



UNIVERSITY
OF TAMPERE

This document has been downloaded from
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere

 *Publisher's version*

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201505051390>

Author(s): Kellokumpu-Lehtinen, Pirkko; Tammela, Teuvo
Title: Uusilla lääkkeillä parempaa hoitoa eturauhassyöpään
Year: 2013
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 129 : 9
Pages: 923-930
ISSN: 0012-7183
Discipline: Cancers
School /Other Unit: School of Medicine
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201505051390
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo10956.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Uusilla lääkkeillä parempaa hoitoa eturauhassyöpään

Viime vuosina eturauhassyövän hoitoon on tullut useita tehokkaita lääkkeitä, joita käytetään kastroatioresistenssin kehittyttyä ja joiden hyödyntämistä tutkitaan syövän aiemmassakin hoitovaiheessa. Uusia hormonaalisesti vaikuttavia lääkkeitä ovat muun muassa GnRH-antagonisti degareliksi, toisen polven antiandrogeeni entsalutamidi (MDV3100) ja CYP17:n estäjä abirateroni. Solunsalpaajien osalta dosetakselista on tullut uusi johdos kabatsitakseli. Luustoetäpesäkkeiden aiheuttamien komplikaatioiden ehkäisynä denosumabi ja luustopesäkkeiden hoitona ²²³radiumkloridi ovat osoittaneet tehonsa satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Uusien lääkkeiden optimaalinen antojärjestys ja niiden yhdisteleminen ovat vilkkaan tutkimuksen kohteena.

Eturauhasen syöpä on yleisin syöpä Suomessa. Joka kymmenes mies sairastuu siihen. Vuonna 2010 todettiin 4712 uutta tapausta ja ikävakioitu ilmaantuvuus oli 89/100 000. Ikä on eturauhassyövän tärkein yksittäinen riskitekijä, ja keskimääräinen sairastumisikä on 70 vuotta. Potilaiden viisivuotiselossaolo-osuus on vuosien myötä kasvanut niin, että vuonna 2009 se oli jo 93 % (www.cancerregistry.fi). Paikallisesti levinneen ja erityisesti metastasoituneen eturauhassyövän ennuste on kuitenkin edelleen huono ja sen hoito vaativaa.

Metastasoituneen eturauhassyövän hoidon kulmakivi on ollut vuosikymmeniä androgeeni-vaikutuksen esto. Kastroatioresistentin taudin hoitovaihtoehtona on 2000-luvulla ollut dosetakseli (EAU 2012, NCCN 2012). Palliatiivisella sädehoidolla on edelleen keskeinen osuus kivun ja luustoetäpesäkkeiden aiheut-

tamien komplikaatioiden hoidossa (Culleton ym. 2011). Myös muut tukihoidot ovat tarpeellisia taudin edetessä (EAU 2012, NCCN 2012). Iäkkäiden potilaiden hoidossa tulee ottaa huomioon erityisesti muut sairaudet ja potilaan yleistila (Droz ym. 2010). Kun elinaika pitenee ja miesten kunto säilyy hyvänä, syövän hoidon tulee olla aktiivista. Uudet lääkehoidot tarjoavat eturauhassyöpöpotilaille aiempaa enemmän tehokkaita hoitovaihtoehtoja entistä vähemmin haitoin.

Levinneen eturauhassyövän lääkehoidot

Androgeeneilla on keskeinen merkitys eturauhassyövän synnyssä ja etenemisessä (Damber ja Aus 2008). Mieshormonista 5-alfareduktaasin katalysoimana muodostuva dihydrotestosteroni on tärkein eturauhasen androgeeni. Niinpä eturauhassyövän hormonaalisen hoidon peruseriaate on androgeeni-vaikutuksen esto syöpäsoluissa. Eturauhassyövän alkuvaiheessa lähes kaikki kasvainsolut ovat riippuvaisia testosteronista. Kasvainkudoksessa käynnistyy ohjelmoitunut solukuolema, kun solunsisäinen dihydrotestosteronipitoisuus pienenee vähintään 80 %. Hormonihoito tehoaa eturauhassyövässä varsin hyvin, sillä vain 6 % potilaista jää ilman vastetta (PSA-arvo pienentyy vähemmän kuin 50 %) (PalMBERG ym. 1999). Kaikki hormonihoitoon muodot aiheuttavat haittavaikutuksia. Eturauhassyövän hormonihoitoon oikeasta käytöstä ja ajoituksesta ei vallitse yksimielisyyttä. Androgeeni-deprivaatio voidaan toteuttaa poistamalla kiveskudos kirurgisesti tai käyttämällä estrogeeniagonisteja, gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonisteja, GnRH-antagonisteja tai androgeeni-antagonisteja (Damber ja Aus 2008, Tammela 2012).

