

RINTA- JA ETURAUHASSYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO: kokeellisesta kirurgiasta molekyylisen muokkaukseen

Vaikka syöpäsolut kasvavatkin elimistön normaalista säätelystä riippumatta, ne ovat alttiita hormonien ja muiden vaikuttaja-aineiden vaikutuksille. Tätä riippuvuutta voidaan hyödyntää syövän hoidossa monella tavalla, ja osaaminen tällä sektorilla lisääntyy jatkuvasti.

Vuonna 1895 skottikirurgi **Sir George Thomas Beatson** poisti 33-vuotiaalta naiselta munasarjat uusiutuneen rintasyövän hoitona. Rinta parani, kasvainkudos hävisi ja nainen eli vielä 46 kuukautta. Beatson pystyi toistamaan toimenpiteen vaikutuksen myös muilla rintasyöpäpotilailleen ja julkaisi havaintonsa vuonna 1896. Kyseessä oli hieno hormonaalisen hoidon vaste, vaikka varsinaisesti hormoneista alettiin puhua vasta 1900-luvun ensimmäisellä vuosikymmenellä.

Hormonaalista hoitoa voidaan parhaiten soveltaa syöpämuodoissa, jotka ovat syntyneet hormonisäätelyn alaiseen kudokseen. Tyypillisimpiä ovat rintasyöpä, eturauhassyöpä, kohdun runko-osan syöpä ja kilpirauhasen syöpä, joista kaksi ensiksi mainittua ovat Suomessa yleistymässä yleisimpiä syöpäsairauksia.

Lääkehoidot kehittyivät kirurgian rinnalle

Hormonilähteen poisto (kastaatio) tai tuhoaminen ionisoivan säteilyn avulla ovat edelleen maailmalla käytettyjä rinta- ja eturauhassyövän hoitomenetelmiä. Suomessa on käytännössä luovuttu munasarjojen toiminnan lopettamisesta säteilyllä, mutta kirurginen kastaatio saattaa edelleen tulla kyseeseen, vaikka senkin käyttö on vähentynyt.

Kastaation tilalle ovat tulleet synteettisten hormonien tapaan vaikuttavat lääkeaineet, GnRH- ja LHRH-analogit ja agonistit, joiden vaikutuksesta aivolisäkkeen gonadotropiinieritys loppuu. Tämä johtaa miehillä seerumin testosteronipitoisuuden ja naisilla seerumin estradiolipitoisuuden kastaatiota vastaavaan laskuun. Kirurgiseen kastaatioon verrattuna lääkehoidon etuna on



Uusimpana levinneen rintasyövän hoitovaihtoehtona on solun muiden signalointireittien esto yhdessä hormonihoidon kanssa.

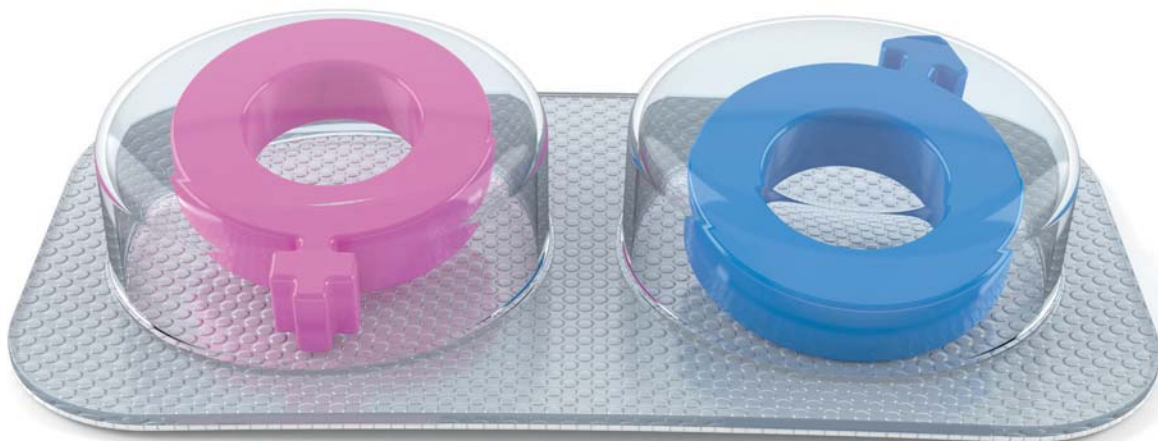
mahdollisuus lopettaa hoito, jolloin normaali hormoni-toiminta voi palautua. Tämä mahdollistaa kastration käytön rinta- ja eturauhassyövän määräaikaisena liitännäishoitona sekä hoidon keskeyttämisen tilanteessa, jossa kastration haittavaikutukset ovat sietämättömät.

