

Anssi Péta, Kanerva Lahdensuo, Anu Kenttämies ja Antti Rannikko

Eturauhasen kohdennetut koepalat

Eturauhassyövän tavanomaiset tutkimiskeinot – prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuden mittaaminen, eturauhasen sormitunnustelu ja koepalojen järjestelmällinen ottaminen – eivät ole riittävän tarkkoja tunnistamaan potilaita, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin syöpä. Toisaalta näillä keinoilla myös löydetään liikaa kliinisesti merkityksettömiä syöpiä eli potilaita yli diagnosoidaan. Eturauhasen magneettikuvauksen avulla näytteenotto voidaan kohdentaa epäilyttävään pesäkkeeseen. Tällöin löydetään enemmän kliinisesti merkittäviä eturauhassyöpiä ja vähemmän merkityksettömiä syöpiä sekä tarvitaan vähemmän neulanäytteitä kuin totunnaisessa koepalojen otossa. Kohdennettujen näytteiden otto soveltuu ensimmäisiin koepaloihin, uusintakoepaloihin ja eturauhassyövän aktiiviseurantaan. Magneettikuvauksen ja kohdennettujen koepalojen ottamisen lisääminen eturauhassyövän alkuvaiheen tutkimuksiin muuttaa vallitsevia käytäntöjä merkittävästi. Magneettikuvaus ja koepalojen kohdistaminen kuvauslöydösten perusteella ovat tulleet eturauhassyöpädiagnostiikkaan jäädäkseen.

Vuonna 2017 Suomessa tehtiin 5 446 eturauhassyöpädiagnoosia (1). Eturauhassyövän hoidosta varhaisessa vaiheessa hyötyvät miehet, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin eturauhassyöpä (2). Siksi on tärkeää määritellä tarkasti syövän riskiluokitus ja pyrkiä löytämään aggressiiviset hoitoa vaativat syövät (TAULUKKO 1). Vuonna 1986 eturauhassyöpädiagnostiikkaan saadun PSA:n pitoisuudelle ei ole absoluuttista raja-arvoa, vaan se on jatkuva muuttuja. Arvon suurentuessa eturauhassyövän todennäköisyys lisääntyy. Syöpää saattaa esiintyä myös hyvin pienten PSA-arvojen yhtey-

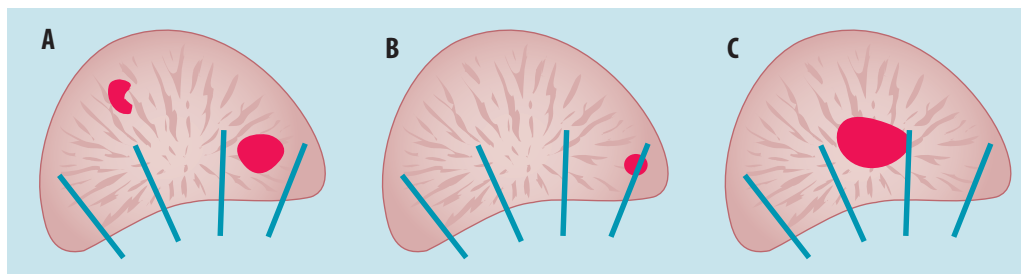
dessä. Internetosoitteesta www.prostatecancer-riskcalculator.com/ löytyy laajaan eurooppalaiseen eturauhassyövän seulontatutkimukseen (ERSPC) perustuva riskilaskuri, jolla voi arvioida eturauhassyöpäriskiä ja kliinisesti merkittävän syövän riskiä.

Diagnoosi perustuu kudoksenäytteeseen. Syöpä saattaa näkyä kaikukuvauksessa poikkeavana, yleensä niukkakaikuisena alueena tai runsaskaikuisena muutoksena. Varhaisen vaiheen pienet muutokset eivät yleensä näy kaikukuvassa, ja eturauhasessa on usein hyvänlaatuisia niukka- ja runsaskaikuisia muutoksia.

TAULUKKO 1. Eurooppalaisen urologiyhdistyksen (EAU) luokitus eturauhassyövän riskiryhmille, joilla ennustetaan eturauhassyövän uusiutumista pysyvään paranemiseen tähtäävien hoitojen jälkeen.

