

Lauri Martola

**ETURAUHASSYÖVÄN HYPOKSIAN JA  
IMMUUNYMPÄRISTÖN ARVIOINTI PET-  
KUVANTAMISELLA**  
ESTO2-tutkimusväestöllä toteutettava alatutkimus

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävä opinnäytetyö

Helmikuu 2024

# TIIVISTELMÄ

Lauri Martola: Eturauhassyövän hypoksian ja immuuniympäristön arviointi PET-kuvantamisella  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto, Lääketieteen ja terveystieteiden tiedekunta  
Helmikuu 2024

## Johdanto

Eturauhassyöpä on Suomessa miesten yleisin syöpä. Uusia tapauksia ilmaantuu noin 5 200 vuodessa ja noin joka seitsemäs mies sairastuu elämänsä aikana eturauhassyöpään. Syöpäsolujen kasvun säätely on häiriintynyt ja syövälle on tyypillistä rajoittamaton solukasvu. Syöpä kasvaa nopeammin kuin sitä ympäröivä verisuonisto. Tämän seurauksena syövän ympärille kehittyy hypoksinen mikroympäristö, joka on yleinen useissa kiinteissä syöpätyypeissä. Syöpäkudoksen hypoksiaan liittyy aggressiivisempi taudinkuva ja suurempi todennäköisyys metastaasien kehittymiseen. Eturauhassyöpäpotilailla hypoksian yleisyyttä ja merkitystä ei ole selvitetty.

## Menetelmät

Tutkimusaineisto koostuu 20 miehestä, jotka ovat mukana ESTO2-tutkimuksessa ja joilla on todettu aiemmin hoitamaton diagnoosivaiheessa levinnyt eturauhassyöpä. Tutkimusaineiston potilailla tulee olla vähintään kolme kuvantaa todettua etäpesäketä. Potilaiden rekrytointi tapahtuu Turun yliopistollisen sairaalan urologian poliklinikalta. Tutkimukseen osallistuville potilaille aloitetaan positroniemissiotomografian eli PET-kuvauksen jälkeen hormonihoito, kliinikon harkinnan mukaisesti oheishoito sekä ESTO2-tutkimuksen mukainen sokkoutettu tutkimuslääke, joka sisältää joko 80 mg atorvastatiinia tai lumelääkettä. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen PET-kuvaus toistetaan hoitovasteen arvioimiseksi. Analyysit PET kuvausten luotettavuudesta hypoksian ja immuuniympäristön arvioinnissa tehdään, kun seurantakuvaus on saatu kaikille tehtyä.

## Tutkimuksen merkitys

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan eturauhassyövän hypoksiaa ja immuuniympäristöä PET-kuvantamisella. PET-kuvauksen ja spesifisten markkereiden avulla arvioidaan eturauhassyövän primaarituumorin ja etäpesäkkeiden hypoksian määrää sekä immuuniympäristön ominaisuuksia potilailla, joilla on primaaristi levinnyt eturauhassyöpä ja johon aloitetaan hormonihoito sekä mahdolliset liitännäishoidot. Lisäksi selvitetään PET-kuvantamisen tarkoituksenmukaisuutta hypoksian ja immuuniympäristön arvioinnissa. Kyseessä on pilottitutkimus, joka selvittää asiaa ensimmäistä kertaa ihmisillä.

Asiasanaluettelo: eturauhassyöpä, PET-kuvantaminen, hypoksia, immuuniympäristö

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

# Sisällys

1. JOHDANTO.....	1
1.1 Eturauhassyövän yleisyys ja oireet.....	1
1.2 Eturauhassyövän luokittelu.....	1
1.3 Eturauhassyövän kuvantamistutkimukset.....	4
1.4 Eturauhassyövän hoitovaihtoehdot.....	4
1.5 Eturauhassyövän androgeenimetabolia ja hormonihoido.....	5
1.6 Syöpäsolujen hypoksia ja lipidimetabolian muutokset.....	7
1.7 Eturauhassyövän inflammaatio ja immuuniympäristö.....	8
2. TAVOITEET .....	10
3. AINEISTO.....	10
4. TUTKIMUSKYSYMYKSET .....	11
5. AIKATAULUT.....	12
6. EETTISET NÄKÖKOHDAT .....	12
7. LÄHTEET.....	13

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Eturauhassyövän yleisyys ja oireet