YDINASIAT

- » Kastratioresistentissä eturauhassyövässä androgeenireseptorisignalointireitin aktiivisuus säilyy usein.
- » Uusilla lääkkeillä pidennetään elossaoloaikaa ja vähennetään haittavaikutuksia.
- » Levinneeseen eturauhassyöpään on tarjolla useita lääkehoitomahdollisuuksia.

Kivesten poisto on hyvä hoito erityisesti iäkkäille, jos halutaan välttää toistuvat pistokset ja tablettien käyttö. Se on myös kustannuksiltaan edullinen tapa aiheuttaa androgeeni-deprivaatio.

GnRH-agonistit lopettavat aivolisäkkeen GnRH-reseptorien toiminnan, mikä johtaa luteinisoivan hormonin (LH) erityksen ja kivesten mieshormonituotannon loppumiseen. Ne lisäävät 1–2 viikon ajan LH:n tuotantoa ja siten myös seerumin testosteronin määrää. Tämän vuoksi erityisesti potilaiden, joilla on runsaasti luustoetäpesäkkeitä, tulisi käyttää antiandrogeenihoitoa GnRH-agonistien kanssa hoidon alkuvaiheessa 2–3 viikon ajan (Tammela ja Kellokumpu-Lehtinen 2004). GnRH-agonistit ovat eturauhassyövän hoidossa yhtä tehokkaita kuin kirurginen kastratio. GnRH-agonisteista gosereliini, leuproreliini ja busereliini ruiskutetaan ihon alle ja triptoreliini lihakseen yhden, kolmen tai kuuden kuukauden välein. Uusin vaihtoehto on ihon alle paikallispuudutuksessa asetettava histreliini-implantti, jonka vaikutus kestää 12 kuukautta.

GnRH-antagonistihoido saa aikaan hyvin voimakkaan ja nopean seerumin testosteronipitoisuuden pienenemisen, joka on verrattavissa kirurgiseen kastratioon. GnRH-agonistihoidon aloitukseen liittyvältä testosteroniryöpsähdykseltä vältytään, ja mieshormonipitoisuuden nopea ja voimakas pieneneminen voi myös sinänsä vaikuttaa hoitotuloksiin. Toistaiseksi käytössä on vain degareliksi, joka annetaan ruiskeena ihon alle kerran kuukau-

dessä, mutta lähivuosina tulee käyttöön myös kolmen kuukauden välein annettava lääke (Klotz ym. 2008). GnRH-antagonisti soveltuu hyvin hormonihoidon aloitukseen ja todennäköisesti myös jaksoittaiseen androgeenideprivaatioon.

Androgeenisalpaus. Kastratio lopettaa kivesten testosteronituotannon, mutta androgeeneja erittyy myös lisämunuaisista. Vaikka dehydroepiandrosteroni (DHEA) ja sen sulfidi (DHEAS) ovat varsin inaktiivisia, ne metaboloituvat perifeerisessä kudoksessa testosteroniksi. Sen vuoksi kirurgiseen tai lääkkeelliseen kastratioon on liitetty antiandrogeeni, joka estää lisämunuaisperäisten androgeenien sitoutumista reseptoreihinsa. Vaikka tällaista maksimaalista androgeeniblokadia (MAB) on tutkittu runsaasti, vakuuttavaa näyttöä sen tuomasta lisätehosta ei ole saatu, vaan itse asiassa vain haittavaikutusten määrä on lisääntynyt (Eisenberg ym. 1998, Tammela 2012).