Määritelmä			
Pieni riski	Kohtalainen riski	Suuri riski	
PSA-pitoisuus < 10 µg/l	PSA-pitoisuus 10–20 µg/l	PSA-pitoisuus > 20 µg/l	Kaikki PSA-pitoisuudet
ja GS < 7 (ISUP-erilaistumisryhmä 1)	tai GS = 7 (ISUP-erilaistumisryhmä 2 tai 3)	tai GS > 7 (ISUP-erilaistumisryhmä 4 tai 5)	Mikä tahansa ISUP-erilaistumisryhmä
ja cT1–2a	tai cT2b	tai cT2c	ja cT3–4 tai cN+
Paikallinen			Paikallisesti levinnyt

cT1–2a = syöpä rajoittuu yhteen lohkoon alle puoleen sen tilavuudesta; cT2b = syöpä rajoittuu yhteen lohkoon yli puoleen sen tilavuudesta; cT2c = syöpää on molemmissa lohkoissa; cT3 = syöpä kasvaa kapselin ulkopuolelle; cT4 = syöpä kasvaa viereisiin elimiin: sulkijalihakseen, peräsuoleen, lantion lihaksiin tai lantion seinämään, mutta ei rakkularauhaseen; GS = Gleasonin pisteiden summa; ISUP = International Society for Urological Pathology; N+ = syöpä on levinnyt imusolmukkeeseen; PSA = prostataspesifinen antigeeni



KUVA 1. Eturauhasen järjestelmällisten koepalojen epätarkkuus. **A.** Kasvainta ei löydetä koepaloista. **B.** Sattumanvarainen merkityksettömän syövän löytyminen. **C.** Näytteidenotto aliarvioi kasvaimen laajuuden eikä välttämättä anna oikeaa käsitystä sen erilaistumisryhmästä.

Kaikukuvauksen rooli onkin ohjata näytteet periferiseen vyöhykkeeseen, jossa noin 70 % eturauhassyövistä esiintyy. Tavanomaisessa järjestelmällisessä näytteidenotossa otetaan 12 koepalaa koko eturauhasen alueelta. Ilman kohdennusta tehtävään näytteenottoon liittyvä epätarkkuus esitetään **KUVASSA 1**.

Eturauhassyövän Gleasonin luokituksen ja sitä vastaavan uuden ISUP-erilaistumisryhmän (International Society of Urological Pathology) vastaavuudet esitellään **TAULUKOSSA 2**. Hyväenusteisessa, kliinisesti merkityksettömässä eturauhassyövässä esiintyy korkeintaan Gleasonin luokan 3 muutosta (Gleasonin pistesumma 6, ISUP-erilaistumisryhmä 1). Kliinisesti merkitävässä syövässä esiintyy Gleasonin luokan 4 tai 5 muutoksia, mikä vastaa Gleasonin pistesummaa 7–10 (ISUP 2–5).

Eturauhasen magneettikuvaus

Eturauhasen magneettikuvauksia on tehty 1990-luvulta lähtien, ja vuodesta 2014 lähtien kuvausten määrä on lisääntynyt merkittävästi (**KUVASSA 2** HUS:n lukuja). Euroopan Urologi yhdistyksen (ESUR) julkaisemassa PI-

RADS (Prostate imaging reporting and data system) -suosituksessa määritellään tekniset vähimmäisvaatimukset eturauhasen magneettikuvaukselle (3–5). Tavoitteena on myös yhtenäistää termistö ja raportoida löydökset viisiportaisella PI-RADS-luokituksella rakenteisen lausunnon muodossa.

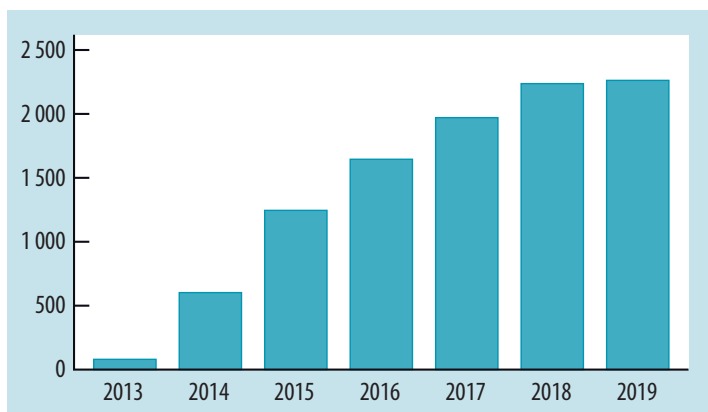
Kolmen teslan magneettikuvauslaitteita on käytetty ensisijaisesti eturauhasen kuvantamiseen. Myös 1,5 teslan kenttävoimakkuus riittää tähän tarkoitukseen. Tahdistin ei ole ehdoton magneettikuvauksen vasta-aihe. Kenttävoimakkuutta olennaisempaa on optimoida kuvausohjelma tuottamaan hyviä ja tasalaatuisia kuvia.