Eturauhassyöpä on Suomessa miesten yleisin syöpä. Se on pääasiassa ikääntyneiden, yli 70-vuotiaiden miesten tauti. Riski sairastua eturauhassyöpään yleistyy noin 55 ikävuoden jälkeen. Uusia tapauksia ilmaantuu noin 5 200 vuodessa ja noin joka seitsemäs mies sairastuu elämänsä aikana eturauhassyöpään. Se aiheuttaa toisiksi eniten syöpäkuolemia, noin 900 kuolemaa vuodessa. Miehen elinikäinen riski kuolla eturauhassyöpään on 4 %. (1,2) Eturauhassyöpä tunnistetaan usein virtsaamisoireista kärsivillä miehillä eturauhasen palpaation ja PSA-määrityksen avulla. Virtsaamisoireisiin voi kuulua esimerkiksi tihentynyttä virtsaamistarvetta, yövirtsaaisuutta ja virtsasuihkun voimakkuuden heikentymistä. Näitä virtsaamisvaivoja esiintyy myös eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa, joka on hyvin yleistä vanhemmilla miehillä. Joskus eturauhassyövän ensimmäinen oire voi olla luustometastaaseista johtuvat kivut. (3) PSA:n eli prostataspesifisen antigeenin kohoaminen ei ole syöpäspesifistä, vaan se voi kohota myös esimerkiksi eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa. Tämän takia normaali PSA-arvo vaihtelee potilaan iän mukaan. PSA-arvoilla 4-10 µg/l eturauhassyövän mahdollisuus on noin 25 % ja PSA-arvolla >10 µg/l yli 50 %. Eturauhassyöpä on myös mahdollinen, vaikka PSA-arvo olisi matala. Kokonais-PSA:n pitoisuuden lisäksi diagnostiikan apuna voidaan käyttää vapaan PSA:n pitoisuutta, kun arvioidaan tarvetta eturauhasen biopsialle. PSA liikkuu veressä vapaana ja proteiineihin kiinnittyneenä. Näiden osuudet voidaan mitata ja ilmoittaa vapaan PSA:n suhteena, joka on yleensä 5–40 % välillä. Itse diagnoosi perustuu histologiseen tutkimukseen. (4)

## 1.2 Eturauhassyövän luokittelu

Suurin osa eturauhassyöivistä on matalan riskin syöpiä. Ne etenevät hitaasti ja eivät metastasoi. Vaaralliset syövät metastasoivat ja vastaavat syöpäkuolemista. 10–20 % uusista syöivistä on levinneitä diagnoosivaiheessa tai metastasoivat myöhemmin. (5,6) Eturauhassyövän ennusteen arvioinnissa käytetään PSA:n ja levinneisyyden lisäksi Gleasonin luokitusta. Luokitus riippuu

eturauhasen solujen erilaistumisesta. Hyvin erilaistuneet syöpäsolut, jotka näyttävät terveiden solujen kaltaisilta saavat vähemmän pisteitä ja vastaavasti vähemmän erilaistuneet syöpäsolut saavat enemmän pisteitä. Gleasonin pisteytystä voidaan edelleen käyttää vastaavan ISUP-ryhmän (International Society for Urological Pathology) luokitteluun. Gleasonin pisteytystä < 7 vastaa ISUP-ryhmä 1. ISUP-ryhmän 1 eturauhassyövät ovat kliinisesti merkityksettömiä. Tiedetään kuitenkin, että ISUP-ryhmän 1 syöpä voi edetä histopatologisesti merkittäväksi myöhemmin. Gleasonin pisteytystä 7 vastaavan ISUP-ryhmän 2 ja sitä suurempien ryhmien syöpiä pidetään kliinisesti merkittävänä ja niitä hoidetaan. Osa ISUP-ryhmän 2 syövistä jää havaitsematta eliniän aikana, joten on mahdollista, että osaa ISUP-ryhmän 2 syövistä hoidetaan, vaikka niistä ei aiheutuisi haittaa potilaalle. Tämän takia valikoiduille potilaille, joilla on kohtalaisen riskin syöpä, voidaan tarjota seuranta aktiivisen hoidon sijasta. (3) Syöpien luokittelussa käytetään kansainvälistä TNM-luokitusta. TNM luokituksen käyttö auttaa hoidon suunnittelussa, kun samanlaisen ennusteen omaavat potilaat saadaan jaettua lokeroihin.

Taulukko TNM-luokituksesta.

<b>T</b>	Primaarituumori (Perustuu vain tuseerauslöydökseen [TPR])		
<b>TX</b>	Primaarituumoria ei voida arvioida		
<b>T0</b>	Ei todisteita primaarituumorista		
<b>T1</b> Tuumori ei palpoidu eikä visualisoitavissa.	<b>T1a</b> Tuumori löytynyt sattumalta. Poistetussa kudoksessa $\leq 5\%$ tuumoria.	<b>T1b</b> Tuumori löytynyt sattumalta. Poistetussa kudoksessa $> 5\%$ tuumoria.	<b>T1c</b> Tuumori löytynyt neulabiopsiassa.
<b>T2</b> Tuumori palpoituu ja kasvain on vain eturauhasessa.	<b>T2a</b> Tuumoria on vain yhden eturauhaslohkon puolikkaassa.	<b>T2b</b> Tuumoria on yhdessä eturauhaslohkossa enemmän kuin puolet.	<b>T2c</b> Tuumoria on molemmissa eturauhaslohkoissa.
<b>T3</b> Tuumori ylettyy eturauhaskapselin läpi.	<b>T3a</b> Tuumori ylettyy eturauhaskapselin läpi yhdeltä tai molemmilta puolilta.	<b>T3b</b> Tuumori ylettyy rakkularauhaseen.	
<b>T4</b>	Tuumori on kiinnittynyt ympäristöönsä tai ylettää muihin elimiin kuin rakkularauhaseen.		
<b>N</b>	Alueelliset imusolmukkeet (lantion).		
<b>NX</b>	Alueellisia imusolmukkeita ei pysty arvioimaan.		
<b>N0</b>	Ei metastaaseja paikallisissa imusolmukkeissa.		
<b>N1</b>	Metastaaseja paikallisissa imusolmukkeissa.		
<b>M</b>	Kaukaiset metastaasit.		
<b>M0</b>	Ei kaukaisia metastaaseja		
<b>M1</b> Kaukainen metastaasi.	<b>M1a</b> Metastaasi ei-paikallisessa imusolmukkeissa.	<b>M1b</b> Metastaasi luustossa.	<b>M1c</b> Metastaasi muualla elimistössä.

