

Eturauhassyövän seulonnan arviointia

Kansallisen syöpäseulontojen ohjausryhmän nimeämän asiantuntijaryhmän raportti

TYÖRYHMÄ

Anssi Auvinen (epidemiologian professori, Tampereen yliopisto, työryhmän pj.), Peter Boström (urologian professori, Turun yliopisto, TYKS), Anu Kenttämies (erikoislääkäri, HUS diagnostiikkakeskus, radiologia), Pekka Mäntyselkä (yleislääketieteen professori, Itä-Suomen yliopisto), Pekka Taimen (patologian professori, Turun yliopisto ja TYKS), Kari A. O. Tikkinen (urologian professori, Helsingin yliopisto, Eksote ja HUS), ja Tapio Utriainen (onkologian erikoislääkäri, HUS syöpäkeskus).

Eturauhassyövän seulonnan arviointia varten perustettiin kansallisen syöpäseulontojen ohjausryhmän toimeksiannosta asiantuntijaryhmä. Asiantuntijaryhmän puheenjohtajaksi pyydettiin epidemiologian professori Anssi Auvinen ja hän kokosi ryhmän jäseniksi urologian, patologian, radiologian, onkologian ja yleislääketieteen kokeneita asiantuntijoita. Työryhmä kokoontui viisi kertaa ja alla esitetään yhteenveto keskeisistä näkökohdista painottaen syöpäseulontojen arviointia varten kehittämiä WHO:n ns. Wilsonin ja Jungnerin kriteerejä sekä mahdollisen seulonnan toteutuksen liittyviä resurssitarpeita.

TAUSTAA

Eurooppa-neuvosto julkaisi syksyllä 2022 ehdotuksen syöpäseulontojen laajentamisesta kattamaan myös eturauhassyöpää. Eturauhassyövän seulonnassa ehdotetaan käytettäväksi prostataspesifistä antigeeniä (PSA) ja magneettikuvausta (MRI). Jäsenmaiden kommenttien perusteella muokattu lopullinen versio joulukuulta 2022 korostaa, että seulontaa tulisi laajentaa asteittain kertyvän näytön sekä kansallisten prioriteettien ja resurssien puitteissa. Seulonta tulisi ottaa käyttöön siten, että sen hyödyt ja haitat sekä kustannusvaikuttavuus voidaan arvioida. Seulonnan toteutettavuuden arvioinnin tulisi perustua WHO:n ns. Wilsonin ja Jungnerin kriteereihin (Adriaensen ym. 2013, Auvinen & Hakama 2017, Dobrow ym. 2018) (taulukko 1).

TAULUKKO 1. Wilsonin ja Jungnerin kriteerit syöpäseulonnalle

Seulottava sairaus aiheuttaa kansanterveydellisesti merkittävää haittaa
Sairauden luonnollinen kulku sekä hoitoaiheet ja hoidon tulokset tunnetaan hyvin
Sairaudella on varhainen piilevä vaihe, jossa se voidaan hoitaa tehokkaasti
Seulontaa varten on yksinkertainen ja halpa testi, jonka osuvuus on hyvä ja joka on kohdeväestölle hyväksyttävä
Seulonnan hyödyt ovat suurempia kuin haitat
Löydettyjen tapausten diagnostiikkaan ja hoitoon on riittävät resurssit, laitteet, tekniikka ja osaaminen
Seulonta on jatkuvaa toimintaa eikä kertaluontoinen

ETURAUHASSYÖVÄN SEULONNAN EDELLYTYKSET

Eturauhassyöpä on kiistatta merkittävä kansanterveysongelma. Se on miesten yleisin syöpä ja toiseksi yleisin miesten syöpäkuoleman aiheuttaja Suomessa (Suomen Syöpärekisteri). Eturauhassyövän tärkeimmät riskitekijät ovat ikä ja sukuanamneesi. Myös afrikkalainen sukutausta ja BRCA2-mutaatiot

suvussa suurentavat riskiä. Eturauhassyövän riskiin liittyviä geneettisiä variantteja on tunnistettu jo yli 200, mutta suuren riskin väestön ne tunnistavat vain kohtalaisesti (Siltari ym. 2022) ja seulonnan kannalta ongelma on, ettei niiden avulla voida löytää nimenomaan aggressiivisen syövän riskissä olevia miehiä. Geneettisiä tekijöitä koskeva tieto ei täten näytä tuovan merkittävää lisähyötyä seulontaan.

Varhainen eturauhassyöpä on oireeton. Syöpäepäily voi herätä esim. virtsaamisvaikeiden, tuseerauslöydöksen tai kohonneen PSA-arvon takia. Vapaan PSA:n osuus tai PSA-arvon suhteuttaminen eturauhasen kokoon voi antaa lisäinformaatiota. Myös erilaisia riskilaskureita on kehitetty kuten SWOP/ERSPC ja kaupalliset testit Sthlm3, 4Kscore ja PHI.

Eturauhassyövän toteamiseen vaaditaan histologinen näyte eli koepala eturauhasesta. Suomessa tämä tehdään nykyään transrektaalaisesti ja siihen liittyy usein toimenpiteen jälkeistä verenvuotoa ja enemmän hoitoa vaativana komplikaationa infektioriski (bakteremian riski noin 1–2 %). Infektioriskiä voidaan alentaa transperineaalisella näytteenotolla.