Eturauhasen magneettikuvauksen periaatteet on esitetty tässä lehdessä aikaisemmin (6). Päivitettyssä kuvausohjelmassa on T2-painotteiset sekvenssit kolmessa suunnassa (**KUVAT 3 A–C**). Syöpäpesäkkeiden havaitsemiseksi tarvitaan diffuusiokuvaus suurella diffuusiopainotuksella ($b \geq 1400$). Diffuusiokuvista saadaan las kennallinen ADC-kartta (apparent diffusion coefficient), joka ilmentää veden vapaan liikkeen eli diffuusion rajoittumista kyseisessä pesäkkeessä, ja tämä korreloi syövän aggressiivisuuteen (**KUVAT 3 D ja E**). Dynaaminen tehosteainokuvaus täydentää tulkintaa perifeerisen vyöhykkeen osalta, mikäli diffuusiolöydös jää epävarmaksi. Tehosteainekuvauksen merkitys eturauhassyövän diagnostiikassa on pieni, mutta sädehoidetun tai leikatun eturauhassyövän uusiutumista epäiltäessä tehosteaineen käyttö on tarpeen. Eturauhasessa havaitut pesäkkeet luokitellaan viisiportaisella asteikolla PI-RADS 1–5 (**TAULUKKO 3**).

PI-RADS-luokkien 3–5 pesäkkeistä voidaan ottaa kohdennetut koepalat. Käytettäessä fuu-

TAULUKKO 2. Eturauhassyövän erilaistumisryhmät International Society of Urological Pathologyn (ISUP) mukaan vuonna 2014.

Gleasonin pisteet (Gleason score, GS)	ISUP-erilaistumisryhmä
2–6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4 tai 3 + 5 tai 5 + 3)	4
9–10	5



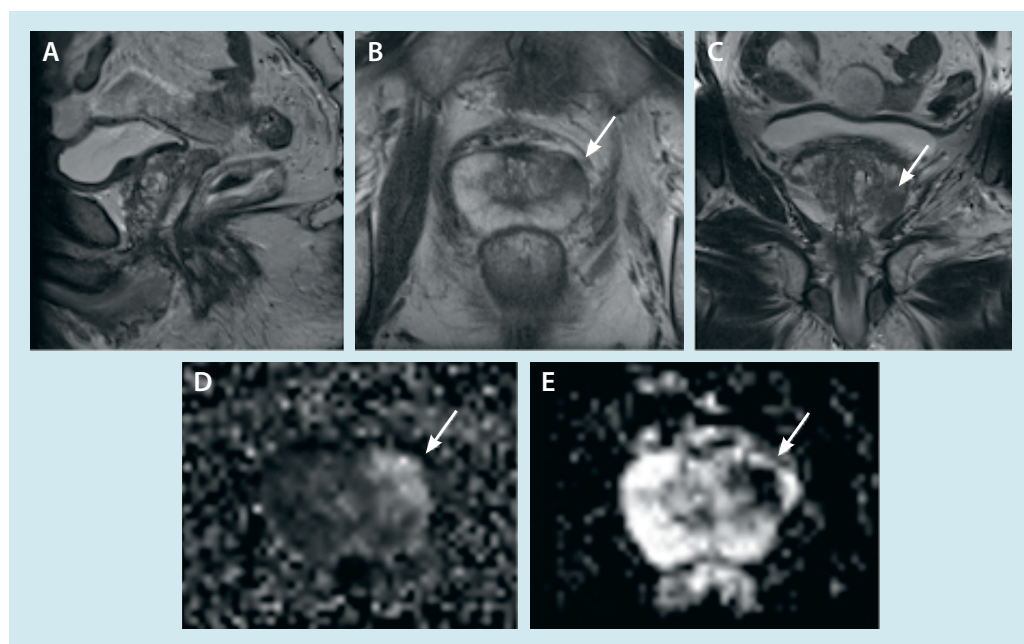
KUVA 2. Eturauhasen magneettikuvaukset HUS:ssa, Meilahden sairaalassa vuosina 2013–2019.

siolaitteistoa radiologi merkitsee epäilyttävät pesäkkeet magneettikuvaan. Näin saadaan eturauhasesta kolmiulotteinen malli kohdennuksen suunnittelua varten (**KUVA 4**). Joissakin tapauksissa PSA-mittauksien, kliinisten löydösten ja magneettikuvauslöydösten välillä voi olla epäsuhtaa. Tällöin PSMA-PET-TT-kuvaus (prostata spesifinen kalvoantigeeni, positroniemissiotomografia, tietokonetomografia) saat-
taa näyttää syöpäpesäkkeen. Siitä voidaan ottaa

koepala kognitiivisesti (ks. jäljempänä) tai sen sijainti voidaan siirtää aiemmin tehtyyn magneettikuvaan ja ottaa sitten koepala kohdennetusti fuusiotekniikalla (7).