Estrogeeneista parenteraalisesti annettavaa polyestradiolifosfaattia (PEP) on tutkittu laajasti sekä FinnProstata-ryhmän että Scandinavian Prostate Cancer Groupin toimesta. Tulokset osoittavat, että syövän suhteen PEP on yhtä tehokas kuin kastratio tai MAB. Suomessa ei kuitenkaan ole nykyään saatavilla estrogeeniagonistia eturauhassyövän hoitoon (Mikkola ym. 1998, Hedlund ym. 2002).

Antiandrogeenit. Niin steroidaalisia kuin ei-steroidaalisia eli puhtaita antiandrogeeneja voidaan käyttää monoterapiana tai liitännäishoitona radikaalisen prostatektomian, sädehoidon tai kastration yhteydessä (EAU 2012, NCCN 2012). Lääkitys ei-steroidaalisilla antiandrogeeneilla on ainoa tapa välttää kastratio eturauhassyövän endokriinisessa hoidossa. Bikalutamidi ja flutamidi estävät kilpailevasti androgeenien sitoutumista androgeenireseptoriin. Bikalutamidia voidaan käyttää myös monoterapiana, sillä sen on osoitettu olevan 150 mg:n vuorokausiannoksella yhtä tehokas kuin MAB tai pelkkä kastratio potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä (Tyrrell ym. 1998). Bikalutamidia ei suositella käytettäväksi paikallisen eturauhassyövän hoidossa, kuten ei mitään muutakaan hormonihoidoa (Wirth ym. 2008).

Kaikilla eturauhassyövän hormonihoidoilla on haittavaikutuksia. Kastratio-oireyhtymään voi kuulua libidon ja erektiokyvyn menetys, kuumat aallot, anemia, lihasvoiman heikentyminen, metabolinen oireyhtymä, fyysisen aktiivisuuden ja yleisen elinvoimaisuuden väheneminen, mielialan muutokset ja masennus (Taylor ym. 2009). Näiden lisäksi kastratio aiheuttaa osalle miehistä osteoporoosia, jonka estämiseksi ja hoitamiseksi on mahdollista käyttää bisfosfonaatti- tai denosumabilääkitystä. Ensisijainen luuston kuntoa ylläpitävä hoito on kuitenkin liikunta sekä kalsiumin ja D-vitamiinin riittävän saannin turvaaminen.

Suotuisan hormonihoitovasteen jälkeen levinnyt eturauhassyöpä etenee yleensä aina ennemmin tai myöhemmin (Antonarakis ja Eisenberger 2011). Eturauhassyöpä määritellään kastratioresistentiksi, kun sairaus etenee, vaikka seerumin testosteronipitoisuus on kastratiotasolla. Tällöin hoidon ensisijainen tavoite on oireiden lievittäminen. Suurin osa potilaista hyötyy palliatiivisesta säde- ja nykyisin myös lääkehoidosta.

Uusimpien tutkimusten mukaan kastratioresistenssistä huolimatta eturauhassyöpä ei välttämättä muutu hormonihoidosta riippumattomaksi eli hormonirefraktorisiksi, vaan androgeenireseptorisignaalintireitin aktivointi saattaa voimistua uudelleen (Mostaghel ja Nelson 2008). Mekanismina voi olla esimerkiksi kasvaimen oma androgeenituotanto (Mostaghel ja Nelson 2008) tai androgeenireseptorigeenin monistuman ja sen myötä lisääntyneiden androgeenireseptorien kautta kehittyvä suurentunut herkkyys pienille testosteronipitoisuuksille (Visakorpi ym. 1995, Urbanucci ym. 2012). Tämän pohjalta on kehitetty uusia androgeenisynteesiin ja androgeenisignaalintireittiin vaikuttavia lääkkeitä, jotka ovat osoittautuneet tutkimuksissa lupaaviksi.

