakseli	27	18 (66,7 %)	3 (11,1 %)	6 (22,2 %)	13 (48,1 %)	7 (25,9 %)
entsalutamidi	11	7 (63,6 %)	0	7 (63,6 %)	3 (27,3 %)	1 (9,1 %)
abirateroni	31	22 (71,0 %)	0	20 (64,5 %)	3 (9,7 %)	4 (12,9 %)
kabatsitakseli	3	2 (66,7 %)	0	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
muu	18	8 (44,4 %)	1 (5,6 %)	12 (66,7 %)	4 (22,2 %)	1 (5,6 %)
<b>3.linja</b>	36	28 (77,8 %)	0	23 (63,9 %)	16 (44,4 %)	1 (27,8 %)
dosetakseli	5	3 (60,0 %)	0	2 (40,0 %)	4 (80,0 %)	0
entsalutamidi	10	8 (80,0 %)	0	9 (90,0 %)	4 (40,0 %)	0
abirateroni	12	10 (83,3 %)	0	7 (58,3 %)	2 (16,7 %)	1 (8,3 %)
kabatsitakseli	3	1 (33,3 %)	0	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	0
muu	6	6 (100 %)	0	3 (50,0 %)	5 (83,3 %)	0
<b>4.linja</b>	15	12 (80,0 %)	1 (6,7 %)	9 (60,0 %)	4 (26,7 %)	4 (26,7 %)
dosetakseli	1	1 (100 %)	0	0	0	1 (100 %)
entsalutamidi	6	4 (66,7 %)	0	4 (66,7 %)	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)
abirateroni	4	3 (75,0 %)	0	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	0
kabatsitakseli	3	2 (66,7 %)	0	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
muu	1	1 (100 %)	0	1 (100 %)	0	0
<b>5.linja</b>	6	4 (66,7 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	0	0
entsalutamidi	3	2 (66,7 %)	0	3 (100 %)	0	0
kabatsitakseli	1	1 (100 %)	1 (100 %)	0	0	0
muu	2	1 (50 %)	0	2 (100 %)	0	0