Kohdennetut koepalat

Kohdennetut koepalat voidaan ottaa neljällä eri menetelmällä (**TAULUKKO 4**). Nykyisin käytössä on useita kohdennettuun näytteenottoon



KUVA 3. Eturauhasen anatomiset T2-painotteiset kuvat sagittaali- (A), aksiaali- (B) ja koronaalisuunnassa (C). Syöväksi epäiltävä niukkasignaalin pesäke perifeerisen vyöhykkeen etuhaarassa vasemmalla (nuoli, pesäke ei ole sagittaalisuunnan kuvatasossa). D. Pesäke erottuu diffuusiokuvassa kirkkaana (laskennallinen diffuusiokerroin $b = 1600$). E. ADC-kartassa pesäke erottuu niukkasignaalisena.

TAULUKKO 3. Pesäkkeen PI-RADS-luokitus eturauhasen magneettikuvassa.

Tulkinta	PI-RADS-luokka
Kliinisesti merkittävä syöpä erittäin epätodennäköinen	1
Kliinisesti merkittävä syöpä epätodennäköinen	2
Kliinisesti merkittävä syöpä mahdollinen, löydös epävarma	3
Kliinisesti merkittävä syöpä todennäköinen	4
Kliinisesti merkittävä syöpä erittäin todennäköinen	5

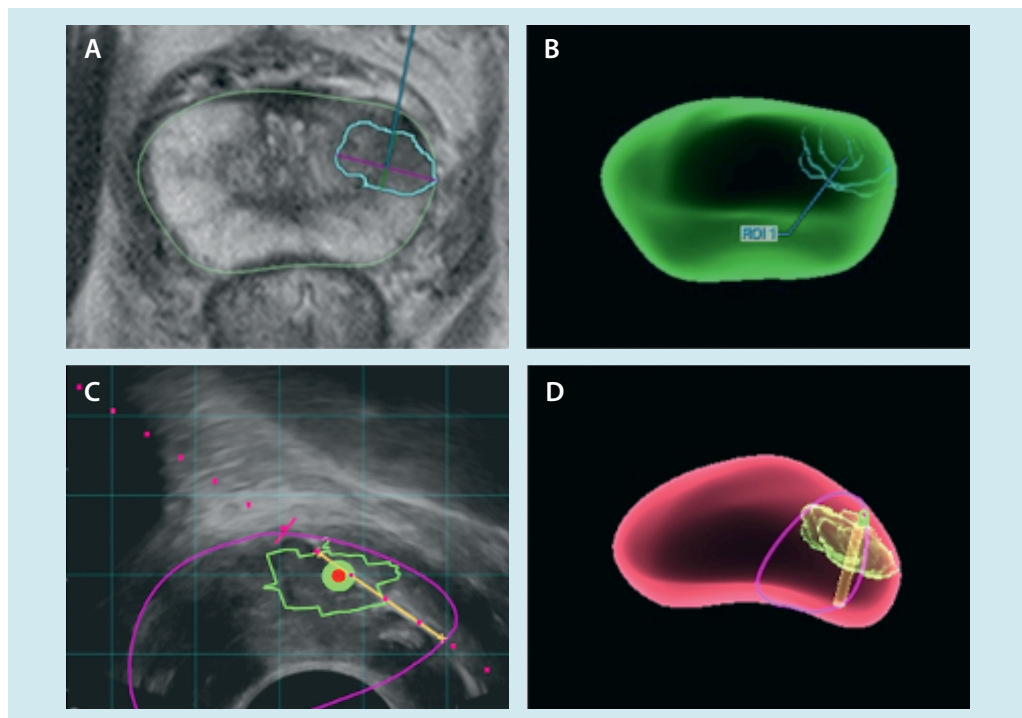
saatavia fuusiolaitteita (**KUVA 5**). Kohdennettujen näytteenottotekniikoiden tulosten välillä ei kirjallisuudessa ole osoitettu merkittäviä eroja (8,9). Fuusiolaitteistojen tekniikassa on kuitenkin eroja. Kohdennetussa koepalojen otossa eturauhasesta otetaan tavallisesti kahdesta neljään näytettä kustakin epäilyttävästä kohteesta ja yleensä enintään kolmesta eri kohteesta. Otettujen näytteiden lukumäärä on tyypillisesti noin neljäsosa totunnaisesta järjestelmällisestä

koepalojen otosta. Näyttöön perustuvaa suositusta siitä, kuinka monta näytettä yksittäisestä kohteesta tulisi ottaa, ei ole.

Ovatko kohdennetut koepalat järjestelmällisiä parempia?