Parhaillaan kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa on superantiandrogeneja, joita nimitetään toisen polven antiandrogeneiksi. Ne estävät androgeenisignaalintireitin toimintaa entistä tehokkaammin. Niiltä puuttuu myös agonistinen vaikutus, joka on vanhojen antiandrogenien haitallinen ominaisuus. Näin ollen on todennäköistä, että toisen pol-

ven antiandrogenit eivät missään vaiheessa ala stimuloida syöpäkudoksen kasvua, kuten nyt käytössä olevat ei-steroidaaliset antiandrogeneit. Entsalutamidi on pisimmälle tutkittu toisen polven antiandrogeni, joka estää androgeenireseptorisignaalintia useassa kohdassa. Se muun muassa estää androgeenireseptorin (AR) siirtymistä solutumaan, sen sitoutumista DNA:han ja koaktivaattoreiden houkuttelua paikalle. Lisäksi entsalutamidilla on suuri sitoutumisaffiniteetti AR:ään ja siltä puuttuu täysin androgeeniagonistinen vaikutus (Scher ym. 2010). Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa hoidettiin 1 199 kastratioresistenttiä metastasoitunutta eturauhassyöpää sairastavaa miestä entsalutamidilla tai lumelääkeellä. Välianalyysi tehtiin, kun 520 potilasta oli kuollut, minkä jälkeen tutkimus keskeytettiin. Kokonaiselinajan mediaani oli 18,4 kuukautta entsalutamidirymässä ja 13,6 kuukautta verrokeilla. Vastaava ero todettiin myös toissijaisissa muuttujissa (PSA-vaste, PSA-progression kulunut aika, kuvantamislöydösvaste, elämänlaatu ja ensimmäiseen luustotapahtumaan kulunut aika). Välianalyysin aikaan entsalutamidilla hoidettujen kuolemanriski oli vähentynyt 37 % verrattuna lumeryhmäläisiin. Väsymystä, ripulia ja kuumia aaltoja esiintyi entsalutamidirymässä verrokkiryhmää useammin. Kouristuskohtauksia esiintyi 0,6 %:lla entsalutamidia saaneista (Scher ym. 2012). Entsalutamidia voidaan Suomessakin käyttää erityisluvallisenä potilailla, jotka ovat saaneet solunsalpaajahoidon.

Koska sukupuolirauhasten ulkopuolisella androgeenisynteesillä sekä lisämunuaisessa että itse syöpäkudoksessa on tärkeä merkitys kastratioresistenssin synnyssä, on kehitetty lääkkeitä estämään tätä sytokromi P450-järjestelmän CYP17-entsyymin säätelemää synteesiä. Samalla mineralokortikoidien synteesi lisääntyy. Tämä aiheuttaa hypokalemiaa, nesteretentiota ja verenpaineen nousua, mikä on estettävissä pienellä annoksella glukokortikoidia. CYP17:n estäjästä pisimmällä on abirateroni, jonka on osoitettu kolmannen vaiheen tutkimuksessa pidentävän merkittävästi kastratioresistenttiä metastasoitunutta eturau-

TAULUKKO. Suurimmat liitännäissolunsalpaajatutkimukset keskisuuren tai suuren uusiutumisriskin eturauhassyöpöpotilailla, jotka on hoidettu prostatektomialla tai radikaalisädehoidolla (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2012).

Tutkimus	Hoidot	Potilaita	Nykytilanne
SPCG-12, AdPro	Prostatektomia + dosetakseli Prostatektomia + seuranta	457	Potilaskertymä täynnä
SPCG-13, AdRad	AD + RT + AD + dosetakseli AD + RT	378	Potilaskertymä täynnä
GETUG-12	Dosetakseli + estramustiini + AD + LT + AD LT + AD	413	Potilaskertymä täynnä
VA coop study 533	Prostatektomia + dosetakseli Prostatektomia + seuranta	268	Avoinna
RTOG0521	AD + RT + dosetakseli + AD AD + RT + AD	600	Potilaskertymä täynnä

AD = androgeenideprivaatio, LT = local treatment eli paikallishoito (prostatektomia tai sädehoito), RT = radikaali sädehoito

