

Anssi Auvinen, Tuomas Mirtti, Teuvo Tammela, Kimmo Taari, Antti Rannikko ja ProScreen-tutkimusryhmä

Uusi eturauhassyövän seulontatutkimus pyrkii parantamaan hyötyjen ja haittojen suhdetta

Syöpäseulonnoilla pyritään laajan kohdeväestön testaamisella löytämään hoidettavissa olevia syöpätapauksia riittävän varhain kuolleisuuden vähentämiseksi. Syöpäseulonta on perusteltua, jos sen avulla voidaan vähentää kuolleisuutta kansanterveydellisesti merkittävään sairauteen ja jos seulonnan haitat ja kustannukset ovat kohtuulliset suhteessa hyötyihin (1).

Eturauhassyöpä on kiistatta merkittävä kansanterveydellinen ongelma. Se on Suomessa miesten yleisin syöpä ja toiseksi yleisin syöpäkuoleman aiheuttaja (2). Eurooppalainen satunnaistettu eturauhassyövän seulontatutkimus on osoittanut prostataspesifisen antigeenin (PSA) mittauksen perustuvan seulonnan pienentävän eturauhassyövän aiheuttamaa kuolleisuutta noin 20 %, mikä vastaa yhtä estettyä kuolemaa 781 kutsuttua miestä kohti 13 vuoden aikana (3). Vaikutus on siis vastaava tai hiukan suurempi kuin rintasyövän mammografiaseulonnassa (4,5). Kokonaiskuolleisuuden vähentämiseen yksikään väestöpohjainen syöpäseulonta ei ole pystynyt.

Toisin kuin rintasyövän, eturauhassyövän seulontaa ei kuitenkaan ole otettu laajamittaiseen käyttöön, sillä haittojen katsotaan olevan hyötyjä suuremmat (6). Tärkein haitta on todettujen eturauhassyöpien määrän huomattava lisääntyminen seulontahaarassa, jossa eturauhassyövän ilmaantuvuus oli 1,6-kertainen ja merkittävä osa ylimääräisistä syöivistä olisi luultavasti jäänyt toteamatta ilman seulontaa (3).

Hyvän ennusteen syövässä ilmaantuvuus oli kaksinkertainen, kun taas levinneen syövän riski oli seulontahaarassa lähes puolet pienempi. Hyväennusteisten syöpien aktiiviseuranta vaatii resursseja ja voi huonontaa potilaiden elämänlaatua. Niiden radikaali hoito taas aiheuttaisi merkittäviä haittoja, kuten erektiohäiriöitä, virtsanpidätyskyvyn ongelmia ja proktiittia (7).

Yhdysvalloissa tehdystä eturauhassyövän seulontatutkimuksessa (PLCO) ei havaittu eturauhassyöpäkuolleisuuden vähenemistä (8). Tuloksia jälkikäteen mallintanut analyysi osoit-

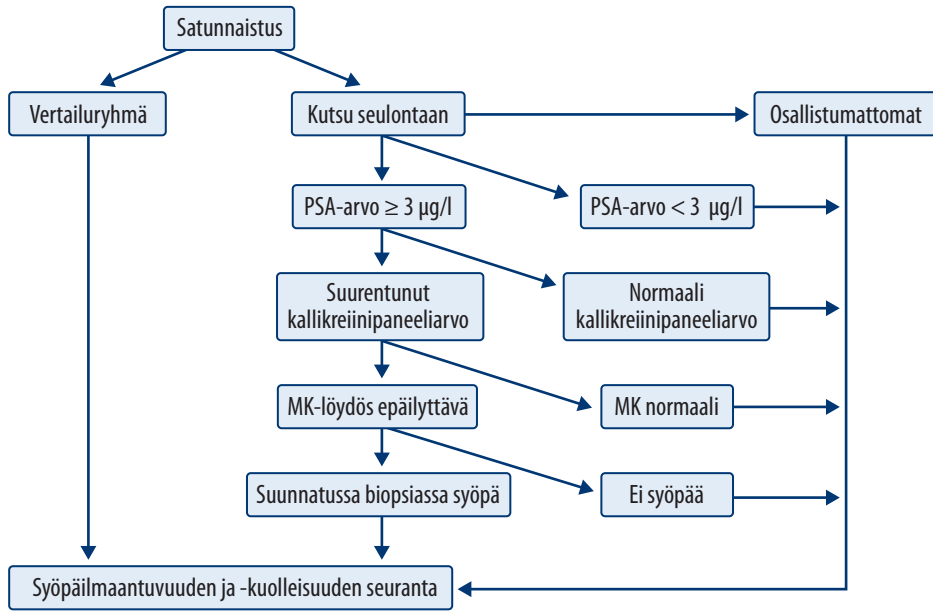
ti kuitenkin, että vähäisemmät PSA-määritykset vertailuryhmässä (kontaminaatio) ja seulontaposiitivisten miesten aktiivisempi lähettäminen diagnostisiin tutkimuksiin olisi vähentänyt kuol-

leisuutta PLCO:ssakin (9). Muut tutkimukset ovat pienempiä ja heikkotasoisempia (10).