## 5. TULOKSET

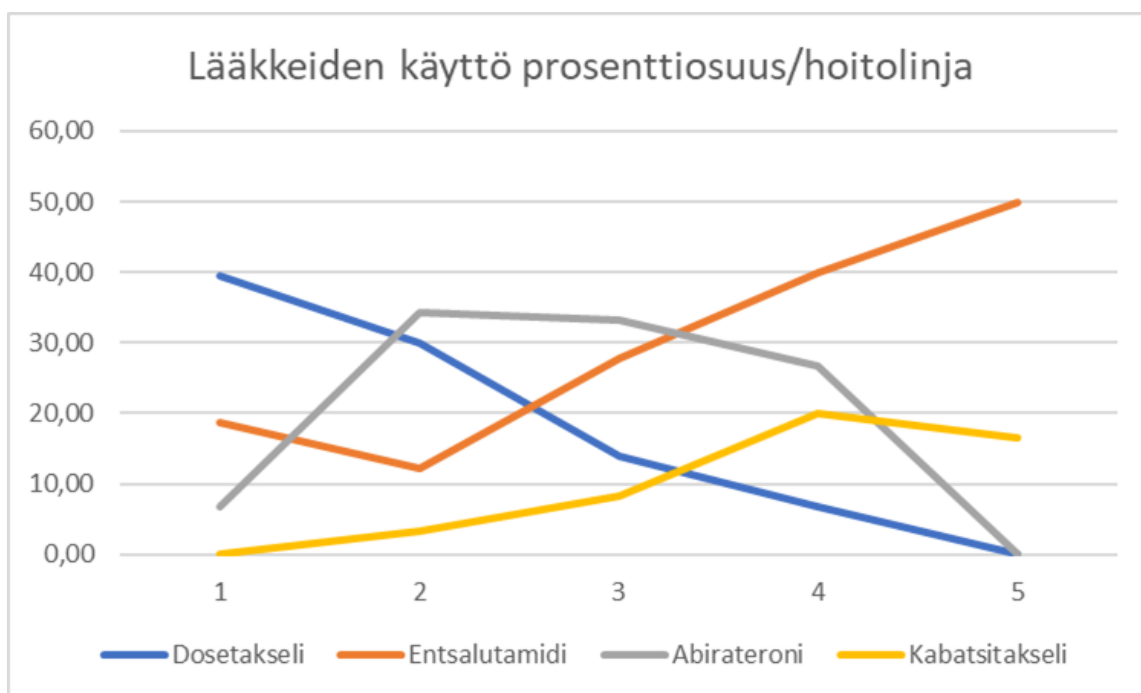
### 1.7 Syöpähoitolinjojen lukumäärä

Vain 15 %:lla eturauhassyöpäpotilaista oli kastroatioresistentti eturauhassyöpä, johon aloitettiin jokin onkologinen hoito. Toiseen hoitolinjaan päästiin vain 7,7 % aineiston potilastapauksista. Pisin hoitoketju ulottui viidenteen hoitolinjaan asti, mutta näitä tapauksia oli vain 6 kpl.

## 1.8 Yleisimmin käytetyt syöpälääkkeet hoitolinjoittain

Ensimmäisessä hoitolinjassa tapauksia oli 170. Yleisimmin käytetyt lääkkeet olivat dosetakseli (39,5 %), estramustiini (22,0 %) sekä entsalutamidi (18,6 %). Kabatsitakselia ei käytetty ensimmäisessä hoitolinjassa kertaakaan. Muita lääkkeitä käytettiin noin 20 % tapauksista. Toisessa hoitolinjassa tapauksia oli 90. Heistä suurin osa sai joko abirateronia (34,4 %) tai dosetakselia (30,0 %). Kolmannessa linjassa tapauksia oli 36 ja heistä suurin osa sai joko abirateronia (33,3 %) tai entsalutamidia (27,8 %). Neljännessä linjassa tapauksia oli enää 15 ja heistä kuudella (40,0 %) oli käytössä entsalutamidi, neljällä (26,7 %) abirateroni ja kolmella (20,0 %) kabatsitakseli. Viidennessä ja viimeisessä hoitolinjassa oli enää 6 tapausta, joista kolmella oli käytössä entsalutamidi ja yksi sai kabatsitakselia, yhdellä oli radium-223 hoito ja yhdellä jokin muu hoito.

Huomattavaa on, että dosetakseli, abirateroni sekä entsalutamidi ovat käytetyimpiä lääkkeitä kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Lisäksi nykyään haittavaikutusten takia käytöstä poistunut estramustiini oli usealla potilaalla ensimmäisessä linjassa lääkkeenä, mutta sen käyttö myöhemmissä linjoissa oli hyvin vähäistä. Kabatsitakselia käytettiin vähäisesti mutta tasaisesti myöhemmissä hoitolinjoissa.



Kuva 2 2



Dosetakselia käytettiin ensimmäisenä hoitolinjana ja määrä väheni myöhemmissä linjoissa tasaisesti, kun taas entsalutamidin ja etenkin abirateronin käyttö oli suurempaa prosentuaalisesti toisesta hoitolinjasta lähtien.

## **1.9 Syöpähoitolinjojen pituudet**

Ensimmäisessä hoitolinjassa hoidon kesto oli keskiarvolta 200 päivää. Entsalutamidi- ja abirateronihoidot kestivät keskimäärin pidempään (yli 500 päivää) verrattuna dosetakselihoitoon, joka kesti yleisesti hieman yli 130 päivää. Eroja selittää dosetakselihoitoon kuuriluontoisuus verrattuna jatkuviin entsalutamidihoitoihin ja abirateronihoidoihin.