hassyöpää sairastavien, jo dosetakselihoidon saaneiden potilaiden elinaikaa (de Bono ym. 2011). Tässä 1 195 potilaan tutkimuksessa abirateroni-prednisoloniryhmän kokonaiselossaoloaika oli noin neljä kuukautta pidempi kuin lume-prednisoloniryhmässä (14,8 vs 10,9 kuukautta). Abirateronia saaneiden tulos oli parempi myös toissijaisten muuttujien osalta (aika PSA-progessioon, PSA-vaste ja etenevämyysaika). Kuolemanriski väheni 35,4 % abirateroni-prednisoloniryhmässä verrattuna lumelääkkeellä ja prednisolonilla hoidettuihin. Abirateroni on tullut 1.9.2012 alkaen rajoitetun peruskorvauksen piiriin. Viimeisimpien, ASCO:ssa 2012 julkistettujen tulosten mukaan abirateroni osoittautui tehokkaaksi myös ennen solunsalpaajahoidoa (Ryan ym. 2012). Muitakin entistä selektiivisemmin vaikuttavia CYP17:n estäjiä on kolmannen vaiheen tutkimuksissa (esim. orterenoli) (Yamaoka ym. 2012) myös Suomessa.

Solunsalpaajat

Tehokkaita solunsalpaajia (dosetakseli ja kabatsitakseli) on tullut 2000-luvulla myös eturauhassyövän hoitoon (Berthold ym 2008, de Bono ym. 2010, Sartor ym. 2011, Seruga ja Tannock 2011). Kahdessa suuressa vuonna 2004 julkaistussa tutkimuksessa (Tannock ym.,

Eisenberger ym.) mitoksantronin ja prednisolonin yhdistelmää verrattiin joko dosetakselin ja prednisolonin tai dosetakselin, prednisolonin ja estramustiinin yhdistelmään. Molemmissa tutkimuksissa kolmen viikon välein annettulla dosetakselilla saavutettiin vajaan kahden kuukauden etu elossaoloajassa verrattuna mitoksantroniin. Estramustiini lisäsi suolisto- ja kardiovaskulaarisia komplikaatioita, joten dosetakseli yksin käytettynä on ollut hoitovaihtoehtona kastroatioresistentissä eturauhassyövässä oireisilla hyväkuntoisilla potilailla (Horwich ym. 2010, EUA 2012, NCCN 2012).

Omassa monikansallisessa satunnaistetussa 348 potilaan tutkimuksessamme vertasimme dosetakselin antoa kahden viikon välein normaaliin antoon kolmen viikon välein. Tavoitteenamme on kehittää paremmin siedetty hoito iäkkäille kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastaville potilaille. Vaikka suunniteltu viikkoannos oli molemmissa ryhmissä sama, esiintyi kahden viikon antovälin ryhmässä vähemmän vakavaa neutropeniaa (36 % vs 53 %) ja siihen liittyvää kuumeilua (4 % vs 14 %). Koska hoito kahden viikon välein toteutettuna oli paremmin siedetty, saivat potilaat sitä pidempään, mikä todennäköisesti johti myös pidempään elossaoloaikaan tässä ryhmässä (19,5 vs 17,5 kuukautta) (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2012).

Uudempaa taksaanijohdosta kabatsitakse-
lia verrattiin mitoksantronin ja prednisolonin
yhdistelmään dosetakselihoidon jälkeen 755
potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa. Kes-
kimääräinen elossaoloaika oli 15,1 kuukautta
kabatsitakseliryhmässä ja 12,7 kuukautta mi-
toksantroniryhmässä. Tässä tutkimuksessa
esiintyi vaikeaa neutropeniaa enemmän kabatsi-
takselilla hoidetuilla (82 % vs 58 %), mutta
kuumeista neutropeniaa ilmeni vähän (8 % vs
1 %). Satunnaistetuissa kolmannen vaiheen
kliinisissä tutkimuksissa bevasitsumabin (an-
giogeneesin estäjä) tai kalsitriolin yhdistämi-
nen dosetakselihoitoon ei ole osoittautunut
paremmaksi vaihtoehdoksi kuin tavanomai-
nen dosetakseli-prednisolonihoito (Small ym.
2009, Kelly ym. 2011, Scher ym. 2011).

Luustoläkkeet ja sädehoito

Tsoledronihappoa, klodronaattia, pamidro-
naattia ja ibandronaattia on tutkittu aineistoisa,
joihin on kuulunut luustoetäpesäkkeistä
kärsiviä eturauhassyöpöpotilaita (Ernst ym.
2003, Heidenreich ym. 2003, Small ym. 2003,
Saad ym. 2004). Kaikissa näissä tutkimuksissa
potilaiden kipu helpotti jonkin verran. Tsoled-
ronihappoa saaneilla luustotapahtumien riski
oli 36 % pienempi kuin lumelääkettä saaneilla,
mutta elossaoloaikaan lääkkeellä ei tässä tut-
kimuksessa ollut vaikutusta (Saad ym. 2004).