Vaikka PSA-seulonnalla voidaan vähentää eturauhassyöpäkuolleisuutta, tulokset eivät haittojen takia riitä perustelemaan seulontojen tarjoamista väestölle. Jotta eturauhassyövän seulonta olisi hyödyllistä, pienen riskin syöpien toteamista pitäisi pystyä merkittävästi vähentämään.

Suomessa käynnistyy tänä vuonna uusi, laaja, väestöpohjainen ProScreen-seulontatutkimus, jonka tavoitteena on selvittää, voidaanko kolmiportaisella seulonta-algoritmillä saavuttaa pelkkään PSA-testiin perustuvan seulonnan hyödyt ja samalla välttää laajamittainen ylideagnostiikka (11). Suomen Akatemian ja Syöpäjärjestöjen tukeman satunnaistetun tut-

Seulonnan suurin haaste on turhien syöpädiagnoosien vähentäminen



KUVA. Eturauhassyövän satunnaistetun seulontatutkimuksen (ProScreen) kulku. MK = magneettikuvaus

kimuksen kohdeväestönä ovat 50–63-vuotiaat miehet. Neljännes Helsingin ja Tampereen noin 67 000:sta tämän ikäryhmän miehestä satunnaistetaan seulontaryhmään, loput vertailuryhmään. Seulontahaaran miehet kutsutaan ensin verinäytteeseen, josta määritetään PSA-pitoisuus (KUVA). Jos PSA-pitoisuus on 3 µg/l tai suurempi, analysoidaan samasta näytteestä myös kallikreiniipaneeli. Jos sekin viittaa suurentuneeseen eturauhassyöpäriskiin, mies ohjataan jatkotutkimuksiin urologian klinikkaan, jossa diagnostisten selvittelyjen osana tehdään eturauhasen magneettikuvaus.

Biopsiaan ohjataan vain ne, joilla kaikki kolme riskinarviointiin käytettävää menetelmää osoittavat kliinisesti merkityksellisen eturauhassyövän suurentunutta riskiä. Eturauhasbiopsioissa käytetään magneetti-kaikukuvausohjausta, ja näytteet otetaan kohdenetustasi vain epäilyttävältä alueelta. Lisäksi yli diagnostiikkaa pyritään välttämään määrittämällä seulontaväli PSA:n lähtöarvon mukaan. Seulontaväli on kuusi vuotta, jos PSA-arvo on alle 1,5 µg/l, neljä vuotta, jos arvo on 1,5–2,9 µg/l ja kaksi vuotta, kun arvo on vähintään 3 µg/l. Seulontaa on tarkoitus jatkaa ainakin kuuden vuoden ajan.

Aiemmin sekä kallikreiniipaneelin että magneettikuvauksen on osoitettu vähentävän huomattavasti pienen riskin syöpien toteamista mutta havaitsevan silti lähes kaikki aggressiiviset kasvaimet (12–14). Näitä menetelmiä ei silti ole aiemmin tutkittu yhdessä eikä liioin seulontatestinä, satunnaistetusta kokeesta puhumattakaan.

Tutkimuksen päätavoite on arvioida eturauhassyöpäkuolleisuutta. Koska eturauhassyöpä on hitaasti etenevä sairaus ja sen aiheuttamista kuolemista valtaosa tapahtuu vasta 70. ikävuoden jälkeen, pääanalyyisit tehdään 15 vuoden kuluttua seurannan alkamisesta, välianalyysi tosin jo kymmenen. Tutkimuksen tilastollinen voima riittää havaitsemaan 22 %:n tai suuremman vähenemisen (10). Jo huomattavasti tätä ennen voidaan arvioida seulontatestien osuvuutta ja sitä, kuinka hyvin eturauhassyövän yli diagnostiikkaa ja ylihoitoa on onnistuttu vähentämään.

Tutkimuksiin kerätään myös näytteitä uusien diagnostisten ja ennustavien testien kehittämiseksi hyödyntämällä genomiikkaa ja mikrobiomiikkaa sekä olfaktomiikkaa, joka tarkoittaa biologisesta materiaalista erittyvien molekyy-

lien tunnistamista hajuaistin tai keinotekkoisten, hajuaistia jäljittelevien, menetelmien (niin sanottu keinonenä, massaspektrometria) perusteella. Tutkimuksessa arvioidaan myös seulonnan elämänlaatuvaikutuksia ja kustannusvaikutavuutta.