Eturauhassyövällä on piilevä oireeton vaihe, joka on seulonnalla todettavissa. Suurin ongelma on siinä, että latentteja, kliinisesti merkityksettömiä syöpiä on paljon (obduktioaineistoissa ainakin 10–20 %:lla seulontaikäisistä miehistä) (Bell ym. 2015). Näiden tapausten toteamisella ei saavuteta hyötyä, koska ne eivät etene tai etenevät niin hitaasti, ettei syövästä aiheudu haittaa ilman hoitoakaan. Kliinisesti merkityksettömien syöpien toteamista kutsutaan yli diagnostiikaksi ja se on yksi seulonnan mahdollisista haitoista. PSA-pohjaisella seulonnalla todetuista syövästä 30–60 % on arvioitu kliinisesti merkityksettömiksi (Draisma ym. 2003, Sandhu & Andriole 2012, Paschen ym. 2021).

Eturauhassyövän ennuste on yleensä hyvä. Suomessa viiden vuoden suhteellinen elossaololuku on nykyään 94 % (Suomen Syöpärekisteri) ja 10 vuoden suhteellinen elossaololuku 90 % (NordCan). Eturauhassyövän ennustetta kyetään arvioimaan kohtuullisen hyvin. Tärkein kriteerin on erilaistumisaste, joka luokitellaan Gleason-pisteiden avulla, ja ilmaistaan nykyään usein ISUP-ryhminä. Syöpiä, joiden Gleason-pisteytys on 6 (ISUP-ryhmä 1), pidetään yleisesti hyvin vähäisen riskin tapauksina. Myös osa Gleason 3+4 (ISUP-ryhmä 2) syövästä on taudinkulultaan hitaasti eteneviä, mutta hoitolinjat on selvästi aktiivisempi kuin matalampien riskipisteiden tapauksissa. Koska matalan riskin syövän etenemisriski on minimaalinen, sen hoitomuoto on yleensä aktiiviseuranta (toistetut PSA-määritykset, tarvittaessa myös magneettikuvaus ja prostatabiopsia). Pidättymällä aktiivihoidosta (kuten leikkauksesta sekä säde- ja hormonihoitosta) estetään hoidon aiheuttamia haittoja ja niiden aiheuttamaa elämänlaadun alenemista. Aktiiviseurannan tavoitteena on havaita syövän mahdollinen eteneminen siten, että voidaan tarvittaessa aloittaa hoito kuratiivisin tavoittein. Kaikista aktiiviseurantapotilaista yli puolet siirtyy aktiivihoidon 10 v sisällä (Kalalahti ym. 2021). Jatkuva seuranta saattaa aiheuttaa potilaalle stressiä ja ahdistusta, vaikka tauti ei etenisiäkään. Osa potilaista siirtyykin aktiivihoidon vaikkei syövän etenemisestä ole merkkejä.

Eturauhassyövän hoitolinjat ovat varsin selkeät. Juuri julkaistu Käypä Hoito-suositus mukauttaa Euroopan urologiyhdistyksen eturauhassyövän hoitosuosituksen Suomeen (European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer). Paikallisessa, eturauhaseen rajoittuneessa matalan riskin taudissa suositellaan aktiiviseurantaa. Keski- ja korkean riskin taudissa suositellaan leikkaushoitoa (radikaali prostatektomia) tai sädehoitoa (yleensä yhdistettynä 6–36 kk hormonihoitoon). Hoitojen tulokset ovat hyviä ja suurin osa potilaista ei kuole eturauhassyöpään vaan muihin syihin. Hoitoihin liittyy usein elämänlaatua heikentäviä haittoja. Yleisimmät näistä ovat leikkaukseen liittyvä virtsankarkailu (vaikeana 5–10 %), sädehoidon suolistohaitat, sekä kaikkiin hoitoihin merkittäväällä osalla potilaista liittyvä seksuaalitoimintojen heikkeneminen. Sädehoitoon usein liitetyn hormonihoiton haittoja ovat lisäksi mm. kuumat aallot, väsymys ja masennus.

Paikallisesti edenneitä ja etäpesäkkeisiä tauteja ei yleensä pystytä parantamaan, mutta nykyisillä lääkkehoidoilla näilläkin potilailla elinajan odote on useita vuosia. Primaarihoidon jälkeen edenneitä tai

uusineita syöpiä hoidetaan hormonaalisilla hoidoilla (LHRH-analogit ja androgeenireseptorin signalointia estävät lääkkeet), solusalpaajilla (docketakseli ja kabatsitakseli) ja sädehoidolla (ulkoinen tai sisäinen).

SYÖPÄSEULONTA

Syöpäseulonnan tavoitteena on alentaa syöpäkuolleisuutta (Auvinen & Hakama 2017). Ideaalitapauksessa tämä ilmeni myös kokonaiskuolleisuuden alenemisena, mutta yksittäinen syöpätyyppi on harvainen kuolinsyy, joten seulonnan ei ole osoitettu alentavan kokonaiskuolleisuutta missään syöpäsairaudessa. Kohdunkaula- ja kolorektaalisyövän seulonnassa todetaan ensisijaisesti premaligneja muutoksia, joten niissä voidaan myös alentaa syöpäilmaantuvuutta. Eturauhassyövässä varhaista ja todettavaa premalignia vaihetta ei ole, joten ilmaantuvuus ei seulonnalla alene, vaan suurenee (vaikutus siis muistuttaa tässä suhteessa rintasyöpää eikä kolorektaalisyöpää).

Seulonnan hyödyt ja haitat tulee arvioida tieteellisesti pätevällä tavalla. Tieteellisesti korkeatasoisin näyttö saadaan laajoista satunnaistetuista seulontakokeista. Rintasyövän ja kolorektaalisyövän seulonnoista on tehty useita satunnaistettuja kokeita ja niiden tulokset osoittavat syöpäkuolleisuuden alenemisen (IARC 2016, 2019). Myös seulontaohjelmien käytännön toteutus tulee arvioida sen varmistamiseksi, että tavoitellut hyödyt saavutetaan myös käytännössä (WHO 2022).