### **1.10 Oireisuus hoidon alkaessa ja hoidon lopettamisen syyt**

Ensimmäisessä hoitolinjassa oireita hoidon alkaessa raportoitiin noin puolella (50,1 %) kaikista potilaista. Ensimmäisessä hoitolinjassa suurin osa abirateronin ja dosetakselin käyttäjistä (75,0 % ja 64,2 %) oli oireisia hoidon alkaessa, kun taas entsalutamidin käyttäjistä oireisia oli alle puolet (45,5 %). Muita hoitoja aloittaneilla potilailla oireita oli 33,9 %:lla hoidon alkaessa.

Abirateronin käyttäjistä oli jokaisessa hoitolinjassa selkeästi eniten oireisia. Dosetakselihoitoissa oireisuus hoidon alkaessa pysyi samana (noin 60–64 %) kolmessa ensimmäisessä hoitolinjassa. Kolmannessa hoitolinjassa hoidon alkaessa abirateronin ja entsalutamidin käyttäjistä suurin osa (noin 80 %) oli oireisia.

Tavallisin hoidon lopetuksen syy kaikissa hoitolinjoissa oli lääkkeiden tehottomuus, mutta eri hoitovaihtoehtojen välillä oli merkittävästi vaihtelua. Esimerkiksi dosetakselia ei useimmiten siedetty, abirateroni ja entsalutamidi ei useimmiten tehonnut ja kabatsitakselia ei siedetty haittavaikutustensa vuoksi tai se ei tehonnut.

## 6. DISKUSSIO JA PÄÄTELMÄT

Kastraatioresistentin eturauhassyövän hoito on muuttunut potilaiden tarkasteluajana. 2000-luvun alkupuolella laajalti käytettyä estramusiini-lääkehoitoa ei uudemmissa potilastapauksissa suosittu juuri lainkaan. Tilalle ovat viimeisimpinä tulleet toisen polven antiandrogenit, tarkemmin entsalutamidi sekä abirateroni. Nykyisin käytetyistä hoitomuodoista ainoastaan Lutetium-PSMA hoito puuttuu tutkimuksesta, koska kyseinen hoitomuoto on uusi ja aineistomme potilastapaukset rajoittuvat aikaan ennen kyseisen hoitomuodon käyttöönottoa.

Aineiston mukaan dosetakselia suosittiin selvästi ensimmäisessä hoitolinjassa: hoitomuotoa käytettiin huomattavasti useammin ensimmäisessä linjassa (39,5 % tapauksista) muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Dosetakselin osuus kuitenkin tippui merkittävästi siirryttäessä seuraaviin hoitolinjoihin, ja kolmannessa hoitolinjassa dosetakselia käytettiin ainoastaan 13,9 % tapauksista. Toiseksi eniten ensimmäisessä linjassa käytettiin Estracytiä, jonka käyttö oli muissa hoitolinjoissa minimaalista.

Käänteisesti toisen polven androgeenien osuus käytetyistä hoitomuodoista kasvoi ensimmäisen hoitolinjan jälkeen. Abirateroni oli prosenttiosuudeltaan eniten käytetty hoitovaihtoehto sekä toisessa että kolmannessa hoitolinjassa. Entsalutamidia puolestaan käytettiin jokaisessa hoitolinjassa viidenteen hoitolinjaan saakka. Kabatsitakselia ja radium-223-hoito oli käytössä vain hyvin harvoilla potilailla, mahdollisesti huonosti siedettyjen haittavaikutusten takia. Taksaanipohjaisista lääkkeistä ensisijaisesti käytettiin dosetakselia, jonka käytön lopettamisen syy oli useimmissa tapauksissa haittavaikutusten sietämättömyys. Ensimmäisessä ja toisessa hoitolinjassa hoitomuodon päättämisen syynä oli noin 48 % tapauksista lääkeaineen huono sietäminen. Kabatsitakselia ei käytetty juurikaan aineiston potilailla. Kabatsitakselihoidon kalleus vähentää lääkkeen käyttöä. Lisäksi taudin edetessä ja potilaan voinnin heikentyessä kabatsitakselin sieto heikkenee. Myös radium-223-hoidon kalleus vähentää kyseisen hoitomuodon käyttöä.