Pitäisikö tutkimuksessa mitata kokonaiskuolleisuuttakin? Eturauhassyöpä aiheuttaa noin 3 % kaikista kuolemista seulontaikäryhmissä. Vaikka kaikki eturauhassyöpään liittyvät kuolemat pystyttäisiin estämään, ei edes kaksi kertaa suurempi aineisto riittäisi osoittamaan kokonaiskuolleisuuden vähenemistä.

Tutkimushanke toteutetaan normaalin kliinisen käytännön puitteissa eli seulontapositivisten miesten diagnostiset tutkimukset tehdään samalla tavalla kuin muutenkin syöpää epäiltäessä. Todettujen syöpien hoito noudattaa yleisiä hoitolinjauksia, muuten seulonnan vaikutusta ei voitaisikaan erottaa erilaisen hoidon vaikutuksesta. Tutkimuksessa seurataan myös diagnostiikan muutoksia ja sovelletaan uusien biologisten löydösten myötä mahdollisesti tarkentuvaa kliinisesti merkityksellisen

syövän määritelmää (15,16). Pragmaattinen toteutus myös varmistaa sen, että tulokset ovat suoraan yleistettävissä suomalaiseseen väestöön ja terveydenhoitoon.

Tutkimuksen suurin ongelma saattaa olla laajamittainen villi seulonta, joka voi pienentää eroja seulonta- ja vertailuhaarojen välillä. Aiemmassa eurooppalaisessa seulontatutkimuksessa havaittu kuolleisuuden pienempi väheneminen Suomessa kuin Ruotsissa ja Hollannissa luultavasti liittyy ainakin osin tähän, vaikka myös maiden väliset erot seulontakierrosten määrässä ja seulonnan kestossa voivat selittää asiaa (3). Myös ProScreen-tutkimuksen onnistumisen kannalta on oleellista välttää oireettomien miesten rutiinimaista PSA-seulontaa perusterveydenhuollossa ja yksityispuolella. Miehillä on kuitenkin oikeus PSA-testaukseen huolellisen keskustelun ja yksilöllisen harkinnan jälkeen. ■

* * *

Kiitämme Suomen Akatemiaa (hankenro 311336), Syöpäjärjestöjä ja Pirkanmaan Syöpäyhdistystä taloudellisesta tuesta tutkimushankkeelle.



ANSSI AUVINEN, LT, epidemiologian professori
Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, terveystieteet

TUOMAS MIRTTI, LT, dosentti, erikoislääkäri
HUSLAB, Meilahden patologian laboratoriot
Helsingin yliopisto, Medicum ja Suomen molekyyli lääketieteen instituutti

TEUVO TAMMELA, LKT, kirurgian professori
Tampereen yliopisto, Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
urologian ylilääkäri, vastualuejohtaja
Kirurgian vastualue, TAYS

KIMMO TAARI, LT, urologian dosentti, osastonylilääkäri
HUS Vatsakeskus, urologian linja

ANTTI RANNIKKO, LT, urologian apulaisprofessori
Helsingin yliopisto, Clinicum
HUS Vatsakeskus, urologian linja

ProScreen-tutkimusryhmän jäsenet: Anu Kenttämies (HUS), Tuomas Kilpeläinen (Helsingin yliopisto/HUS), Paula Kujala (Fimlab), Terho Lehtimäki (Tampereen yliopisto/Fimlab), Hans Lilja (MSKCC/Lund), Mika Matikainen (HUS), Niku Oksala (Tampereen yliopisto/TAYS), Kim Pettersson (Turun yliopisto), Johanna Ronkainen (TAYS), Irina Rinta-Kiikka (TAYS), Henriikki Santti (HUS) ja Teemu Tolonen (Fimlab)

SIDONNAISUUDET

Anssi Auvinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Epid Research, MSD), tutkimusrahoitus (Mobile Manufacturers' Forum)

Tuomas Mirtti: Ei sidonnaisuuksia

Teuvo Tammela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer AG, Janssen), tutkimuspalkkio (Astellas, Pfizer, Orion Pharma, Bayer AG, Lidds AB), apuraha (Suomen Syöpäsäätiö, Pirkanmaan Syöpäyhdistys, Suomen Akatemia, Sigrid Juséliuksen Säätiö ja kilpailuttava VTR), sopimuksilla toteutettu kliinisiä lääketutkimuksia (Amgen, Astellas, Janssen-Cilag, Bayer, Orion, Lidds Ab, Camurus Ab, Ferring, Aragon)

Kimmo Taari: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas), muut sidonnaisuudet (tutkimuspalkkio: Aragon, Astellas, Medivation, Orion, Pfizer)

Antti Rannikko: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Duodecim, Orion, Netmedi Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Ferring, Sanofi, Orion), muut sidonnaisuudet (tutkimuspalkkio: Astellas, Medivation, Orion)