Seulonnalla on aina väistämättä haittoja, sillä ne aiheuttavat terveydenhuollolle kustannuksia sekä osallistujille vaivaa ja usein myös pelkoa ja huolta. Kaikki testit antavat joskus vääriä positiivisia ja vääriä negatiivisia tuloksia ja jokaista todettua syöpää kohti lähetetään useita seulontaan osallistuneita 'turhaan' diagnostisiin tutkimuksiin, joissa ei löydetä syöpää. Seulontojen haittoihin kuuluvat myös tarpeettomat syöpädiagnoosit (yli diagnostiikka). Varhaiset oireettomat syövät poikkeavat usein käyttäytymiseltään oireisissa vaiheissa todetuista kliinisistä syövästä. Seulonnalla todetut syövät ovat tyypillisesti hitaasti eteneviä ('length bias') ja osa niistä jäisi kokonaan toteamatta ilman seulontaa. Tällaisten tapausten hoitamisesta saatu hyöty on kyseenalainen ja voi tuottaa enemmän haittoja kuin hyötyjä. Osa seulonnassa todetuista etenevästä syövästä voitaisiin todeta ja hoitaa tehokkaasti myös ilman seulontaa.

Seulonnalla pyritään varhaistoteamiseen eli löytämään sairaus niin varhain, että se voidaan hoitaa tehokkaammin kuin myöhemmässä vaiheessa. Koska eturauhassyöpä on yleensä hitaasti etenevä sairaus, seulonnan avulla syöpä todetaan tyypillisesti useita vuosia aikaisemmin kuin se olisi muuten havaittu. Tätä varhentumista kutsutaan termillä leadtime. Tämä on yksi seulonnan tavoitteista, mutta aikaisempi diagnoosi voi myös johtaa sairauden ennusteen näennäiseen paranemiseen, jos toteaminen varhaistuu ilman että kuoleman ajankohta muuttuu (jolloin aika diagnoosista kuolemaan pitenee ilman että potilas hyötyisi aikaisemmasta diagnoosista). Varhainen toteaminen johtaa myös siihen, että osa miehistä, joilla syöpä todettiin seulonnassa, olisi ehtinyt kuolla muihin syihin ennen syövän toteamista, ellei seulontaa olisi ollut. Nämä yli diagnosoidut tapaukset voidaan kuitenkin havaita vain väestötason tutkimuksissa, mutta ei käytännön potilastyössä. Yli diagnosoitujen tapausten suotuista ennuste voidaan joskus tulkitä virheellisesti seulonnan hyödyksi.

ETURAUHASSYÖVÄN SEULONTA: NYKYTIETÄMYS

Eturauhassyövän seulonnan hyödyistä ja haitoista on vähemmän näyttöä kuin rinta- ja kolorektaalisyöpien seulonnasta. Kaikki eturauhassyövän seulonnan kuolleisuusvaikutusta arvioineet tutkimukset ovat koskeneet vain PSA-pohjaista seulontaa. Laajassa ERSPC-tutkimuksessa, jossa Suomi oli suurin keskus, PSA-seulonnalla saavutettiin tautikohtaisessa kuolleisuudessa 20 % suhteellinen alenema (riskisuhde RR=0.8) (Hugosson ym. 2019). Eurooppalaisessa tutkimuksessa suurin alenema saavutettiin Ruotsissa ja selvä alenema myös Hollannissa, kun taas Suomessa vaikutus oli pienempi. Muissa PSA-seulontaa koskeneissa laajoissa satunnaistetuissa tutkimuksissa (Yhdysvaltain PLCO-tutkimus, Iso-Britannian CaP ja Quebecin tutkimus) eturauhassyövän aiheuttama kuolleisuus ei alentunut seulontaryhmässä, mutta näiden toteutuksissa oli selkeitä puutteita. Kaikki tutkimukset yhdistäneet meta-analyysit eivät ole osoittaneet

selvää kuolleisuuden alenemaa (Fenton ym. 2018, Ilic ym. 2018, Paschen ym. 2021), joskin tutkimusten toteutuksen taso on vaihdellut ja eurooppalaista ERSPC-tutkimusta on pidetty vähiten harhalle alttiina.

ERSPC-tutkimuksessa raportoitu vaikutus kuolleisuuteen on samaa tasoa kuin rintasyövän ja suolistosyövän seulonnassa (RR=0.8) (IARC 2016, 2019), mutta absoluuttinen riskin alenema hieman pienempi (eturauhassyövässä 10 v kohdalla noin 1 kuolema 1000 seulontaan kutsuttua miestä kohti) (Hugosson ym. 2019). Mammografiaseulonnassa vastaava luvun on arvioitu olevan noin 5 kuolemaa 1000 seulottua kohti. Kolorektaalisyövän seulonnassa ulosteen veritestillä absoluuttinen kuolleisuusvaikutus on hieman pienempi ja sigmoidoskopiolla hieman suurempi (Helsingin ym. 2019, Lin ym. 2021, Zielonke ym. 2021, Canelo-Aybar ym. 2022).

Eturauhassyövän seulonta alentaa ilmeisesti myös edenneen syövän kehittymistä. ERSPC-tutkimuksessa seulontaryhmässä metastaattisen syövän riski oli seulontaryhmässä 30 % alempi kuin vertailuryhmässä (Schröder ym. 2012). PSA-pohjaisen seulonnan elämänlaatuvaikutuksista on tehty vain muutamia tutkimuksia eikä näissä todettu seulonnalla olevan selvää vaikutusta elämänlaatuun (Madalinska ym. 2001, Booth ym. 2014, Talala ym. 2020).

Kansainväliset yleislääkärिताustaiset järjestöt ovat tyypillisesti suosittaneet seulonnasta informointia ja jaettava päätöksentekoa, mutta urologiyhdistykset ovat useammin ja suuremmin suosittaneet seulontaa (Taulukko 2).