Eturauhassyöpäsolut stimuloivat osteob-
lasteja tuottamaan RANK-ligandia, joka puo-
lestaan aktivoi osteoklasteja ja tämän myötä
luun resorptiota. Denosumabi on ihmisen
monoklonaalinen RANK-ligandin vasta-aine,
joka estää sen vaikutuksen. Denosumabin
on osoitettu vähentävän luustotapahtumia
tsoledronihappoa tehokkaammin potilailla,
joilla oli kastraatioresistentti luustoon metas-
tasoitunut eturauhassyöpä. Tutkimuksessa
satunnaistettiin kahteen ryhmään 1904 kasta-
raatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavaa
potilasta, joilla oli luustoetäpesäkkeitä. Toi-
sessa ryhmässä annettiin kaksoissokkoutetusti
120 mg denosumabia ihon alle ja lumelääkettä
suoneen ja toisessa 4 mg tsoledronihappoa
suoneen ja lumelääkettä ihon alle neljän vii-
kon välein. Ensimmäiseen luustotapahtumaan

kului denosumabiryhmässä keskimäärin 20,7
kuukautta ja tsoledronihapporyhmässä 17,1
kuukautta. Denosumabia saaneilla esiintyi
hypokalsemiaa merkitsevästi enemmän kuin
tsoledronihappoa saaneilla (13 % vs 6 %).
Leuan osteonekroosia esiintyi 2 %:lla denosu-
mabiryhmäläisistä ja prosentilla tsoledroni-
happoryhmään kuuluneista (Fizazi ym. 2011).
Denosumabin on osoitettu myös estävän luus-
tometastaasien kehittymistä potilailla, joilla
eturauhassyöpä on muuttunut kastraatioresis-
tentiksi mutta joilla ei vielä ole luustoetäpe-
säkkeitä (Smith ym. 2012).

Denosumabin etuina ovat anto ihon alle
ruiskeina ja munuaisvaikutusten puuttuminen.
Sekä denosumabi että bisfosfonaatit voivat ai-
heuttaa leuan osteonekroosia, minkä vuoksi
hampaiston on oltava kunnossa ennen hoitoa.
Lääkkeiden käyttöön liittyvän hypokalsemian
vaaran vuoksi riittävästä kalsiumin ja D-vita-
miinin saannista on huolehdittava.

Radioisotoopit vähentävät potilaiden kipua
ja saattavat myös lisätä solunsalpaajien tehoa.
Uusimpana radioisotooppina eturauhassyöpän
hoitoon on tulossa ²²³radiumkloridi (Alphara-
din), jota koskeva satunnaistettu tutkimus kes-
keytettiin ennenaikaisesti esiin tulleen elinai-
kahyödyn vuoksi (65 viikkoa ²²³radiumklori-
dia saaneilla verrattuna 46 viikkoon lumeryh-
mäläisillä) (Bourgeois ym. 2011, Parker ym.
2011). Lisäksi tuoreessa toisen vaiheen tutki-
muksessa kastraatioresistenttiä eturauhassyö-
pää sairastaneista ja kivuliaista luustoetäpesä-
kkeistä kärsineistä potilaista koostuvassa ryh-
mässä 71 %:lla todettiin suotuisa vaste kipuun
kahden viikon kuluttua hoidosta, kun käytet-
tiin suurinta testattua annosta (100 kBq/kg)
(Nilsson ym. 2012).

Rokotehoito

Rokotetutkimuksien tulokset ovat olleet etu-
rauhassyöpän hoidossa yleensä huonoja, mut-
ta 500 potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa
todettiin kokonaiselossaoloajan pidentyneen,
kun käytettiin sipuleuseeli T:tä (sipuleucel-
T), joka on autologinen antigeneen ilmentävä
solurokote (Kantoff ym. 2010). Elosaoloajan
mediaani oli 25,8 kuukautta rokoteryhmässä

ja 21,7 kuukautta verrokkiryhmässä. Haittavaikutuksina esiintyi vilunväristyksiä, kuumeilua ja päänsärkyä, yleensä ohimenevästi. Hoitomuoto on erittäin kallis, eikä se ole käytössä Suomessa.