### 1.3 Eturauhassyövän kuvantamistutkimukset

Diagnoosivaiheessa transrektaalinen ultraääni ei ole luotettava eturauhassyövän tunnistamisessa. Sitä käytetään kuitenkin neulanäytteiden oton apuvälineenä ja eturauhasen koon arvioinnissa. Magneettikuvauksesta on hyötyä merkittävien eturauhassyöpien toteamisessa ja paikantamisessa, mutta sen avulla löytyy alle kolmasosa ISUP-ryhmän 1 syöivistä. Magneettikuvaus tehdään usein ennen eturauhasen koepalojen ottoa tai kuukauden sisään koepalojen ottamisesta avustamaan diagnostiikassa. Magneettikuvauksesta voi olla apua myös paikallislevinneisyyden arvioinnissa. Pehmytkudosmetastaasien tutkimisessa käytetään tietokonetomografiaa ja luustometastaasien varmistamisessa käytetään radioisotooppikuvausta. Vatsan TT-kuvausta on käytetty imusolmuke- etäpesäkkeiden tunnistamiseen, sen herkkyys tunnistaa poikkeavat imusolmukkeet on kuitenkin alhainen. Prostataspesifisessä membraaniantigeeni-positromiemissiotomografiassa (PSMA-PET-TT) käytetään radiomerkkiaineita, kuten 68Ga tai 18F, joiden avulla muutokset voidaan havaita paremmin. Merkkiaineet ovat spesifejä eturauhaskudokselle, mutta väärää positiivisia tuloksia tulee silti. Luuston isotooppikuvaus tehdään potilaille, joilla on luustoperäisiä kipuja, PSA>20 µg/l, Gleason 8–10 pistettä tai AFOS on koholla. Luuston gammakuvaus on käytetyin menetelmä luustoetäpesäkkeiden arvioinnissa. PSMA-PET-TT käyttöä on tutkittu vaihtoehtona gammakuvaukselle. Sen herkkyydessä luuston etäpesäkkeiden osoittamisessa syövän alkuvaiheessa on suurta vaihtelua, mutta useimmat tutkimukset ovat osoittaneet paremman tarkkuuden luustometastaasien havaitsemisessa. (3,4,5)

### 1.4 Eturauhassyövän hoitovaihtoehdot

Eturauhassyövät voidaan jakaa kolmeen ennusteluokkaan PSA:n, levinneisyyden (TNM-luokitus) ja Gleasonin pisteiden (tai ISUP-ryhmän) mukaan. Luokittelua eri ennusteluokkiin (pienen riskin, kohtalaisen riskin ja suuren riskin ryhmät) käytetään hoidon suunnittelun apuna. (7,8) Paikallisessa eturauhassyövässä potilaan elinajanodotteen tulisi olla ainakin 10 vuotta, jotta potilas hyötyisi hoidosta. Potilaan ikää tärkeämpiä tekijöitä eliniänodotetta arvioidessa ovat potilaan muut sairaudet. Paikallisen eturauhassyövän hoitoon kuuluvat leikkaushoidot, sädehoidot sekä aktiivinen ja passiivinen seuranta. Passiivinen seuranta on konservatiivista hoitoa, jolloin parantava hoito on katsottu tarpeettomaksi. Passiivista seurantaa voidaan soveltaa kaikissa eturauhassyövän riskiryhmissä. Tarvittaessa passiivisen seurannan aikana aloitetaan oireenmukainen hoito tai syövän

etenemistä hidastava hoito. Aktiivista seurantaä käytetään pienen riskin eturauhassyövissä. Aktiivisessa seurannassa potilaat ovat seurantaohjelmissa, joihin kuuluvat säännölliset PSA-testaukset, kliiniset tutkimukset, kuvaustutkimukset sekä eturauhasen koepalat. Aktiivisen seurannan aikana siirrytään parantavaan hoitoon aggressiiviseen eturauhassyöpään viittaavien kriteerien perusteella. Aktiivisen seurannan tarkoituksena on välttää tarpeetonta hoitoa ja tunnistaa aikaisessa vaiheessa parantavaa hoitoa vaativat syövät ilman potilaan ennusteen huonontumista. Paikallinen eturauhassyöpä voidaan hoitaa operatiivisesti radikaalilla prostatektomiällä, jossa poistetaan koko eturauhanen kapseliseinen sekä rakkularauhaset. Tavoitteena on syövän poistaminen kokonaisuudessaan. Radikaalin prostatektomian jälkeen inkontinenssi ja erektiohäiriöt ovat yleisiä leikkauskomplikaatioita. (3,5) Radikaali prostatektomia tehdään usein nuoremmille potilaille, joilla on hyvät mahdollisuudet toipua hoidosta. Sädehoitoa voidaan käyttää kohtalaisen ja suuren riskin eturauhassyövissä. Potilaat, joilla on metastasoinut eturauhassyöpä, hoidetaan lääkehoidoilla, joissa hormonihoito on olennaisin osa. Hormonihoidolla pyritään laskemaan saatavilla olevien androgeenien määrää kastroatiotasolle, jolloin eturauhassyövän etenemistä voidaan hillitä.