Taulukko 2. Eturauhassyövän seulontaa koskevia suosituksia

Laatija (viite)	Suositus
European Association of Urology (Mottet ym. 2021)	Keskimääräisen riskin miesten tulisi harkita seulontaa 50 v iästä alkaen. Suurentuneen riskin miesten (afrikkalainen syntyperä, BRCA2-mutaatioita tai eturauhassyöpää suvussa) seulonta tulisi aloittaa 40–45 -vuotiaana
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Paschen ym. 2022)	PSA-pohjaisen seulonnan hyödyt eivät ole haittoja suuremmat
UK National Screening Committee (www.view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/prostate-cancer)	Eturauhassyövän seulontaa ei suositella
BMJ Rapid Recommendation (Tikkinen ym. 2018)	Heikko suositus systemaattista seulontaa vastaan. Seulonnalla saattaa olla pieni, epävarma kuolleisuutta alentava vaikutus. Jaettava päätöksentekoa suositellaan
U.S. Preventive Services Task Force (Fenton ym. 2018)	Seulonnan mahdollisista hyödyistä ja haitoista tulee keskustella 55–69 v ikäisten miesten kanssa ja tehdä seulontapäätös yksilöllisesti
American Urological Association (Carter ym. 2013)	Jaettuun päätöksentekoon pohjautuvaa seulontaa suositellaan ikäryhmässä 55–69 v, muissa ikäryhmissä seulonta ei suositella

NYKYTILANNE

Seulonassa PSA on edelleen tärkeässä roolissa, vaikka sillä on selviä puutteita. Keskeinen ongelma ovat muiden syiden kuten eturauhasen liikakasvun ja tulehdusten aiheuttamat suurentuneet arvot ja huono sensitiivisyys kliinisesti merkitykselliselle syövälle. Näiden seurauksena otetaan paljon tarpeettomia biopsioita, mikä johtaa myös kliinisesti merkityksettömien syöpien toteamiseen (ylidiagnostiikkaan).

Suomessa ei nykyään ole organisoitua eturauhassyövän seulontaohjelmaa, mutta organisoimatonta ('villiiä') seulontaa tehdään laajamittaisesti erityisesti perus- ja työterveyshuollossa sekä yksityisvastaanotoilla. Noin neljännes 50–65 -vuotiaista miehistä raportoi käyneensä PSA-testissä kahden edellisen vuoden aikana joko oireiden vuoksi tai oireettomina (Rannikko ym. 2022). Organisoimattoman seulonnan merkittävimmät haitat liittyvät siihen, että se kohdistuu usein väriin (erityisesti liian iäkkäisiin) ikäryhmiin ja on epätasa-arvoista seulonnan kohdistuessa miehiin, jotka ovat työterveyshuollon piirissä tai itse aloitteellisia.

Seulontaohjelman vaikutus riippuu merkittävästi siitä, kuinka paljon väestössä on (sitä ennen ja sen aikana tehty) organisoimatonta seulontaa. PLCO-tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että organisoidulla seulonnalla ei saada lisähyötyä väestössä, jossa seulonta on jo muutenkin laajasti saatavilla. Uudessa Käypä Hoito-suosituksessa ohjeistetaan perustamaan oireettomien miesten PSA-testaamista koskevat päätökset miesten omiin terveyttä koskeviin arvostuksiin ja odotuksiin sekä riskitasoon, kuten eturauhassyövän esiintymiseen suvussa.

Ylidiagnostiikkaa voidaan vähentää käyttämällä PSA:n ohella myös muita testejä ennen biopsiapäätöstä. Tärkein lisätesti nykyään on magneettikuvaus, jonka käyttämisen biopsiakriteerinä on arvioitu vähentävän sekä biopsioiden määrää että hyvin erilaistuneiden ISUP-ryhmän 1 syöpien määrää jopa noin puoleen (van der Leest ym. 2019, Bass ym. 2022). Tärkeä edistysaskel on ollut PI-RADS-luokituksen käyttöönotto magneettikuvien arvioinnissa (Padhani ym. 2019). Kliinisesti merkityksellisiä (ISUP-ryhmä 2 tai korkeampi) syöpiä löydetään silti ainakin yhtä paljon kuin PSA-pohjaisissa biopsioissa. Useissa tutkimuksissa kohdennetuilla biopsioilla löydettyjen kliinisesti merkityksellisten syöpien määrä on ollut jopa suurempi, mutta seulontatutkimuksissa tulokset ovat olleet epäyhtenäisiä (Eklund ym. 2021, Hugosson ym. 2022).

Magneettikuvausta diagnostiikassa hyödyntävän seulonnan kuolleisuusvaikutuksesta ei ole vielä lainkaan suoraa näyttöä, mutta viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että ylidiagnostiikkaa kyetään sen avulla vähentämään. Myös Suomessa on käynnissä laaja tutkimus, jossa arvioidaan magneettikuvausta hyödyntävää seulontaa ja siitä odotetaan alkuvaiheen tuloksia vuoden 2023 aikana (Auvinen ym. 2017, Rannikko ym. 2022). Se on kansainvälisestikin ainoa käynnissä oleva tutkimus, jonka tavoitteena on arvioida seulonnan kuolleisuusvaikutusta. Tästä saadaan kuitenkin näyttöä vasta 10–15 vuoden kuluessa. Väestöseulonnan käynnistäminen voisi vaikeuttaa käynnissä olevan tutkimuksen toteutusta eli tutkimusnäytön saamista sen avulla.