Oireisuuden määrittäminen oli haastavaa, koska tutkimuksessa ei ollut käytössä selviä oiremittareita, vaan oireisuus perustui potilasasiakirjojen tulkintaan sekä potilaan omaan näkemykseen elämänlaadusta. Lisäksi tiedot potilaan kunnosta ja toimintakyvystä olivat rajalliset, mikä vaikuttaa tuloksien tulkintaan. Hoidon lopettamisen absoluuttista syytä ei kyetty määrittämään kaikissa potilastapauksissa, joten osalla potilaista hoidon lopettamisen syy oli moninainen.

Abirateronia käytettiin oireisilla potilailla selvästi eniten kaikissa hoitolinjoissa. Entsalutamidin ja abirateronin käyttö lopetettiin puutteellisen tehon takia useammin kuin muut käytetyt lääkkeet. Tämä saattaa johtua siitä, että toisen polven antiandrogeenit ovat pitkään käytettyjä ja hyvin siedettyjä lääkkeitä, kun taas taksaanipohjaisten lääkkeiden käyttö perustuu sykleihin. Lisäksi toisen polven antiandrogeenien hoitoaika oli huomattavasti pidempi muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna, jolloin lääkkeen tehon hiipumiselle oli enemmän aikaa.

Entsalutamidin ja abirateronin hinta vaikuttaa lääkkeiden käytettävyyteen ensimmäisessä hoitolinjassa. Suomessa toisen polven antiandrogeenit ovat erityiskorvattavia etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon vasta dosetakselihoidon jälkeen. Erityiskorvattavuuden voi saada myös, jos potilas on oireeton tai lievästi oireileva androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja jolle solunsalpaajahoito ei ole vielä tarpeellista. Kuitenkin noin puolet potilaista tutkimusaineistossa oli oireisia ensimmäisen hoitolinjan alussa ja monelle solunsalpaajahoito oli tarpeellista ensimmäisessä hoitolinjassa. Tämä ilmiö voidaan havaita (kaavio 2), jossa dosetakseli oli useimmin käytetty hoitovaihtoehto 1. linjassa, kun taas entsalutamidin sekä abirateronin käyttö lisääntyy toisesta hoitolinjasta alkaen.

TAX-327 tutkimuksessa on verrattu dosetakselihoitoa pelkkään mitoksantronihoitoon. Potilaat oli satunnaistettu ryhmiin, joissa ensimmäinen ryhmä sai dosetakselia 3 viikon välein, toinen ryhmä viikon välein ja kolmas sai mitoksantronia 3 viikon välein. Tutkimuksessa raportoitiin vakavia haittavaikutuksia enemmän dosetakseliryhmissä. Ensimmäisessä ryhmässä 26 % sai vakavia haittavaikutuksia dosetakselista, toisessa ryhmässä vastaava luku oli 29 % ja mitoksantroni-ryhmässä luku oli pienempi 20 %. Meidän tutkimuksessa hoito päättyi lääkkeen sietämättömyyden vuoksi noin 48 %:ssa tapauksista. Tämä viittaa siihen, että haitat ovat yleisempiä kliinisessä käytössä ja valikoimattomassa potilasmateriaalissa kuin aiemmissa tutkimuksissa. Eroa toki saattaa selittää myös tutkimuksemme pieni populaatio. On kuitenkin huomattava, että vaikka dosetakselihoito keskimäärin parantaa potilaan ennustetta, hyvin moni joutuu keskeyttämään lääkkeen käytön vakavien haittavaikutusten vuoksi. (41)