## **1.5 Eturauhassyövän androgeenimetabolia ja hormonihoito**

Eturauhassyöpä on hormoniriippuvainen syöpä ja androgeenit, kuten testosteroni, ruokkivat sen kasvua. Sukupuolihormonien signalointia säätelee hypotalamus-aivolisäke-sukurauhanen akseli. Hypotalamus erittää gonadotropiineja vapauttavaa hormonia (GnRH), joka sitoutuu aivolisäkkeen etuosan GnRH-reseptoreihin. GnRH vaikutuksesta aivolisäkkeen etuosasta erittyy lutenisoivaa hormonia (LH) sekä follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH). Miehillä LH stimuloi kiveksissä Leydigin soluja tuottamaan testosteronia. Testosteroni vaikuttaa negatiivisen takaisinkytkennän kautta hypotalamus-aivolisäke-sukurauhanen akseliin inhiboiden GnRH eritystä. Androgeenit, kuten testosteroni, ovat avainasemassa miehen sukupuoliominaisuuksien, lisääntymistoimintojen sekä eturauhasen normaalin toiminnan säätelyssä. Androgeenien säätelien geenien transkriptio induoituu androgeenireseptorien aktivaatiolla testosteronin ja erityisesti potenteimman androgeenin, dihydrotestosteronin (DHT) välityksellä. (9) Terveillä miehillä de novo androgeenisynteesi tapahtuu käytännössä vain kiveksissä ja lisämunuaisissa. Eturauhasessa androgeenit syntetisoidaan dehydroepiandrosteronin (DHEA) sisäannon avulla, niin sanotun ”classic pathway” kautta. DHEA tuotetaan pääasiassa lisämunuaisissa, mutta pieni osa myös kiveksissä. DHEA esiintyy pääasiassa sulfaattimuodossa DHEA-SO<sub>4</sub>. Eturauhasessa DHEA sisäannon jälkeen se muutetaan testosteroniksi ja edelleen se voidaan muuttaa 5-



alfareduktaasientsyymien avulla DHT:ksi. Eturauhasen hyperplasiassa tai androgeenitasojen ollessa puutteelliset eturauhasessa aktivoituu ”alternative pathway”, jossa testosteroni ei toimi suorana lähtöaineena DHT:lle. Tässä tapauksessa DHEA voidaan muuttaa suoraan DHT:ksi ohittamalla kokonaan testosteronin synteesi. Kastratioresistentissä eturauhassyövässä ”alternative pathway” on aktivoitunut ja androgeenitasot ovat korkeammat verrattuna normaaliin eturauhaseen. Tämä ”alternative pathway” on dominantti kastratioresistentissä eturauhassyövässä sekä eturauhassyövän metastaaseissa. Kastratioresistentissä eturauhassyövässä on aktivoitunut myös ns. ”backdoor pathway”, jossa lisämunuaisissa tuotettu androstanedioli muutetaan DHT:ksi kohdekudoksessa ilman DHEA tai testosteronin toimintaa välittäjäaineena. Tällä reitillä on oma roolinsa mm. sikiöiden kiveksen kehittämisessä. Eturauhassyövän kehittyminen on tiiviisti kytkettynä androgeenitasoihin sekä androgeenireseptorin toimintaan. Liiallinen androgeenireseptorin aktivaatio johtaa eturauhasessa hyperplasiaan tai jopa syövän kehittymiseen. (10)

Androgeenireseptorisignaalointi on muuttunut eturauhassyövässä, jolloin androgeenit saavat aikaan syövän proliferaatiota (9).

Levinneen syövän hoidon kulmakivi on hormonihoito, jolla saadaan aikaan androgeenideprivaatio. Androgeenideprivaatiolla saadaan estettyä androgeeniriippuvaisen eturauhassyövän kasvu. Käytössä olevat lääkkeet joko estävät androgeenien tuotantoa tai inhiboivat androgeenireseptoreita. Ensilinjan lääkkeisiin kuuluvat pitkävaikutteiset GnRH agonistit (leuprolidi) tai GnRH antagonistit (degareliksi). Käytössä ovat myös toisen polven nonsteroidaaliset androgeenireseptoriantagonistit (entsalutamidi, apalutamidi, darolutamidi) ja androgeenin biosynteesin inhibiittori (abirateroni). Suurimmalla osalla potilaista tauti etenee hormonihoitosta huolimatta, joka voidaan huomata PSA-arvon nousulla, uusien metastaasien ilmaantumisella tai kliinisten oireiden pahenemisella, vaikka testosteronin taso on kastratioalueella (<50 ng/dL). Kohonnut PSA tai uusien metastaasien ilmeneminen ovat ominaispiirteitä kastratioresistentille eturauhassyöväälle. Kastratioresistenssin kehittämisessä kestää keskimäärin 2–3 vuotta (11). Kastratioresistenssin kehittymisen mekanismit tunnetaan vielä epätäydellisesti. Muutokset androgeenimetaboliassa ovat yksi pääasiallisista syistä kastratioresistenssin kehittämisessä. PSA erityksen uudelleenkäynnistys viittaa androgeenireseptorien uudelleenaktivaatioon, jolloin syöpäsolut aktivoituvat kastratioalustalla olevasta androgeenitasosta. Tämä johtuu pitkälti androgeenireseptorissa tapahtuvista muutoksista. Kastratioresistentin eturauhassyövän etenemistä voidaan hidastaa solunsalpaajilla, toisen polven antiandrogeeneilla tai radioisotooppihoidoilla. Toisen polven antiandrogeeni entsalutamidi tehoaa aluksi hyvin kastratioresistenssissä eturauhassyövässä, mutta potilaat kehittävät resistenssin 6–12 kuukauden aikana. (10) Levinneen syövän hoito on jarruttavaa, parantavaa hoitoa ei vielä ole.