Levinneen rintasyövän uudet hoidot hakevat vielä paikkaansa

Levinneessä rintasyövässä hormonaalinen hoito on aina ensisijainen valinta, jos kasvain ilmentää estrogeeni- tai progesteronireseptoreja, syöpä ei ole edennyt nopeasti ja potilaalla ei ole välittömästi henkeä uhkaavia etäpesäkkeitä. Valinta perustuu siihen, että hormonaalisessa hoidossa elämänlaatu on solunsalpaajahoitoon verrattuna huomattavasti parempi. Postmenopausaalisilla,

vaihdevuosi-ien ohittaneilla naisilla ensilinjan hoitona on ei-steroidaalinen aromataasin estäjä, anastrotsoli tai letrotsoli, joka estää tehokkaasti perifeerisen kudoksen estrogeenisynteesiä. Premenopausaalisilla naisilla ensilinjan hoitona on antiestrogeni tamoksifeeni, sillä aromataasin estäjän teho ei riitä munasarjojen toimissa normaalisti. Tamoksifeeni on ensilinjan vaihtoehto aromataasin estäjille tietyissä tilanteissa myös postmenopausaalisilla naisilla.

Muita vaihtoehtoisia hormonihoidoja ovat steroidaalinen aromataasin inaktivaattori eksemestaani, puhdas antiestrogeni fulvestrantti tai medroksiprogesteroni-asetaatti. Nuorilla naisilla voidaan hoitoon liittää myös kastratio, jolloin aromataasin estäjän käyttäminen tulee mahdolliseksi.



©ISTOCK/TALAJ

Vaste ensi linjan hormonihoidolle menetetään keskimäärin 1–1,5 vuoden kuluessa. Tällöin siirrytään toisen linjan hormonihoidon, ellei taudin eteneminen vaadi nopeaa hoitovastetta solunsalpaajahoidolla. Osa potilaista hyötyy vielä kolmannen, jopa neljännen linjan hormonihoidosta.

Uusimpana levinneen rintasyövän hoitovaihtoehtona on solun muiden signalointireittien esto yhdessä hormonihoidon kanssa. Tällaisia vaihtoehtoja ovat muun muassa mTOR-inhibiittori everolimuusin ja steroidaalisen aromataasin inaktivaattori eksemestaani yhdistelmä sekä CDK4/CDK6-inhibiittori palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmä. Kummallakin yhdistelmällä on tutkimuksissa osoitettu oleellisesti pidentynyt taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) mutta ei tilastollisesti merkitsevää vaikutusta elossaoloaikaan. Yhdistelmähoidot hakevat vielä paikkaansa kliinisessä käytössä.

Levinneen eturauhassyövän lääkehoitoa kehitetään aktiivisesti

Levinnyt eturauhassyöpä reagoi lähes poikkeuksetta kastraatioon. Se onkin yleinen ensilinjan hoito, jota jatketaan niin kauan kuin vastetta sille saadaan, keskimäärin 1,5–2 vuotta. Tämän jälkeen eturauhassyöpä muuttuu kastratiolle reagoimattomaksi (refraktaariksi), mutta sitä on edelleen mahdollista manipuloida hormonihoidoilla.

Vaikka seerumin androgeenipitoisuus olisi kastratitiasolla, refraktaari eturauhassyöpä jatkaa kasvuaan androgeenireseptorin signaalivälityksen kautta. Entsalutamidi on tehokas androgeenireseptorin signaalivälityksen estäjä, joka salpaa androgeenireseptorin signaa-

lireitin useasta kohdasta. Abirateroni puolestaan estää selektiivisesti erityisesti kiveksissä, lisämunuaisessa ja eturauhaskasvaimen kudoksessa ilmentyvää, androgeenibiosynteesille välttämätöntä CYP17-entsyymiä. Yhdessä kastration kanssa abirateroni laskee testosteronitasoa mittaamattomaksi. Kumpaankin lääkkeeseen liittyy varsin vähän haittavaikutuksia.

Uusia hormonivaikuttavia lääkkeitä kastratio-refraktaariin eturauhassyöpään on kehitteillä useita. CYP17A1-inhibiittoreista orteroneli (TAK-700), galeteroni (TOK-001), CFG920 ja VT-464 ovat kliinisen kehityksen vaiheissa I–III. Kotimainen ODM-201 on uusi androgeenireseptoriantagonisti, jolla ei ole agonistivaikutusta. Sen kehitys on vaiheessa III kuten saman lääkeryhmän ARN-509-aiho. Kummallekin on ominaista huomattava affiniteetti androgeenireseptoriin.