SEULONNAN KUSTANNUKSET JA RESURSSITARVE

PSA-seulontaa koskevia tuloksia soveltamalla voidaan arvioida, että jos koko ikäryhmä 50–69 v (noin 700 000 miestä) kutsuttaisiin seulontaan ja puolet heistä osallistuisi, niin noin 35 000 miestä lähetettäisiin diagnostiikkiin jatkotutkimuksiin (Taulukko 3). Kolme neljästä positiivisesta seulontatuloksesta (noin 27 000) ei liittyisi syöpään, mutta uusia syöpädiagnooseja olisi lähes 10 000 ja näistä noin kolmannes (3500 tapausta) olisi luultavasti ylidiagnostiikkaa. Vertailuna todettakoon, että nykyisin näissä ikäryhmissä todetaan noin 2200 syöpää vuosittain ja koko väestössä noin 5200.

Taulukko 3. Eturauhassyövän laskennallisesti odotettuja tuloksia aiempien tutkimusten pohjalta, jos seulonnassa käytetään PSA-testiä ja magneettikuvausta

Ikäryhmä	Miehiä	PSA-testejä (oletus: puolet osallistuu)	PSA >3 → MRI (oletus: 5-8-12-16 % iän mukaan ¹)	Epäilyttävä MRI → Biopsia (oletus 45 % MRI-tutkimuksista ²)	Syöpiä (oletus 55 % biopsioista ²)	Ylidiagnostiikka (ISUP [*] =1, oletus 38 % syöivistä ²)
50-54	170 000	85 000	4250	1900	1045	397
55-59	183 000	91 500	7320	3200	1760	669
60-64	174 000	87 000	10 440	4700	2585	982
65-69	170 000	85 000	13 600	6100	3355	1275
Yhteensä	697 000	348 500	35 610	15 900	8745	3323

¹FinRSPC/Määttäen 2007 ²Göteborg2/Hugosson ym. 2022 ^{*}ISUP: Eturauhassyövän erilaistumisasteen International Society for Urological Pathology -luokitus

Pelkkä PSA-testi ei ole kallis, verinäytteen otto ja PSA-määritys maksavat noin 14€. Diagnostinen eturauhasen magneettikuvaus maksaa noin 250-300€. Se voidaan tehdä varjoainetehosteisena tai ilman varjoainetta. Seulontaa varten on kehitetty myös yksinkertaistettua kuvausprotokollaa, mutta sen osuvuudesta ja luotettavuudesta ei tällä hetkellä ole selvää näyttöä. Eturauhassyövän lopullinen diagnoosi perustuu aina kudoksenäytteen tutkimiseen. Eturauhasen biopsia polikliinisellä käynnillä ja patologin lausunto maksavat yhteensä noin 300€.

Jos seulonta kattaa ikäryhmän 50–69 vuotta, niin kohderyhmään kuuluu noin 700 000 miestä. Jos puolet heistä osallistuu seulontaan, pelkän PSA-testauksen kustannukset ovat noin 4,9 M€. PSA-pitoisuus nousee iän myötä ja aiemmissa väestötason seulontatutkimuksissa PSA-tason 3 ng/ml on ylittänyt noin 10 % miehistä tässä ikäryhmässä.

Jos PSA>3 ng/ml perusteella tehdään nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti magneettikuvaus, tutkimuksia tarvittaisiin noin 35 000. Magneettikuvausten laskennallinen kustannusarvio olisi siis noin 9-10 M€. Magneettikuvausten resurssitarve ylittäisi kuitenkin selvästi nykyisin käytössä olevan henkilöstökapasiteetin (20-30 min hoitajan ja 15-20 min radiologin työaika/kuvaus). Karkeasti arvioituna kuvausmäärä edellyttäisi hieman yli vuoden henkilötyöpanosta (noin 300 työpäivää), jos käytettävissä olisi viisi laitetta (esim. yksi jokaisessa yliopistosairaalapiirissä). Tässä kuitenkin rajoittava tekijä on henkilöstön saatavuus.

Väestöpohjaisissa seulontatutkimuksissa noin 45 %:lla tutkituista magneettitutkimuksista on havaittu syöpäepäily, jos PSA on koholla (Hugosson ym. 2022). Tämä tarkoittaisi noin 16 000 miehen lähettämistä diagnostisiin tutkimuksiin, joihin kuuluu poliklinikakäynti sekä biopsian ottaminen ja patologin arvio näytteestä. Diagnostisen arvioinnin yksikkökustannus on noin 300€ potilasta kohti ja kokonaiskustannus noin 4,8 M€. Käynti ja siihen liittyvät valmistelu, läheteet ja informointi vaativat noin yhden työtunnin urologi-hoitajatyöparilta sekä patologin ja laboratorioteknikon työpanoksen (molemmilta noin 30 min/näyte). Tämä tarkoittaisi nykyisen eturauhassyöpnäytteiden määrän lisääntymistä jopa 2–3 kertaiseksi ja biopsianäytteiden ottaminen vaatisi koko maassa noin 5–10 urologi-hoitajatyöparin täysaikaisen työpanoksen vuodessa. Biopsioiden arvioinnista koituisi samaa suuruusluokkaa oleva kuormitus patologian yksiköihin, joissa eturauhasbiopsioiden tutkiminen on usein keskitetty muutamille uropatologian diagnostiikasta vastaaville erikoislääkäreille.

Ruotsalaisessa seulontatutkimuksessa todettiin eturauhassyöpä hieman yli puolella potilaista, joilla on kohonnut PSA-arvo ja sen perusteella otettu magneettikuvauksella kohdistettu biopsia epäilyttävästä alueesta (Hugosson ym. 2022). Jos seulontaa tehtäisiin Suomen väestössä, tämä tarkoittaisi edellä kuvatuilla oletuksilla lähes 9000 uutta syöpätapausta. Vertailukohtana mainittakoon, että nykyään Suomessa todetaan noin 5200 eturauhassyöpää vuosittain eli kyseessä olisi merkittävä tapausmäärän lisääntyminen, vaikka se jakautuisi usealle vuodelle.