## 1.6 Syöpäsolujen hypoksia ja lipidimetabolian muutokset

Syöpäsolujen kasvun säätely on häiriintynyt, ja syövälle on tyypillistä rajoittamaton solukasvu. Syöpä kasvaa nopeammin kuin sitä ympäröivä verisuonisto. Syöpäsolut indusoivat verisuonten uudismuodostusta, mutta syövän indusoimat uudet verisuonet ovat usein epätasaisesti jakautuneita ja laadultaan heikompia kuin terveen kudoksen suonet. Tämän seurauksena syövän ympärille kehittyy hypoksinen mikroympäristö, joka on yleinen useissa kiinteissä syöpätyypeissä.

Vähähappisessa ympäristössä lipidimetabolian merkitys korostuu energiantuotannossa. (12) Lipidit ovat tärkeitä syöpäsolujen kasvuun ja niitä käytetään mm. soluseinän synteesissä, signaalinvälityksessä, migraatiossa sekä solusyklin etenemisessä ja erilaistumisessa.

Eturauhassyövän kolesterolimetabolia ei ole säännösteltyä, ja sillä on oma osuutensa syövän etenemiselle. Lipidimetabolian häiriintyminen ja kolesterolin kerääntyminen ovat tunnusomaisia eturauhassyövän patogeneesille. (13) Lipidimetabolialla on yhteys eturauhassyövässä oleelliseen androgeenireseptorin signalointiin sekä immuuni- ja syöpäsolujen väliseen interaktioon (14).

Lipidimetabolia on yhdistetty kastroaatioresistenssin kehittymiseen ja kykyyn selviytyä tuumorin hypoksisessa mikroympäristössä (15). Lipidimetabolia onkin korostunut eturauhassyövässä, erityisesti kastroaatioresistenssin kehittymisen yhteydessä. Verenkierron lipideillä ja kolesterolilla voi tulevaisuudessa olla oma roolinsa eturauhassyövän diagnostiikassa ja seurannassa.

Normaali eturauhaskudoksen epiteeli tuottaa enemmän kolesterolia kuin muut kudostyyppit ja kolesterolin tuotanto vain lisääntyy ikääntymisen myötä. Kolesterolia käytetään steroidihormonien tuotannossa, mukaan lukien androgeenien. Eturauhassyövässä kolesterolia syntetisoidaan enemmän de novo mevalonaattipolun kautta sekä kolesterolin sisäänotto verenkierrosta on lisääntynyt. Myös kolesterolin kuljetus ulos solusta on vähentynyt. Liian suuri kolesterolin konsentraatio on toksista soluille. Solujen kolesterolin tasapainoa ylläpitää kaksi pääasiallista transkriptiofaktoria, joista toinen on Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP-2). SREBP proteiinit säätelevät lipidien synteesiä ja toimintaa sääteleviä geenejä. SREBP2 lisää kolesterolin synteesiä, kuljetusta soluun ja kerääntymistä, jos solun kolesterolitaso on matala. Kohonnut kolesterolitaso puolestaan vähentää SREBP2 aktiivisuutta. SREBP2 ekspressio on kasvanut paikallisessa eturauhassyövässä ja kaikkein korkein ekspressio on metastasoineissa kastroaatioresistentissä syövässä. SREBP2 edistää tuumorin kasvua tarjoamalla enemmän kolesterolia rakennusaineeksi membraanien synteesiin ja

androgenisynteesiin. Androgenireseptorien aktivaatio taas johtaa useiden lipidimetaboliaan vaikuttavien geenien aktivaatioon, jolloin syöpää ruokkiva noidankehä on syntynyt. (13,14)

Kolesterolisynteesiä rajoittavia kohtia katalysoi HMG-CoA reduktasi (HMGCR). Kolesterolin konsentraation kasvu inhiboi HMGCR synteesiä. Eturauhassyövässä HMGCR määrä on kasvussa ja suurentunut HMGCR pitoisuus on yhdistetty huonompaan ennusteeseen eturauhassyöpäpotilailla. Statiinit ovat HMGCR inhibiittoreita ja näin inhiboivat mevalonaattipolkua, jolloin kolesterolia syntetisoidaan vähemmän. Kolesterolin lisäksi mevalonaattipolku tuottaa isoprenoidiryhmän proteiineja, jotka osallistuvat keskeisiin solun toimintoihin. (15) Solunsisäisten sterolien väheneminen, esimerkiksi statiinien vaikutuksesta, johtaa SREBP feedback aktivaatioon. Kehitteillä on hoitoja sekä HMGCR sekä SREBP2 aktivaation inhibitioon (12).