Viime vuosina on kattavasti vertailtu kohdennettua näytteenottoa järjestelmälliseen koepalojen ottoon. Vuonna 2017 julkaistiin Lancetissa käänteentekevä PROMIS-tutkimus, jossa tutkijat totesivat koepaloja edeltävällä magneettikuvauksella löydetävän 18 % enemmän kliinisesti merkittäviä syöpiä kuin järjestelmällisellä koepalojen ottamisella (10). Koepaloja edeltävän magneettikuvauksen arvioitiin myös säästävän jopa 27 % potilaista tarpeettomien koepalojen ottamiselta (10).

Seuraavana vuonna PRECISION-tutkimus osoitti satunnaistetussa asetelmassa, että koepaloja edeltävällä magneettikuvauksella ja kohdennetuilla koepaloilla löydettiin merkittävästi enemmän (38 %) vähintään ISUP-luo-



KUVA 4. A. Radiologi piirtää työasemalla magneettikuvaan leike leikkeeltä eturauhasen ääriviivat ja syöväksi epäiltävän pesäkkeen. Näin eturauhasesta muodostuu kolmiulotteinen malli (B), jonka urologi yhdistää fuusiolaitteistolla eturauhasen kaikukuvaan (C), ja pesäkkeestä saadaan kohdennetut fuusioibiopsiat. D. Näytteenotto-kohta tallentuu järjestelmään. Näytteestä löytyi erilaistumisryhmän 5 syöpä (Gleasonin pistesumma 4 + 5).

kan 2 syöpiä kuin järjestelmällisillä koepaloilla (26 %), minkä lisäksi myös merkityksettömiä syöpiä löytyi merkittävästi vähemmän (11). Vastaavat löydökset vahvistettiin vuonna 2019 vielä kahdessa etenevässä monikeskustutkimuksessa: MRI-FIRST:ssä ja 4M Studyssa (12,13). Kaikki nämä etenevät tutkimukset puoltavat magneettikuvausta ennen koepalojen ottamista. Kun ensimmäiset koepalat ovat negatiiviset, uusintakoepaloissa todetaan kohdennetuissa näytteissä enemmän kliinisesti merkittäviä syöpiä kuin järjestelmällisissä, jopa korostetummin kuin ensimmäisiä koepaloja ottaessa (14).

Aiheesta on tuoreeltaan ilmestynyt myös systemaattisia katsauksia ja meta-analyysyjä (14–16). Näissä katsauksissa on todettu, että kohdennettujen koepalojen avulla havaitaan enemmän kliinisesti merkittäviä syöpiä ja toisaalta useampi kliinisesti merkityksetön syöpä jää löytymättä. Löydös on sama riippumatta kohdennusmenetelmästä (kognitiivinen vs fuusio-ohjelmisto), siitä, ovatko kyseessä ensimmäiset vai uusintakoepalat tai oliko kohdennettua näytteenottoa verrattu järjestelmälliseen koepalojen ottamiseen peräsuolen taikka välilihan kautta (15,16).

Aiheesta tehdystä Cochrane-katsauksessa ei merkittävää syöpää kuitenkaan todettu löytyvän magneettikuvauskohdennuksen avulla enempää kuin järjestelmällisillä koepaloilla, jos kyseessä ovat potilaan ensimmäiset koepalat (17). Uusintakoepaloja otettaessa magneettikuvauskohdennus on kuitenkin tilastollisesti parempi löytämään merkittävät syövät (17). Kohdennuksen lisäetuna on se, että yhden kliinisesti merkittävän syövän löytämiseksi tarvitaan 37 yksittäistä neulanäytettä järjestelmällisessä näytteenotossa, kun kohdennettuja tarvitaan vastaavasti vain yhdeksän. Järjestelmällistä koepalojen ottamista kuitenkin suositellaan edelleen, jos magneettikuvausta ei ole saatavilla (18).

Magneettikuvaus on osoittautunut arvokkaaksi apuvälineeksi tukemaan urologin päätöstä olla ottamatta koepaloja. Eturauhasen magneettikuvauksen on osoitettu olevan kohtalaisen herkkä havaitsemaan merkittävän syövän kannalta epäilyttävät muutokset, mutta vääriäkin positiivisia löydöksiä ilmenee. Magneettikuvauksen negatiivisen testituloksen päätearvo

TAULUKKO 4. Eturauhasen kohdennetussa koepalassa käytettävät menetelmät.

