

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

TUOMALA, MIIKKA: Eturauhassyöpä ja sen hoito – esimerkkinä fibroblastikasvutekijäreseptorien estäjät

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 53 sivua

Solubiologia ja anatomia

Syksy 2017

---

Eturauhassyöpä on ihon tyvisolusyövän jälkeen toiseksi yleisin miesten syöpä länsimaissa. Eturauhassyövän ennuste on suuressa osassa tapauksista hyvä, vaikka osa eturauhassyövistä on ennusteeltaan huonoja ja niille parantavaa hoitoa ei ole tarjolla.

Paikallisen eturauhassyövän ensisijainen hoito on eturauhasen kokonaispoisto, ulkoinen sädehoito tai aktiivinen seuranta. Paikallisessa suuren riskin eturauhassyövässä sekä paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä primaarihoitoon liitetään androgeenien vaikutusta estäviä hoitoja. Dosetakseli-solunsalpaaja oli ensimmäinen lääkeaine, jolla osoitettiin ennusteellista hyötyä metastasoituneessa, kastroatioresistentissä eturauhassyövässä. Tämän jälkeen ennustehyötyä on osoitettu myös abirateronilla, joka on CYP-17-estäjä, entsalutamidi-antiandrogeenilla, kabasitakseli-solunsalpaajalla, Sipuleucel-T-rokotteella sekä Radium-223-radiolääkkeellä. Hoitojen kehittymisestä huolimatta ennustetta parantavien, yksilöllisten lääkehoitojen tarve kastroatioresistentissä eturauhassyövässä on edelleen suuri.

Androgeenien on todettu edistävän eturauhassyövän kasvua primaarissa eturauhassyövässä. Noin puolessa primaareista eturauhassyövistä on todettu TMPRSS-ERG-fuusiogeneeni, joka voi olla merkittävä tekijä eturauhassyövän alkuvaiheen progressiossa. Edenneessä kastroatioresistentissä eturauhassyövässä androgeenisäätelyn säilyminen aktiivisena on keskeinen mekanismi syövän progressiossa. Myös lukuisten muiden säätelymekanismien, kuten fibroblastikasvutekijöiden (FGF) sekä niiden reseptorien (FGFR) on todettu aktivoituneen eturauhassyövässä.

Useiden FGF:ien sekä FGFR:ien ekspresion on todettu häiriintyneen eturauhassyöpäsoluissa. Eturauhassyövässä tunnetaan FGFR:ien osalta ainakin FGFR-geenien amplifikaatio, fuusiogeneeni, aktivoiva pistemutaatio sekä EMT-transitio. FGF:ien osalta on osoitettu, että ainakin FGF1, FGF2, FGF6, FGF8b, FGF13, FGF17, FGF19 ja FGF23 ovat osallisena eturauhassyövässä ja sen progressiossa.

Kasvava tieto FGF-säätelyn merkityksestä eturauhassyövässä on johtanut myös lisääntyneeseen kiinnostukseen fibroblastikasvutekijäreseptorien estäjiin (FGFR-estäjät) sekä muihin FGF-säätelyä estäviin lääkeaineisiin. FGFR-estäjiä on sekä laaja-alaisia että selektiivisiä pienimolekyylisiä tyrosiinikinaasin estäjiä. Laaja-alaisista FGFR-estäjistä nintedanibi on käytössä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lisäksi useita laaja-alaisia ja selektiivisiä estäjiä on parhaillaan kliinisissä lääketutkimuksissa monien eri kiinteiden kasvainten osalta.

Asiasanat: fibroblastikasvutekijäreseptori, fibroblastikasvutekijä, fibroblastikasvutekijäreseptorin estäjä, eturauhassyöpä