Liitännäislääkehoidot eturauhassyövässä

Eturauhassyöpä jaetaan pienen, keskisuuren ja suuren uusiutumisen riskin tauteihin. Riski on pieni, jos kliininen levinneisyysluokka on T1–T2, Gleasonin luokituksen yhteispistemäärä alle 7 ja PSA-arvo alle 10 µg/l. Riski on suuri, jos kliininen levinneisyysluokka on T3–T4, Gleasonin luokituksen yhteispistemäärä yli 7 ja PSA-arvo yli 20 µg/l. Keskisuuren riskin tauti jää näiden väliin. Hormonihoidot ovat vakiinnuttaneet asemansa sädehoitoon yhdistettynä suuren uusiutumisen riskin eturauhassyövässä, ja niitä voidaan käyttää myös keskisuuren riskin taudissa (Horwich ym. 2010, Heidenreich ym. 2011, EUA 2012 ja NCCN 2012). Sen sijaan pienen riskin taudissa liitännäishoitoja ei tarvita. 2000-luvulla suuren mielenkiinnon kohteena on ollut liitännäisdosetakselihoito. Suurimmat sitä koskevat kliiniset etenevät satunnaistetut lääkehoitotutkimukset on esitetty **TAULUKOSSA**. Näiden tutkimusten tulokset tulevat näyttämään, voidaanko syövä uusiautumista estää liitännäissolunsalpaajahoidoilla, kuten rintasyövässä. Siinä liitännäissolunsalpaajahoidon perusteella ollut käytäntö jo varsin pitkään keskisuuren ja suuren uusiutumisen riskin taudissa.

Lopuksi

Suotuisan hormonihoidovasteen jälkeen levinnyt eturauhassyöpä etenee yleensä aina. Eturauhassyöpä on kastraatioresistentti, kun syöpä etenee, vaikka seerumin testosteronipitoisuus on kastraatiotasolla. Tällöin hoidon ensisijainen tavoite on oireiden lievittäminen. Uusimpien tutkimustulosten mukaan kastraatioresistenssistä huolimatta eturauhassyöpä ei kuitenkaan ole välttämättä muuttunut hormonihoitosta riippumattomaksi eli hormonirefraktorisiksi. Kastraatioresistenttiin eturauhassyöpään on tullut ja on tulossa uusia, entistä tehokkaampia hoitoja, joista erityisesti uusien endokriinisten lääkkeiden haittavaikutukset ovat vähäisiä. Tämä antaa toivoa kyseistä vaikeata sairautta poteville. Etenevät satunnaistetut liitännäislääkehoitotutkimukset tulevat selvittämään, kyetäänkö eturauhassyövän uusiutumisen riskiä pienentämään dosetakselihoitoilla. ■

PIRKKO KELLOKUMPU-LEHTINEN, säde- ja kasvainhoidon professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö
ja TAYS, syövänhoidon vastuualue

TEUVO TAMMELA, kirurgian professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö,
ja TAYS Kirurgian vastuualue

SIDONNAISUUDET

Pirkko Kellokumpu-Lehtinen: Apuraha (kliiniset lääketutkimukset, useat lääkeyhtiöt), luentopalkkio (GSK, Jansen-Cilag, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis)

Teuvo Tammela: Apuraha (Juselius-säätiö, Pirkanmaan Syöpäyhdistys, Suomen Akatemia, Syöpäjärjestöt), asiantuntijapalkkio (Amgen, GSK, Jansen-Cilag)

Summary

Novel drugs provide better therapy for prostate cancer

Several effective drugs have become available for prostate cancer therapy, which are being used after the development of castration resistance and studied already at an earlier stage of prostate cancer therapy. Novel hormonally acting drugs include degarelix, enzalutamide and abiraterone. Cytotoxic agents that have proven effective in studies include the docetaxel derivative cabazitaxel, denosumab in the prevention of complications caused by bone metastases, and radium-223 chloride as treatment for bone metastases. The optimal sequence of administration of the novel drugs as well as combining them are subject to intensive research.