Ruotsalaisessa tutkimuksessa 38 % PSA- ja magneettikuvausta hyödyntävässä seulonnassa todetuista tapauksista oli hyvin erilaistuneita (ISUP-ryhmä 1) eli kliinisesti merkityksettömiä. Näiden odotettu tapausmäärä olisi siis noin 3300. Nämä olisivat valtaosin ylidiagnostiikkaa ja jäisivät pääosin toteamatta ilman seulontaa. Jos tällaiset potilaat hoidettaisiin nyky-suosituksen mukaisesti aktiiviseurannalla, heidän ohjelmaansa kuuluisi ensimmäisen diagnoosin jälkeisen vuoden aikana kaksi polikliinistä käyntiä ja yksi uusintakuvaus, joiden laskennallinen hinta olisi noin 1700€ potilasta kohti, yhteensä noin 5,6 M€.

Huonommin erilaistuneita, kliinisesti merkittäviä syöpiä voidaan arvioida löytyvän seulonnalla noin 5400. Näitä hoidetaan pääsääntöisesti joko leikkauksella (nykyään useimmiten robottivusteinen radikaali prostatektomia) tai sädehoidolla (radikaali intensiteettimoduloitu sädehoito yleensä 20–30 fraktiona). Näiden hoitojen kustannus on noin 6000–7000€ potilasta kohti, ja 5400 potilasta kohti yhteensä noin 35 M€. Tämä tarkoittaisi merkittävää (noin 40%) lisäystä hoitovolyymiin, jolloin hoidot eivät olisi toteuttavissa nykyisillä sädehoidon laite- ja henkilöstöresursseilla. Edenneitä syöpiä seulonnassa löytyy vähän, joten niiden hoitamiseen liittyviä kuluja ei tässä yhteydessä arvioidu (vaikka potilasta kohti ne ovatkin merkittävät).

Eturauhassyöpän seulonnan mahdollisen kuolleisuusvaikutuksen arviointi on epävarmaa, sillä aiempien tutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia ja käytännöt ovat muuttuneet. Mikäli nykyisiin käytäntöihin perustuva seulonta olisi vaikutukseltaan verrattavissa aiemmissa satunnaistetuissa tutkimuksissa käytettyyn lähestymistapaan (jossa kohonneen PSA:n perusteella tehtiin systemaattinen biopsia), niin kuolleisuuden odotettaisiin alenevan viidenneksellä (RR=0.8 olettaen että saavutettaisiin eurooppalaisessa ERSPC-tutkimuksessa raportoitu vaikutus). Jos seulontakäryhmä on 50–69 v, niin tässä seulonnan kohdeväestössä odotettu eturauhassyöpäkuolemien määrä 10 vuoden aikana olisi noin 8900 (tietolähteenä Tilastokeskus, kuolemansyyt 2020, laskuissa otettu huomioon ikääntymisen vaikutus). Mikäli alenema olisi 20 %, kyettäisiin estämään noin 400 kuolemaa, mikä vastaa noin 5 % kaikista eturauhassyöpän aiheuttamista kuolemista 10 v aikana. Tämä voisi nousta 500 estettyyn kuolemaan, jos kohdennetut biopsiat parantavat osuvuutta 20 % ja tämä lisää seulonnan vaikutusta. Jos taas vaikutus olisi ERSPC-tutkimuksen Suomen osion tuloksia vastaava 11 % suhteellisen riskin alenema, määrät olisivat noin puolet edellä esitetyistä.

PÄÄTELMÄT

Suoran näytön puute magneettikuvausta ja kohdennettua biopsiaa hyödyntävän seulonnan kuolleisuusvaikutuksesta on suosituksen kannalta keskeinen ongelma. Nykyiset lähestymistavat seulonnassa saattaisivat tuottaa suuremman kuolleisuusvaikutuksen kuin PSA-pohjaisen seulonnan osalta on raportoitu. Tästä ei kuitenkaan ole vielä lainkaan suoraa näyttöä, sillä magneettikuvausta hyödyntävän seulonnan kuolleisuusvaikutuksista ei ole vielä tutkimustuloksia. Niiden saaminen kestää vielä noin 10 vuotta. Jos syöpien toteamista koskevista alustavista tuloksista pyrkii ekstrapoloimaan mahdollista kuolleisuusvaikutusta, voi olettaa, että se olisi samaa suuruusluokkaa, mahdollisesti kuitenkin hieman suurempi kuin pelkkään PSA-testiin perustuvalla seulonnalla. Myös haittojen voisi olettaa olevan aiempaa vähäisempiä, joskin laskennallisesti arvioituna ylidiagnostiikan odotettu laajuus eli kliinisesti merkityksettömien syöpien määrä olisi ensimmäisellä seulontakerroksella yli 3000. Koska seulonta on laajamittaista ja sen käynnistäminen vaatisi nykyiseen nähden merkittäviä lisäresursseja, päätöksen tekeminen pelkkien oletusten varassa ei kuitenkaan ole perusteltua.

Työryhmän arvion mukaan eturauhassyövän väestöseulonnan käynnistäminen ei ole mahdollista julkisen terveydenhuollon nykyisin voimavaroin. Seulonnan toteutukseen tarvittava merkittävä henkilöstöresurssien lisäys olisi haastavaa heikon saatavuuden takia. Seulonnan toteutus vaatisi merkittäviä lisäresursseja sekä diagnostiikkaan (radiologia ja patologia) että hoitoon (urologia ja onkologia). Seulonnan käynnistäminen eli yhden seulontakierroksen toteutus aiheuttaisi arviomme mukaan noin 54M€ suorat kustannukset terveydenhuoltojärjestelmälle. Luultavasti osa kuluista kompensoituisi myöhemmin, sillä vaikuttavan seulonnan voi odottaa tuottavan myös kustannussäästöjä vähentämällä edenneiden syöpien hoidontarvetta.