Eräissä kaksoissokkoutetussa plasebo-kontrolloidussa AFFIRM-tutkimuksessa entsalutamidin tehoa kartoitettiin kemoterapian jälkeen kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä. Tutkimuksessa entsalutamidiryhmästä 8 % potilaista lopetti lääkkeen käytön vakavasta haittavaikutuksesta johtuen. Placeboryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 10 %. Meidän tutkimuksessa prosentuaalinen osuus vaihteli hoitolinjoittain. Ensimmäisessä linjassa siedettiin paremmin ja vain noin 9 % potilaista keskeytti hoidon entsalutamidin haittavaikutuksien vuoksi, kun taas kolmannessa hoitolinjassa vastaava luku on jo 40 %. On kuitenkin huomattava, että myöhemmissä hoitolinjoissa korostuu lääkkeen tehon hiipuminen ja sietokyky myös riippuu taudin etenemisestä. Kokonaisuudessaan laskettuna kaikki hoitolinjat yhteen, tutkimuksessamme entsalutamidia käytti 63 potilasta ja heistä 11 lopetti lääkkeen käytön sietämättömyyden vuoksi. Tällöin prosentuaalinen osuus olisi 17,5 %. Tämä on yli 2 kertaa niin suuri kuin AFFIRM-tutkimuksessa. Toki eroa saattaa selittää myös se, että tutkimuksessamme lopettamisen syy oli osassa tapauksissa moninainen esimerkiksi sekä hoidon tehottomuuden että sietämättömyyden vuoksi. AFFIRM-tutkimus kuitenkin tuo esiin sen, että mikä tahansa haittavaikutus (gr 3 tai yli) tulee esiin myöhemmin kuin placeboryhmässä (mediaanit 12,6 vs. 4,2 kuukautta). Tämä myös osoittaa, että on vaikea päätellä, onko lääkkeen sietokyky itse lääkkeestä vai taudin etenemisen tuomista ongelmista johtuvaa. Useammin meidän tutkimuksessa hoidon lopettamisen syy oli kuitenkin lääkkeen tehottomuus. Lisäksi ainoa AFFIRM-tutkimuksessa havaittu haittavaikutus, joka havaittiin entsalutamidi-ryhmässä, mutta ei plasebo-ryhmässä oli epileptinen kohtausta joita sai alle 1 % tutkittavista. (37)

“LATITUDE”-tutkimuksessa tutkittiin abirateroni+prednison hoidon tehoa placeboon verrattuna. Molemmat ryhmät saivat lisäksi androgeenideprivaatiohoitoa. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, joilla oli diagnosoitu metastasoitu eturauhassyöpä, Gleason score vähintään 8, yli kolme luustossa näkyvää leesioita tai mitattavissa olevia viskeraalisia metastaaseja. Tutkimuksessa oli mukana 1 209 potilasta, joista abirateroni+prednisonia sai 597 potilasta. Tuloksien mukaan abirateronia saaneet potilaat elivät keskimäärin 53,3 kuukautta ja placeboa saaneet 33,5 kuukautta. Tulos on kliinisesti merkitsevä. Tutkimuksessa abirateronia saaneiden potilaiden tavallisin lääkkeen lopettamiseen johtanut syy oli taudin eteneminen. Koko tutkimuksen ajalta tautiprogession takia lopettaneiden prosentuaalinen osuus oli 42,5 %. Meidän tutkimuksessa kaikki hoitolinjat huomioon ottaen tautiprogessio oli hoidon päättymisen syynä 61 %:ssa tapauksista. LATITUDE-tutkimuksessa 10,1 % potilaista lopetti lääkkeen käytön haittavaikutusten takia, kun taas meidän tutkimuksessa vastaava luku oli 11,9 %. Molempien tutkimusten mukaan abirateroni-hoito joudutaan päättämään suurella osalla potilaista taudin progression takia. Meidän tutkimuksen mukaan abirateronin teho oli selvästi

huonompi ja haitat hieman yleisempiä LATITUDE-tutkimukseen verrattuna. On kuitenkin huomattava, että LATITUDE-tutkimuksessa potilaiden kriteerit tutkimukseen osallistumiselle olivat erilaiset tähän tutkimukseen verrattuna. Kuitenkin molemmissa tutkimuksissa lääkkeiden haittavaikutusten takia abirateroni-hoidon lopetti noin 10 % potilaista. (42)