KIRJALLISUUTTA

- Antonarakis ES, Eisenberger MA. Expanding treatment options for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:2055–8.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, ym. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
- Bourgeois DJ 3rd, Kraus S, Maalof BN, Sartor O. Radiation for bone metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;3:227–32.
- Culleton S, Kwok S, Hhow E. Radiotherapy for pain. *Clin Oncol* 2011;4:510–7.
- Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008;371:1710–21.
- de Bono JS, Oudard S, Ozgurgulu M, ym. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, ym. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1955–2005.
- Droz J-P, Balducci L, Bolla M, ym. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106:462–9.
- EAU. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer 2012. www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/
- Eisenberger MA, Blumstein BA, Crawford ED, ym. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036–42.
- Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, ym. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335–42.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, ym. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–22.
- Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, ym. SPCG-5 Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:405–13.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, ym. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
- Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostate Dis* 2002;5:231–5.
- Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V, on behalf of the ESMO guidelines working group. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:129–33.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, ym. Sipuleucil – T-immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Hjalmeriksson M, Thellenberg-Karlsson C, ym. Toxicity in patients receiving adjuvant docetaxel + hormonal treatment after radical radiotherapy for intermediate or high-risk prostate cancer: a preplanned safety report of the SPCG-13 trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:303–7.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Härmenberg U, Joensuu T, ym. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel as treatments for castration-resistant advanced prostate cancer: Final results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117–24.
- Kelly WK, Halabi S, Carducci MA, ym. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2010;28 Suppl:951s, abstr LBA4511.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, ym. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study on patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531–8.
- Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL, ym. Parenteral polyestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. *Finnprostate Group. Br J Urol* 1998;82:63–8.
- Mostaghel EA, Nelson PS. Intracrine androgen metabolism in prostate progression: mechanisms of action resistance and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:243–58.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, ym. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572–83.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer 2012. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, ym. A randomized, dose-response, multicentre phase II study of radium-233 chloride for palliation of painful bone metastase in patients with castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:678–86.
- Palmberg C, Koivisto P, Visakorpi T, Tammela TLJ. PSA decline is an independent prognostic marker in hormonally treated prostate cancer. *Eur Urol* 1999;36:191–6.
- Parker C, Heinrich D, O’Sullivan JM, ym. Overall survival benefit of radium-233 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA). *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 2
- Pertylak DP, Tangen CM, Hussain MH, ym. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, ym. Interim analysis results of COU-AA, a randomized, phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO 2012, proceedings LBA4518.*
- Saad F, Gleason DM, Murray R, ym. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879–82.
- Sartor O, Michels RM, Massard C, ym. Novel therapeutic strategies for metastatic prostate cancer in post-docetaxel setting. *Oncologist* 2011;16:1487–97.
- Scher HI, Beer CL, Higano CS, ym. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437–46.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, ym. Increase survival with enzalutamid in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
- Scher HI, Jia X, Chi K, ym. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2191–8.
- Seruga B, Tannock IF. Chemotherapy-based treatment for castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3686–94.

- Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277–84.
- Smith MR, Saad F, Coleman R, ym. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39–46.
- Tammela T. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012;360:59–67.
- Tammela T, Kellokumpu-Lehtinen P. Eturauhassyövän hormonihoito. *Suom Lääkäril* 2004;59:3145–50.
- Tannock IF, de Wit, Berry WR, ym. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
- Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 2009;115:2388–99.
- Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, ym. A randomised comparison of “Casodex” (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447–56.
- Urbanucci A, Sahu B, Seppälä J, ym. Overexpression of androgen receptor enhances the binding of the receptor to the chromatin in prostate cancer. *Oncogene* 2012;31:2154–63.
- Wirth MP, Hakenberg O, Froehner M. Adjuvant hormonal treatment – the bicalutamide early prostate cancer program. Adjuvant hormonal treatment – the bicalutamide early prostate cancer program. *Front Rad Ther Oncol* 2008; 41:39–48.
- Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, ym. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995;9:401–6.
- Yamaoka M, Hara T, Hitaka T, ym. Orteronel (TAK-700), a novel non-steroidal 17,20-lyase inhibitor: effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;129:115–28.