Magneettikuvausohjaus	Radiologi ottaa koepalat kuvauksen yhteydessä, kun potilas on vielä magneettikuvauslaitteessa.
Kognitiivinen ohjaus	Urologi ottaa koepalat peräsuolen kautta kaikukuvausohjauksessa niin, että näytteenottaja ohjaa neulan kohtaan, jossa hän magneettikuvien perusteella arvelee kasvaimen olevan.
Fuusioteknikka peräsuolen kautta	Ensin magneettikuviin merkitään epäilyttävä alue. Fuusiolaitteistossa yhdistetään reaaliaikainen kaikukuva magneettikuvaan. Koepalat otetaan peräsuolen kautta kaikukuvausohjauksessa niin, että näytteenottaja ohjaa neulan arvelee kasvaimen sijaintiin.
Fuusioteknikka transperineaalisesti eli välilihan kautta	Koepalat otetaan transperineaalisesti ja kaikukuvaus tehdään peräsuolen kautta. Näytteenottaja ohjaa neulan fuusiolaitteiston avulla kohtaan, jossa kasvaimen magneettikuvien perusteella arvellaan sijaitsevan. Tämä vaatii ihon ja neulan kulkureitin puuduttamisen sekä neulaa ohjaavan hilan.

(NPV) on 82 % (69–92 %) kaikkien syöpien osalta ja 88 % (85–92 %) kliinisesti merkittävien syöpien osalta (19). Magneettikuvauksen ennustearvot ja niiden suhde syövän esiintyvyyteen PROMIS-tutkimuksessa esitetään **TAULUKOSSA 5**.



KUVA 5. Laitteisto kohdennettua näytteenottoa varten. Vasemmalla fuusiolaitte, keskellä kaikukuvauslaitte ja oikealla magneettikentän luova generaattori, joka toimii liiketunnistimena. Kaikukuvauslaitteen anturiin on liitetty seurantalaite, joka mahdollistaa reaaliaikaisen seurannan. Aluksi eturauhasen skannataan laitteistoon ja sitten luodaan ohjelmistoon eturauhasen ääri viivat. Magneettikuvassa piirretty eturauhasen yhdistetään kaikukuvauspiirrettyyn eturauhasen eli tehdään kuvien fuusio. Radiologi on aiemmin merkinnyt eturauhasen alueelle epäilyttävän kohteen.

TAULUKKO 5. Kliinisesti merkittävien eturauhassyöpien (ISUP-erilaistumisryhmä ≥ 2) esiintyvyys PROMIS-tutkimuksessa (9). Tässä potilasjoukossa syövän esiintyvyys oli 53 % (308/576 potilasta).

	Magneettikuvausohjatut koepalat, % (95 %:n luottamusväli)	Järjestelmälliset koepalat, % (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Herkkyys	88 (84–91)	48 (43–54)	< 0,0001
Tarkkuus	45 (39–51)	99 (97–100)	< 0,0001
PPV	65 (60–69)	99 (95–100)	< 0,0001
NPV	76 (69–82)	63 (58–67)	< 0,0001

PPV = positiivisen testituloksen ennustearvo, NPV = negatiivisen testituloksen ennustearvo

Magneettikuvaus suuri negatiivisen testituloksen ennustearvo tarkoittaa, että kun magneettikuvauslöydös on negatiivinen ja kliininen syöpäepäily vähäinen, koepalat voidaan jättää ottamatta. Näyttö tästä on kuitenkin vielä heikkoa. PSA-tiheys eli PSA-pitoisuuden ja eturauhasen tilavuuden suhdeluku vaikuttaisi lupaavalta lisämuuttujalta auttamaan sen arvioinnissa, onko koepalat turvallista jättää ottamatta. Kun magneettikuvauslöydös oli vapauttava ja PSA-tiheys < 0,15 ng/ml/ml, parani magneettikuvaus NPV 84 %:sta peräti 90 %:iin tuoreessa meta-analyysissä (20).

Kohdennetut koepalat uusiutuneessa eturauhassyövässä

Eturauhasen koepalojen ottamisaiheita ovat myös sädehoidon jälkeinen PSA-arvon suureneneminen ja paikallisen syövän uusiutumisen selvittäminen. Parantavaksi tarkoitettua sädehoidon jäljiltä eturauhassyöpä uusiutuu kymmenen vuoden seurannassa 17–47 %:lla potilaista, joilla on keskisuuren riskin paikallinen eturauhassyöpä ja peräti 45–57 %:lla potilaista, joiden riski on suuri (18).

Jos potilas on riittävän hyväkuntoinen ja elinajan odotetta on jäljellä niin paljon, että mahdollisista lisähoidoista katsotaan olevan enemmän hyötyä kuin haittaa, voidaan hänelle harkita sädehoidon jälkeen toisen vaiheen salvage-hoitoja. Magneettikuvaus on vakiinnuttanut asemansa tutkimuksena syövän paikallisen uusiutumisen havaitsemiseksi (21,22). Pesäkkeestä voidaan ottaa kohdennetut näytteet. Sädehoidon jälkeisten salvage-hoitojen osalta näyttö ennusteen paranemisesta on kuitenkin toistaiseksi vielä niukkaa, ja hoitoihin liittyy

merkittäviä haittavaikutuksia. Siten hoitoja ei vielä puolleta eturauhassyövän hoitosuosituksissa, vaan ne suositellaan toteutettavaksi kliinissä tutkimuksissa (18).