Statiinien käyttö johtaa lisääntyneeseen apoptoosiin, vähentyneeseen soluproliferaatioon ja lipidimetabolian muutoksiin eturauhassyöpäsoluissa. On mahdollista, että statiineilla on vaikutusta SLCO-ryhmän (solute carrier organic anion) solukalvon kuljetusproteiineihin, joilla on roolinsa androgeenien, kuten DHEA, kuljetuksessa solukalvon läpi. SLCO kuljetusproteiinien määrän ja variaation on huomattu olevan korostunutta eturauhassyövässä (15). Statiinien on osoitettu vähentävän eturauhassyöpäsolujen kasvua, invaasiota ja migraatiota (14). Atorvastatiinin on näytetty vähentävän eturauhasen sisäisen lisämunaisten tuottamien androgeenien määrää eturauhassyöpäpotilailla (15). Statiinien kasvua rajoittava vaikutus tulee esille käytettäessä korkeita annoksia, pienellä annoksella statiineilla ei ole vaikutusta kasvuun (13). Statiinien käyttö on myös yhdistetty pidempään hoitovasteeseen hormonihoidossa sekä entsalutamidi – ja abirateronihoidoissa (15). Simvastatiinin ja entsalutamidin yhdistelmä vähensi eturauhassyöpäsolujen kasvua enemmän kuin kumpikaan aine yksikään. Entsalutamidille resistenteissa solulinjoissa HMGCR määrä on kasvanut ja HMGCR ekspression on todettu vaikuttavan entsalutamidin sensitiivisyyteen. Simvastatiinin käytön on todettu palauttavan sensitiivisyyttä entsalutamidille (12,14).

## **1.7 Eturauhassyövän inflammaatio ja immuuniympäristö**

Hypoksia ja tuumoria ympäröivä inflammatorinen mikroympäristö vähentävät immuunipuolustuksen solujen kykyä reagoida syöpäsoluja vastaan (16). Syöpäkudoksen

hypoksiaan liittyy aggressiivisempi taudinkuva ja suurempi todennäköisyys metastaasien kehittymiseen (17). Eturauhassyövän hypoksian on esitetty indusoivan kastreatioresistenssin kehittymistä (18). Eturauhassyöpäsoluissa krooninen hypoksia yhdistettynä reoxygenaatioon johtaa androgeenisynteesin lisääntymiseen, joka tehostaa kastreatioresistenssin kehittymistä (19). Tieto eturauhassyövän hypoksiasta perustuu laboratoriokokeisiin ja hiirimalleihin. Eturauhassyöpäpotilailla hypoksian yleisyyttä ja merkitystä ei ole selvitetty.

Eturauhassyöpään liittyy usein eturauhasen sisäinen inflammaatio, johon androgeeneilla on vaikutuksensa. Immuunisolujen infiltraatio eturauhaskudokseen on yhdistetty eturauhassyövän kehittymiseen ja etenemiseen sekä lipidimetabolian häiriöihin. (20) Bakteeriperäisen prostatitiitin onkin osoitettu liittyvän kohonneeseen riskiin eturauhassyövän kehittymiselle. Inflammaatio voi tehostaa tuumorin kasvua ja syövän etenemistä, mutta toisaalta immuunisolut voivat tunnistaa ja tuhota syöpäsoluja. Erilaiset syövät voidaan jakaa immunologisesti kuumiin tai kylmiin tyypeihin immunologisen aktiivisuuden ja immuunivasteen mukaan. Immunologisesti kuumissa syövässä immuunisolujen infiltraatio on korostunutta ja immuunisolut ovat suhteellisen aktiivisia. Immunologisesti kylmissä syövässä taas immuunisoluinfiltraatio on vähentynyt ja immuunisolut eivät ole yhtä aktiivisia. Eturauhassyöpä on immunologisesti kylmä syöpä, vaikka eturauhasen inflammaatio onkin hyvin tavallista. Näin ollen eturauhassyöpäsolujen voidaan ajatella olevan tehokkaita välttämään immuunivastetta. (21,22)

Immuunivasteen vapauttajat ovat tarjonneet vaihtoehdon perinteisille solunsalpaajille useissa edenneissä ja hoitoresistenteissä syövässä, kuten melanoomassa tai munuaissyövässä. Immuunivasteen vapauttajat salpaavat T-soluja inhiboivia reseptoreita. Ne voivat lisätä T-soluaktiivisuutta (PD1/PD-L1 vasta-aineet) tai estää T-solujen aktiivisuuden sammuttamista (CTLA-4 vasta-aineet). (23) Terveiden kudosten sekä syöpäsolujen PD-ligandi (PD-L1) estää sytotoksisia T-soluja tuhoamasta niitä. PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet tehostavat syöpäsoluihin kohdistuvaa T-soluvälitteistä immuunivastetta estämällä PD-1/PD-L1 signalointikanavaa syöpäsoluissa ja aktivoimalla immuunisoluja tunnistamaan syöpäsoluja. (24) Immuunivasteen vapauttajat ovat osoittautuneet tehokkaiksi useissa syöpätyypeissä, mutta vaste kuitenkin vaihtelee syöpätyypin mukaan. Eturauhassyövässä immunoterapian vaste on ollut huono. On kuitenkin huomioitava, että useimmat eturauhassyövän tutkimukset ovat havainnoineet primaarituumoria ja metastaaseista on vähemmän tietoa. (25) On mahdollista, että eturauhassyövän mikroympäristö

haittaa immuunisolujen toimintaa ja aktiivisuutta syöpäsoluja kohdatessaan, eivätkä immuunivasteen vapauttajatkaan mahdollisesti pysty ylittämään tätä.