Vaikka on todennäköistä, että seulonta tuottaisi joidenkin potilaiden kohdalla kustannussäästöjä vähentämällä tarvetta edenneen syövän hoidossa, ei ole luotettavia arvioita onko tämä kustannussäästö väestötasolla merkittävä. Kustannusvaikuttavuuden arvioiminen on lähes mahdotonta kuolleisuusvaikutusta ja myös kustannuksia koskevan epävarmuuden takia.

Tässä esitetyt arviot koskevat vain seulonnan käynnistämistä koskevaa lyhyen aikavälin toteutettavuutta lähinnä kustannusten ja resurssitarpeen kannalta. Tekoälyn hyödyntäminen saattaa jatkossa nopeuttaa sekä magneettikuvauksen että patologian prosesseja ja alentaa kustannuksia. Seulonnan mahdolliset hyödyt saavutetaan vasta pidemmällä aikavälillä ja toistettujen seulontakierrosten avulla. Kuolleisuusvaikutuksesta ja edenneiden tapausten vähenemisestä sekä näillä saavutettavista säästöistä on näytön puuttuessa erittäin vaikea esittää edes alustavia arvioita.

Mikäli Suomessa käynnistettäisiin väestöpohjainen eturauhassyövän seulonta, siinä käytetty toimintamalli saattaisi poiketa syöpäepäilyn takia diagnostiikassa käytetystä lähestymistavasta. PSA-testin raja-arvo pitäisi valita huolella ja mahdollisten lisätestien käytöstä saatavat hyödyt arvioida. Kohdeväestö ja seulontaväli (2–8 v) tulisi määrittää kaiken olemassa olevan näytön perusteella – sikäli kuin tutkimustietoa on saatavilla.

Työryhmän käsityksen mukaan organisoimaton PSA-testaus oireettomilta miehiltä on nykyään varsin yleistä erityisesti työterveyshuollosta, mutta asiasta ei ole kattavasti tietoja saatavilla. Systemaattinen seulonta saattaisi vähentää organisoimatonta seulontaa, joka tuottaa luultavasti enemmän haittoja ja vähemmän hyötyjä väestöseulontaan verrattuna. Toisaalta laajamittainen organisoimaton testaus ennen väestöseulonnan käynnistämistä voi vähentää seulonnalla saatavia hyötyjä.

Tällä hetkellä ei ole suoraa tutkimusnäyttöä magneettikuvausta hyödyntävän eturauhassyövän seulonnan vaikuttavuudesta, etenkin tärkeimmästä vaikuttavuuden mittarista eli vaikutuksesta eturauhassyövän aiheuttamaan kuolleisuuteen. Pelkästään prosessia kuvaavia välitulostuuttuja koskeva epäsuora näyttö heikentää mahdollisuuksia luotettavien johtopäätösten ja vahvojen suositusten tekemiseen. Epäsuoria indikaattoreita eli seulonnalla löydettyjen syöpien ominaisuuksia koskeva näyttö viittaa siihen, että magneettikuvauksella löydetään yhtä paljon tai enemmän kliinisesti merkityksellisiä aggressiivisia syöpiä kuin PSA-testiin pohjautuvalla seulonnalla. Tämä viittaa siihen, että uudella seulontatavalla voidaan mahdollisesti saavuttaa enemmän hyötyjä kuin pelkkään PSA-testiin pohjautuvalla seulonnalla, mutta tämä arvio on epävarma.

Magneettikuvauksen avulla pystytään vähentämään matalan riskin syöpien yli diagnostiikkaa. Nykyistä diagnostista käytäntöä hyödyntävä seulontamalli tuottaisi siis luultavasti vähemmän haittoja (kliinisesti merkityksettömien syöpien yli diagnostiikkaa).

Koska näyttö eturauhassyövän seulonnan hyödyistä on epävarmaa, on päätöksenteossa erityisen tärkeä huomioida yksilön arvot ja odotukset. Eturauhassyövän seulontaa varten on kehitetty useita päätöksenteon apuvälineitä, mutta hyödyt niiden käytöstä ovat epävarmoja (Riikonen ym. 2019). Päätöksenteon tulisi siis pohjautua siihen kuinka suuren painoarvon mies asettaa haitoille (mahdollinen tarpeeton biopsia,

merkityksettömän syövän toteaminen) suhteessa hyötyyn (eturauhassyöpäkuolleisuuden mahdollinen aleneminen). Miesten arvostukset näiden painotuksille vaihtelevat runsaasti (Vernooij ym. 2018). Seulonnan käynnistäminen vaatisi merkittäviä lisäresursseja, ja erityisesti henkilöstön osalta niiden saatavuus on epävarmaa. Mikäli eturauhassyövän seulontaa Suomessa käynnistetään eli sille asetetaan korkea prioriteetti terveydenhuollon kapasiteetin ja muiden resurssien puitteissa, niin seulonta tulisi toteuttaa siten, että seulonnan vaikutuksia voidaan arvioida tieteellisesti pätevällä tavalla. Parhaiten tähän päästäisiin, mikäli seulontaan kutsuttava väestö pystyttäisiin valitsemaan satunnaistamalla, niin että seulontaryhmän kanssa vertailukelpoinen osa väestöstä jää alkuvaiheessa seulonnan ulkopuolelle. Tämä vastaisi myös eurooppalaisen suosituksen linjausta syöpäseulonnan aloittamisesta asteittain, kontrolloidusti ja arvioinnin mahdollistavalla tavalla.