Aktiiviseuranta

Aktiiviseurannassa potilasta, jolla on kliinisesti merkityksetön eturauhassyöpä, seurataan tarkasti ennalta tehdyn suunnitelman mukaisesti. Seurannan tarkoituksena on löytää kliinisesti merkitykselliset ja hoitoa vaativat syövät, joista noin 30 % jää löytymättä tavanomaisin diagnostisin keinoin. Aktiiviseurannan kannalta oleellista on potilasvalinta. Tavoitteena on ohjata potilaat, joilla on kliinisesti merkityksellinen eturauhassyöpä, välittömään parantavaan hoitoon. Toisaalta tavoitteena on, ettei kliinisesti merkityksettömiä hyväennusteisia syöpiä edes todettaisi, jotta potilas ei saisi turhaa diagnoosia eikä aktiiviseurantaakaan tarvittaisi. Parantavaksi tarkoitettuihin hoitoihin liittyy aina haittoja (23).

Aktiiviseuranta perustuu toistuviin PSA-mittauksiin, kliinisiin tutkimuksiin ja etenkin eturauhasesta otettaviin koepaloihin. Tyypillisesti koepalojen ottaminen on uusittu tietyin väliajoin (1–3 vuoden välein) tai tarvittaessa, esimerkiksi PSA-pitoisuuden merkittävästi suurennuttua. Koepalojen ottaminen on kuitenkin potilaille epämiellyttävää, ja siihen liittyy haittoja, kuten tulehdusriski, minkä takia potilaiden hoitomyöntyvyys toistuviin koepalojen ottoon ei ole kovin hyvä (24,25). Kohdennettujen koepalojen avulla näitä haittoja voitaneen vähentää (26).

Vuonna 2017 julkaistiin PI-RADS-luokitukseen perustuva PRECISE-suositus aktiivi-

seurantapotilaiden magneettikuvaustulosten raportointiin (27). Pyrkimyksenä on standardoida raportointi ja helpottaa tutkimustulosten vertailua. Siinä suositellaan eturauhassyövän radiologisen etenemisen todennäköisyyden arvioimista asteikolla yhdestä viiteen. Asteikon luku 1 vastaa tilannetta, jossa pesäke on kokonaan hävinnyt, ja vastaavasti luku 5 tilannetta, jossa tauti on levinnyt paikallisesti esimerkiksi kapselin läpi tai rakkularauhasiin (**TAULUKKO 6**).

PI-RADS-luokkien 3–5 löydös magneettikuvauksessa aktiiviseurannan alkaessa korreloi aktiivihoidon siirtymisen kanssa (28). Toisaalta normaali magneettikuvauslöydös, etenkin pienen PSA-tiheyteen (alle 0,15) yhdistyneenä, näyttäisi hyvin tunnistavan potilaat, joiden taudin etenemisriski on hyvin pieni ja joiden eturauhaskoepalojen ottaminen seurannan aikana mahdollisesti voitaisiin välttää (18,29). Magneettikuvaus yhdistettynä kohdennettuun koepalojen ottamiseen eturauhassyövän aktiiviseurannassa vaikuttaisi myös kustannustehokkaamalta kuin tavanomainen koepalojen ottaminen (30).

Virhelähteet

Eturauhasen muoto kaikukuvauksen yhteydessä ei ole aivan sama kuin magneettikuvauksen aikana, sillä peräsuolella oleva anturi painaa eturauhasta, erityisesti eturauhasen kärjen alueella. Joitakin laitteita käytettäessä voidaan pyrkiä korjaamaan eturauhasen muodon muuttuminen. Tästä huolimatta näytteenottoneulaa kohdistettaessa virhematkaa kohteeseen saattaa kertyä noin puoli senttimetriä (19).

Magneettikuvat voidaan tulkita virheellisesti, kohdennetut näytteet eivät välttämättä osu kohteeseen eikä syöpä ehkä näy magneettikuvissa, jolloin niiden tai koepalojen löydös on virheellisesti negatiivinen. Magneettikuvauksen tulkinta on tekijäriippuvaista ja vaatii sekä perehtymistä että kokemusta. Radiologikohtaiset erot löydösten tulkinnassa ovat varsin suuria (31). Kun syöpää ei havaita magneettikuvauksessa, on usein kyse pienestä hyvin erilaistuneesta syövästä, kasvutavaltaan diffuusista tai monipesäkkeisestä taudista taikka siitä, että verenvuodon jäljet tai tulehdusmuutokset ovat

TAULUKKO 6. PRECISE-suositus radiologisen etenemisen arvioimiseksi aktiiviseurannassa. Merkittäväksi tulkittava koon muutos on vähintään 5 mm (27).