## **2. TAVOITTEET**

Tämän tutkimuksen tavoitteena on PET-kuvauksen ja spesifisten markkereiden avulla arvioida eturauhassyövän primaarituumorin ja etäpesäkkeiden hypoksian määrää sekä immuunisoluinfiltraation astetta potilailla, joilla on primaaristi levinnyt eturauhassyöpä ja johon aloitetaan hormonihoito sekä mahdolliset liitännäishoidot. Alkutilanne arvioidaan PET-kuvantamisella lähtötilanteessa ennen hormonihoitoa aloitusta. Kuvantamistutkimus uusitaan 6 kuukautta hoidon jälkeen. Tavoitteena on arvioida hypoksian ja immuunisoluinfiltraation astetta alkutilanteessa, hoidon vastetta sekä korrelaatiota lähtötason ja vasteiden välillä potilaan ennusteeseen pitkällä aikavälillä. Kyseessä on pilottitutkimus, joka selvittää asiaa ensimmäistä kertaa ihmisillä.

## **3. AINEISTO**

Aineisto koostuu 20 miehestä, jotka ovat mukana ESTO2-tutkimuksessa ja joilla on todettu aiemmin hoitamaton diagnoosivaiheessa levinnyt eturauhassyöpä. Potilailla tulee olla vähintään 3 kuvantaa todettua etäpesäkettä. Kykenemättömyys osallistua PET-kuvauksiin johtaa sulkemiseen ulos tutkimuksesta. Potilaiden rekrytointi tapahtuu Turun yliopistollisen sairaalan urologian poliklinikalta. Kyseessä on ESTO2-tutkimuksen (ETL R18065M, Eudra-CT: 2016-004774-17, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04026230) alaryhmätutkimus, joita seurataan ESTO2-tutkimuksessa maksimissaan 10 vuoden ajan (26). ESTO2-tutkimuksessa selvitetään, tehostaako kolesterolilääke atorvastatiini eturauhassyövän hormonihoitoa vaikuttavasti lumelääkkeeseen

verrattuna. ESTO2 tutkimuksen päätetapahtumana on kastroatioresistenssin kehittymisen nopeus. Potilaita tiedotetaan erikseen ESTO2 tutkimuksesta ja alaryhmätutkimuksesta. Tutkimukseen osallistuvat allekirjoittavat erilliset kirjalliset suostumukset kumpaankin tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimukseen osallistuvilla potilaille aloitetaan PET-kuvauksen jälkeen hormonihoito, klinikon harkinnan mukaisesti oheishoito sekä ESTO2 sokkoutettu tutkimuslääke, joka sisältää joko 80 mg atorvastatiinia tai lumelääkettä. 6kk hoidon jälkeen PET-kuvaus toistetaan hoitovasteen arvioimiseksi.

## **4. TUTKIMUSKYSYMYKSET**

1. Ensisijaisesti tutkimus selvittää PET-kuvauksen käyttökelpoisuutta hypoksian ja immuuniympäristön mittarina eturauhassyövässä. 2. Tutkimus selvittää miten lähtötason hypoksia ja immuunisoluinfilitraatio korreloivat eturauhassyövän metastaasien sijaintiin, määrään ja kokoon, PSA-tasoon, Gleason pisteisiin sekä kastroatioresistenssin kehittymisen nopeuteen. 3. Katsotaan tapahtuuko tuumorin hypoksiassa tai immuunisoluinfilitraatiossa muutosta 6kk syöpähoidon jälkeen. 4. Edelleen selvitetään ennustaako lähtötaso tai muutos hoitojen seurauksena hoitoresistenssin kehittymistä. 5. Myöhemmin ESTO2-tutkimuksen sokkoutuksen purkamisen jälkeen verrataan atorvastatiinin vaikutusta hypoksiaan ja immuunisoluinfilitraatioon lumelääkkeeseen verrattuna.

Kyseessä on pilottitutkimus. Vielä ei ole käsitystä hypoksian ja immuunisoluinfilitraation merkityksestä eturauhassyövässä. Ensimmäistä kertaa saadaan tietoa kyseisestä potilasryhmästä. Tämän perusteella voidaan arvioida isompaa osastokokoa tulevaisuudessa, jos käytetyt PET merkkiaineet osoittautuvat lupaaviksi.

## **5. AIKATAULUT**

Tutkimukselle haetaan tutkimusluvut 2023 alkuvuoden aikana. Tavoitteena on rekrytoida potilaat 2023 loppukevään ja syksyn aikana. Analyysit PET kuvausten luotettavuudesta hypoksian ja immuunisoluinfiltraation arvioinnissa tehdään, kun rekrytointitavoite on saavutettu ja seurantakuvaukset saatu kaikille tehtyä. Analyysi eturauhassyövän hoidon myötä tulleiden muutosten ennusteellisesta merkityksestä kastroatioresistenssin kehittymisen nopeuden suhteen tehdään, kun kaikkia tutkimushenkilöitä on seurattu vähintään kolme vuotta. Analyysi atorvastatiinin käytön vaikutuksesta hypoksiaan ja immuunisoluinfiltraatioon tehdään, kun ESTO2 tutkimuksen rekrytointi on saatu valmiiksi ja tutkimuksen sokkoutus purettu.