TROPIC-tutkimuksessa tutkittiin kabatsitakselin tehoa verrattuna mitoksantroniin potilailla, joilla oli metastasoitunut kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joilla oli todettu tautiprogressio dosetakselihoitojen jälkeen. 755 potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista 377 sai mitoksantronia ja 378 sai kabatsitakselia. Tutkimuksessa todettiin kliininen hyöty kabatsitakselistä dosetakselihoidon jälkeen verrattuna mitoksantronihoitoon. Keskimääräinen elinaika oli kabatsitakseliryhmässä 15,1 kuukautta, kun taas mitoksantroniryhmässä elinaika jäi 12,7 kuukauteen. Kabatsitakselia saaneista potilaista 266 jätti hoidon kesken. Näistä 180 potilaalla (48 %) tauti eteni hoidosta huolimatta, 67 potilasta (18 %) joutui lopettamaan hoidot haittavaikutusten takia. Meidän tutkimuksessamme kabatsitakselia käytti vain yhteensä 10 potilasta useassa hoitolinjassa. Tässä aineistossa lopetuksen syynä oli 40 %:ssa tapauksista taudin eteneminen hoidoista riippumatta ja 50 %:ssa hoitojen huono siedettävyys. Meidän tutkimuksemme mukaan kabatsitakselihoitojen siedettävyys olisi huomattavasti heikompaa kuin TROPIC-tutkimuksen aineistossa. Eroa saattaa kuitenkin selittää sattuma, koska tätä hoitoa käyttäneiden potilaiden määrä oli pieni. Toisaalta taudin etenemisen takia keskeyttäneitä oli molemmissa tutkimuksissa prosentuaalisesti lähes sama määrä. Tämä kuvastaa kabatsitakselin tehon olevan tasaisempaa, mutta sietokyvyn potilaiden välillä vaihtelevan suuresti. Lisäksi tuloksia selittää kabatsitakselin käyttöindikaatio, koska kabatsitakselia on käytetty lähinnä valmiiksi huonokuntoisilla potilailla ja huonon ennusteen syövässä. Suomessa käytetyllä Jevtana-lääkkeellä, jonka vaikuttavana aineena on kabatsitakseli, ei ole erityiskorvattavuutta ja kyseisen lääkkeen hinta on yli 5 000 €/annos.

Käytännön elämän hoitokokemusten selvittäminen jatkossa on tärkeää, jotta saadaan käsitys lääkkeiden tehosta käytännön kliinisessä työssä suomalaisilla potilailla. Tämäkin työ näyttää, että käytännön kliinisessä työssä lääkkeiden laaja käyttö aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia kuin julkaistujen kliinisten tutkimusten valikoiduissa potilasaineistoissa. Haittavaikutusten tulkinnasta tulisi tehdä tarkempaa, jotta pystyttäisiin määrittämään miten esimerkiksi ikä tai yksilölliset metaboliset tekijät vaikuttavat lääkkeen vasteeseen. Lisätutkimusta tarvitaan myös määrittämään kastroatioresistentin lääkehoidon tehoa ja haittavaikutuksia monisairaiden potilaiden hoidossa.

Lisäksi olisi hyvä selvittää, miksi juuri abirateronia on käytetty enemmän kuin entsalutamidia oireisilla potilailla, vaikka hoitojen lopettamisen syynä oli yhtä suuressa määrin hoidon heikko teho. Tosielämän kokemus onkologisten lääkehoitojen tehosta ja haitasta on tärkeää tuntea optimaalisen lääkehoidon suunnittelun mahdollistamiseksi.