Myös eturauhassyövässä hormonivaikuttaisen ja solun muihin signalointireitteihin vaikuttavien lääkkeiden yhteiskäyttöä tutkitaan aktiivisesti. Tutkimuksia on meneillään kymmenittäin.

Hormonit syövän liitännäishoidossa

Lähes kaikille estrogeenireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastaville potilaille suositellaan vaihdevuosivaiheesta riippuen liitännäishoitona joko tamoksifeenia, aromataasin estäjää tai näiden sekventiaalista käyttöä. Tavallisesti hoito kestää viisi vuotta, mutta tietyissä korkean uusiutumisen tilanteissa kokonaishoitoaika voi olla jopa 10 vuotta. Alle 40-vuotiailla, hyvin korkean uusiutumisen potilailla liitännäishoitona voidaan liittää kemiallinen tai kirurginen kastratio.

Eturauhassyövän liitännäishoidoksi suositellaan kemiallista kastratiota kaikille korkean ja keskikorkean

Myös eturauhassyövässä hormonivaikutteisen ja solun muihin signalointireitteihin vaikuttavien lääkkeiden yhteiskäyttöä tutkitaan aktiivisesti. Tutkimuksia on meneillään kymmenittäin.

uusimisriskin potilaille, jotka pyritään parantamaan radikaalilla ulkoisella sädehoidolla. Kastratio aloitetaan 2–4 kuukautta ennen sädehoidon aloitusta. Keskipitkän riskin potilailla 6 kuukautta kestävä kastratio on riittävä, mutta korkean riskin tapauksissa kastratiota jatketaan vielä 24–36 kuukautta sädehoidon jälkeen. Liitännäishoito voidaan toteuttaa myös antiandrogeenilla tilanteissa, joissa potilas ei voi hyväksyä kastratiota väistämättä liittyvää impotenssia. Radikaalin eturauhasen poistoleikkauksen jälkeen hormonaalisesta liitännäishoidosta ei ole osoitettua hyötyä.

Syöpää estävien hormonihoitojen rooli on vielä epäselvä

Tyypin II 5-alfa-reduktaasin estäjä finasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi. Sen käyttöaihe on hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoito, mutta sitä on tutkittu myös eturauhassyövän ehkäisyssä. Vaikka eturauhassyöpää ilmeni finasteridiryhmässä noin kolmanneksen vähemmän kuin lumeri-ryhmässä, esiintyi hoitoryhmässä selvästi enemmän korkean riskin eturauhassyöpiä. Eturauhassyövän ehkäisyyn tarkoitettua lääkettä ei tällä hetkellä ole käytössä.

Rintasyövän estohoitoa on tutkittu useissa satunnaistetuissa tutkimuksissa naisilla, joilla on korkea riski sairastua rintasyöpään. Eniten on tutkittu tamoksifeenia, raloksifeenia ja aromataasin estäjistä eksemestaania ja anastrotsolia. Kaikki nämä vähintään puolittavat rintasyöpään sairastumisen riskin. Käyttöön liittyy kuitenkin hankalia haittavaikutuksia, jotka heikentävät elämänlaatua. Se lienee syytä siihen, että estohoidon käyttö on toistaiseksi jäänyt vähäiseksi.

Uusien lääkehoitojen hinnalla saadaan toivoa elinajan pitenemisestä

Rinta- ja eturauhassyövän hoito on reilussa sadassa vuodessa saanut kirurgisen kastraation rinnalle molekyyli-tason innovaatioita. Hormonihoito on potilaan elämänlaadun kannalta hyvää hoitoa, johon liittyy suhteellisen vähän haittavaikutuksia. Tablettimuotoisena tai pitkävaikutteisena injektiona hormonihoito on potilaan ja hoitoyksikön kannalta myös helppoa toteuttaa, ja paikkansa jo vakiinnuttaneet perinteiset lääkkeet ovat lisäksi edullisia.

Eturauhassyövän hoito uusilla innovaatiolla maksaa selvästi enemmän. Näille lääkkeille on kuitenkin selvä tarve tilanteessa, jossa kastratio on menettänyt hoitovaikutuksensa ja niiden hoidollinen arvo perustuu tutkimusnäyttöön kokonaisuudessaan pidennyksestä. Hormonihoitojen ja solun signalointireittejä manipuloivien lääkkeiden yhdistelmät odottavat vielä aikaansa. ■

Kirjallisuutta

Beatson GT. *On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a new Method of Treatment, with Illustrative Cases.* *Lancet* 1896; ii: 104.

Horwich A, ym. *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol* 2013; Suppl. 6: vi106–14.

Kataja V. *Hormonaalinen hoito.* Kirjassa: Joensuu H, ym., toim. *Syöpätaudit.* Helsinki: Duodecim 2013, s. 218–34.