## **6. EETTISET NÄKÖKOHDAT**

Tutkimukseen osallistumisesta potilaille aiheutuu neljän PET-kuvantamistutkimuksen verran ylimääräistä säteilyä. Säteilyn kokonaisannos on noin 32 mSv, joka on suhteellisen pieni ja hyväksyttävä määrä. Suomalaisten keskimääräinen efektiivinen säteilyannos on 5.9 mSV vuodessa. Kuvantamisen lisäksi potilaille ei aiheudu muita haittoja. Tutkimus ei vaikuta potilaiden normaaliin syövän hoitoon, joka tapahtuu hoitavan lääkärin harkinnan mukaisesti paikallista hoitostandardia noudattaen.

## 7. LÄHTEET

1. Eturauhanen [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: [https://syoparekisteri.fi/assets/themes/ssy3/factsheets/syopien-tietolaatikot/35fi\\_Eturauhanen.html#sy%C3%B6p%C3%A4tilastot](https://syoparekisteri.fi/assets/themes/ssy3/factsheets/syopien-tietolaatikot/35fi_Eturauhanen.html#sy%C3%B6p%C3%A4tilastot)
2. Eturauhassyöpä - Kaikki syövästä [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/eturauhassyopa/>
3. Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2023.
4. Eturauhassyöpä: Lääkärin käsikirja.
5. Prostate Cancer - DIAGNOSTIC EVALUATION - Uroweb [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>
6. Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, Samaratunga H, Yaxley WJ, Coughlin G, et al. Risk of metastatic disease on 68 gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 20];124(3):401–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141284/>
7. Eturauhassyövän ennusteeseen vaikuttavat tekijät | Syöpätalo | Terveyskylä.fi [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://www.terveyskyla.fi/syopatalo/syopataudit/eturauhassyopa/eturauhassyovan-ennusteeseen-vaikuttavat-tekijat>
8. Prostate Cancer: Stages and Grades | Cancer.Net [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/stages-and-grades#gleason-score>
9. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev*. 2021 May 25;42(3):354–73.
10. Zhang H, Zhou Y, Xing Z, Sah RK, Hu J, Hu H. Androgen Metabolism and Response in Prostate Cancer Anti-Androgen Therapy Resistance. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 4;23(21).
11. Yehya A, Ghamlouche F, Zahwe A, Zeid Y, Wakimian K, Mukherji D, et al. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer: an update on the status quo. *Cancer Drug Resist*. 2022;5(3):667–90.
12. Ackerman D, Simon MC. Hypoxia, lipids, and cancer: Surviving the harsh tumor microenvironment. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2023 Dec 20];24(8):472–8. Available from: <http://www.cell.com/article/S0962892414000877/fulltext>
13. Škara L, Huđek Turković A, Pezelj I, Vrtarić A, Sinčić N, Krušlin B, et al. Prostate Cancer—Focus on Cholesterol. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Dec 20];13(18). Available from: [/pmc/articles/PMC8469848/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3469848/)
14. Siltari A, Syväälä H, Lou YR, Gao Y, Murtola TJ. Role of Lipids and Lipid Metabolism in Prostate Cancer Progression and the Tumor’s Immune Environment. *Cancers* 2022, Vol 14,



Page 4293 [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Dec 20];14(17):4293. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/17/4293/htm>

15. Murtola TJ, Siltari A. Statins for Prostate Cancer: When and How Much? *Clin Cancer Res*. 2021 Sep 15;27(18):4947–9.
16. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2023 Dec 20];125(23):5591–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1242/jcs.116392>
17. Harris B, Saleem S, Cook N, Searle E. Targeting hypoxia in solid and haematological malignancies. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 20];41(1):1–16. Available from: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-022-02522-y>
18. Lee CL, Lee M, Lee JY, Hong SH, Yang SW, Min JH, et al. Transcriptomic Profiling Analysis of Castration-Resistant Prostate Cancer Cell Lines Treated with Chronic Intermittent Hypoxia. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Dec 20];14(16):3959. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/16/3959/htm>
19. Qin L, Chung YM, Berk M, Naelitz B, Zhu Z, Klein E, et al. Hypoxia-Reoxygenation Couples 3bHSD1 Enzyme and Cofactor Upregulation to Facilitate Androgen Biosynthesis and Hormone Therapy Resistance in Prostate Cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Dec 20];82(13):2417–30. Available from: <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-4256>
20. Siltari A, Syväälä H, Lou YR, Gao Y, Murtola TJ. Role of Lipids and Lipid Metabolism in Prostate Cancer Progression and the Tumor's Immune Environment. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 1;14(17).
21. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiology*. 2004 Jan;15(1):93–9.
22. Maleki Vareki S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 27;6(1):157.
23. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15225>
24. Immuno-onkologia - hopealuoteja vai joukkotuhoaseita? [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://www.duodecimlehti.fi/duo13089>
25. Isaacsson Velho P, Antonarakis ES. PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors in Advanced Prostate Cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 May 4 [cited 2023 Dec 20];11(5):475. Available from: [/pmc/articles/PMC6317331/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/317331/)
26. Siltari A, Riikonen J, Koskimäki J, Pakarainen T, Ettala O, Boström P, et al. Randomised double-blind phase 3 clinical study testing impact of atorvastatin on prostate cancer progression after initiation of androgen deprivation therapy: study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Feb 15];12(4):e050264. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/4/e050264>