## 7. Lähteet

- 1 Lääkäriseura Duodecim, eturauhassyövän käypä hoito. Saatavilla osoitteessa <https://www.kaypahoito.fi/hoi11060> viitattu 16.2.2022, päivitetty 5/2014
- 2 Suomen Syöpärekisteri, syöpätalastosovellus. [https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/?inputs\\_insubset.area=%22-1L%22&insubset.sex=%220L%22&insubset.sites=%2232L%22&language=%22fi%22&submit=18&tableview=%22v2%22&tabsetpanel=%221%22&tabu=%22inc\\_ag5%22&value\\_theme=%22theme\\_inc%22&value\\_type=%22inc.rate%22](https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/?inputs_insubset.area=%22-1L%22&insubset.sex=%220L%22&insubset.sites=%2232L%22&language=%22fi%22&submit=18&tableview=%22v2%22&tabsetpanel=%221%22&tabu=%22inc_ag5%22&value_theme=%22theme_inc%22&value_type=%22inc.rate%22) viitattu 16.2.2022, päivitetty 04/2021
- 3 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
- 4 Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
- 5 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866.
6. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 1977. 20: 680.
7. Islami F, Moreira DM, Boffetta P et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*, 2014. 66: 1054.
8. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 756.
9. Zhao J, Stockwell T, Roemer A et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. 16: 845.
10. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*, 2014. 202: 39.
11. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, 2015. 14: 125.
- 12 Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*, 2015. 66: 587.
- 13 Zhang M., K, Chen L, Yin B et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 2016. 4: 745.
- 14 Applegate C.C., Rowles JL, Ranard KM et al. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2018. 10.
- 15 Kristal A.R., Till C, Song X et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494.
- 16 Esposito K., Chiodini P, Capuano A et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132.

- 17 Blanc-Lapierre A., Spence A, Karakiewicz PI et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913.
- 18 Preston M.A., Riis AH, Ehrenstein V *et al.* Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012.
- 19 Freedland S.J., Hamilton RJ, Gerber L et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254.
- 20 Vidal AC, Howard LE, Moreira DM et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936.
21. Davies N.M., Gaunt TR, Lewis SJ et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603.
22. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
23. Jansson K.F., Akre O, Garmo H et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.
24. Randazzo M, Müller A, Carlsson S et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576.
- 25 Amin Al Olama A., Dadaev T, Hazelett DJ et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by finemapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*, 2015. 24: 5589.
26. Eeles R.A., Olama AA, Benlloch S et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385.
27. Schumacher F.R., Al Olama AA, Berndt SI et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*, 2018. 50: 928.
28. Giri V.N., Hegarty SE, Hyatt C et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*, 2019. 79: 333.
29. Castro E., Romero-Laorden N, Del Pozo A et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 490.
- 30 Ewing C.M., Ray AM, Lange EM et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*, 2012. 366: 141.
31. Lynch H.T., Kosoko-Lasaki O, Leslie SW et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, 2016. 138: 2579.
32. Mayo clinic, Prostate cancer metastasis: Where does prostate cancer spread? Viitattu 17.3.2022, Saatavilla: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/prostate-cancer/expert-answers/prostate-cancer-metastasis/faq-20058270> Päivitetty 4/2021
33. Duodecim Terveysportti; Lääkärin käsikirja; Eturauhassyöpä. Internet-artikkeli: viitattu 17.03.2022 saatavilla: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00294> päivitetty 14.3.2022
34. <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/eturauhassyopa/> , viitattu 17.3.2022



35. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. Viitattu 17.3.2022 saatavilla: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
36. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-82
37. Scher H.I., Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1187.
38. Fizazi K., Scher HI, Molina A et al. 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.
39. Ballinger J.R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol*, 2018. 91: 20170969.
40. Parker C., Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213.
41. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512. doi:10.1056/NEJMoa040720
42. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):686-700
43. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X