VIITTEET

- Adriaensen WJ, Mathei C, Buntinx FJ ym. J A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. *Clin Epidemiol* 2013;66:639-647
- Auvinen A, Hakama M. Cancer screening principles and applications. Quah SR (toim). *International Encyclopedia of Public Health, 2nd Ed.* Elsevier 2017.
- Auvinen A, Rannikko A, Taari K ym. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen): study design and rationale. *Eur J Epidemiol* 2017;32:521-527
- Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ ym. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25:174-179
- Bell K, del Mar C, Wright G et al. Prevalence of incidental prostate cancer. *Int J Cancer* 2015;137:1749-57
- Booth N, Rissanen P, Tammela TL ym. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:39-47
- Canelo-Aybar C, Posso M, Montero N ym. Benefits and harms of annual, biennial or triennial breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2022;126:673-688
- Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ ym. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol* 2013;190:419
- Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R ym. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ* 2018;190:E422-E429
- Draisma G, Doer R, Otto SJ ym. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-878
- Eklund M, Jäderling F, Discacciati A et al. MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med* 2021;385:908-920
- Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S ym. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer. *JAMA* 2018;319:1914-31
- Helsingen LM, Vandvik PO, Jodal HC ym. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy. *BMJ* 2019;367:l5515
- Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M et al. 16-year follow-up of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2019;76:43-51
- Hugosson J, Månsson M, Wallström J et al. Prostate cancer screening by PSA and MRI followed by targeted biopsy only. *N Engl J Med* 2022;387:2126-37
- IARC Handbooks of cancer prevention vol 17. *Colorectal cancer screening*. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019
- IARC Handbooks of cancer prevention vol 15. *Breast cancer screening*. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2016
- Ilic D, Djulbegovic M, Jung H ym. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen test. *BMJ* 2018;362:k3519
- Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB ym. Screening for colorectal cancer. *JAMA* 2021;325:1978-1998

- Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ ym. Health-related quality of life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1619-28
- Mottet N, van den Bergh R, Briers E ym. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer – 2020 update. *Eur Urol* 2021 ;79 :243-262
- Määttänen L. Performance of the Finnish Prostate Cancer Screening Trial based on process indicators. University of Tampere 2007
- Padhani AR, Barentsz J; Villeris G ym. The PI-RADS multiparametric MRI and MRI-directed biopsy pathway. *Radiology* 2019;292:464-474
- Paschen U, Sturz S, Fleer D ym. Assessment of prostate-specific antigen screening. *BJU Int* 2022;129:280-289
- Sandhu GS, Andriole GL. Overdiagnosis of prostate cancer. *JNCI Monogr* 2012;45: 146-151
- Rannikko A, Leht M, Mirtti T ym. Population-based randomised trial of screening for clinically significant prostate cancer – a pilot study. *BJU Int* 2022;130:193-199
- Riikonen JM, Guyatt GH, Kilpeläinen TP ym. Decision aids for prostate cancer screening choice. *JAMA Intern Med* 2019;179:1072-82
- Siltari A, Lönnerbro R, Pang K ym. How well do polygenic risk scores identify men at high risk of prostate cancer? Systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2023
- Talala K, Heinävaara S, Taari K ym. Long-term health-related quality of life among men with prostate cancer in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Cancer Med* 2020;9:5643-54
- Tikkanen KAO, Dahm P, Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test. A clinical practice guideline. *BMJ* 2018;362:k3581
- van der Leest M, Cornel E, Israel B ym. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent MRI-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated PSA. *Eur Urol* 2019;75:570-578
- Vernooij RMW, Lytvyin L, Pardo-Hernandez H ym. Values and preferences of men undergoing PSA screening for prostate cancer. *BMJopen* 2018;8:e025470
- World Health Organization. *A short guide to cancer screening*. WHO regional Office for Europe, Copenhagen 2022
- Zielonke N, Gini A, Jansen EEL ym. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe. *Eur J Cancer* 2020;127:191-206

SIDONNAISUUDET

- Anssi Auvinen: Ei aiheeseen liittyviä omistuksia tai palkkioita. ProScreen tutkimushankkeen vastaava tutkija ja toiminut aiemmin ERSPC/FinRSPC-hankkeiden koordinoijana ja vastaavana tutkijana. Tutkimusrahoitusta näiden projektien toteuttamiseen Suomen Akatemialta ja Syöpäsäätiöltä.
- Peter Boström: Ei aiheeseen liittyviä sidonnaisuuksia. Eturauhassyövän Käypä hoito -työryhmän jäsen. Valviran asiantuntija. Päättökija lukuisissa akateemisissa ja teollisuuden sponsoroimissa eturauhassyöpätutkimuksissa. Apurahat: Syöpäsäätiö, Sigrid Juselius säätiö. Luentopalkkiot: Janssen, Konsultointipalkkio: Astra Zeneca
- Anu Kenttämies: Ei taloudellisia sidonnaisuuksia, ProScreen-hankkeen tutkijaryhmän jäsen
- Pekka Mäntyselkä: Ei asiaan liittyviä sidonnaisuuksia. Kivun Käypä Hoito -työryhmän pj.
- Kari Tikkinen: Ei taloudellisia sidonnaisuuksia lääketeollisuuden tai laitevalmistajien kanssa; Eturauhassyövän Käypä Hoito -työryhmän jäsen
- Pekka Taimen: Apurahat akateemiseen tutkimukseen: Suomen Akatemia, Syöpäsäätiö, Sigrid Juseliuksen säätiö, Tyks-erva VTR-rahoitus, Sydäntutkimussäätiö. Luento- ja asiantuntijapalkkiot: Bayer, Roche, AstraZeneca, MSD. Korvaukset seminaari- ja kongressikuluista: Roche. ProScreen-tutkimushankkeen Data and Safety Monitoring Committee jäsen.
- Tapio Utriainen: Ei aiheeseen liittyviä sidonnaisuuksia. Eturauhassyövän Käypä Hoito -työryhmän jäsen