Arvio etenemisen todennäköisyydestä	Tulkinta
1	Pesäke hävinnyt
2	Pesäke pienentynyt merkittävästi tai erottuu huonommin
3	Löydös ennallaan
4	Pesäke kasvanut merkittävästi tai erottuu selvemmin
5	Ilmaantunut kapselin läpikasvu, leviämisen rakkularauhasiin tai muualle

haitanneet tulkintaa. Joskus jälkikäteenkään tarkasteltuna kliinisesti merkittävä syöpä ei erotu magneettikuvissa (32). Magneettikuvauksen vahvuus on kuitenkin sen keskimäärin hyvä negatiivisen testituloksen ennustearvo (33).

Magneettikuvauksen positiivisen testituloksen ennustearvo on kuitenkin vain kohtalainen, joten vaikka siinä näkyisi syövän osalta epäilyttävä pesäke, magneettikuvaus ei ainakaan toistaiseksi voi korvata koepalojen ottamista vaan pesäkkeen luonne on varmistettava histologisesti (33). Magneettikuvaus on kuitenkin vakiinnuttanut asemansa eturauhassyövän diagnostiikassa. EAU (European Association of Urology) ja NICE (National Institute for Health and Care Excellence) suosittelevat, että syöpäepäilyn yhteydessä magneettikuvaus tulisi tehdä ennen koepalojen ottamista ja kaikista PI-RADS-luokkien 3–5 pesäkkeistä tulisi ottaa kohdennetut koepalat, mikä oli myös PRECISION-tutkimuksen johtopäätös (11). EAU:n suosituksessa ensimmäisellä kerralla tulisi ottaa kohdennettujen koepalojen lisäksi myös järjestelmälliset koepalat, mutta uusinta-koepalojen ottamisen yhteydessä pelkkien kohdennettujen koepalojen katsotaan riittävän.

Ylidiagnostiikan minimoimiseksi HUS:ssa suosituksemme on ottaa vain kohdennetut koepalat, jos muuta erityistä syytä (hyvin suuri PSA-arvo, tunnustelulöydös) järjestelmällisten koepalojen ottamiseen ei ole. Ylidiagnostiikan välttämiseksi voidaan joutua hyväksymään, että kliinisesti merkittävän eturauhassyövän diagnoosi viivästyy 10 %:lla miehistä mahdollisesti

Ydinasiat

- ▶ Eturauhasen kohdennetuilla koepaloilla pyritään löytämään kliinisesti merkittävät syövät ja välttämään kliinisesti merkityksellisten syöpien yli diagnostiikka.
- ▶ Näytteenotto kohdennetaan magneettikuvaus PI-RADS-luokkien 3–5 pesäkeisiin.
- ▶ Kohdentaminen on mahdollista magneettikuvauslaitteen avulla tai myöhemmin kaikukuvausohjauksessa fuusiotekniikalla tai kognitiivisesti.
- ▶ Magneettikuvaus tulisi tehdä jo ennen ensimmäisten koepalojen ottamista, jos epäillään muuta kuin pienen riskin syöpää.
- ▶ Negatiivinen magneettikuvauslöydös ei sulje pois kliinisesti merkittävän syövän mahdollisuutta, mutta jos kliinisesti merkittävää syöpää ei epäillä, voidaan koepalat jättää ottamatta.

merkittävästikin. Jos koepalat jätetään ottamatta, järjestetään PSA-seuranta ja tarvittaessa uusi magneettikuvaus (34).

Haitat

Eturauhasen neulanäytteiden ottoon liittyy merkittävä haittariski. Toimenpide voi paikallisuudutuksesta huolimatta olla potilaalle kivulias, ja sen seurauksena esiintyy usein virtsaisuutta (10–84 %), peräsuolen verenvuotoa (1–45 %), siemennesteen verisyyttä (1–93 %) ja harvinaisempina haittana virtsaumpi (0–10 %) (35). Toimenpiteeseen liittyy uloste-kontaminaation vuoksi myös 2–7 %:n riski saada bakteeritulehdus, joka on mahdollista haittavaikutuksista vakavin ja useimmiten sairaalahoitoa vaativa (36). Lähes puolessa tulehdustapauksista esiintyy bakteereita samanaikaisesti myös veressä (36). Laajakirjoinen, hyvin eturauhaseen tunkeutuva suojamikrobilääkitys on välttämätön koepalojen ottoon liittyvien tulehdusten välttämiseksi.

Koska kohdennettuja näytteitä otetaan tyyppillisesti merkittävästi vähemmän kuin käytettäessä totunnaista tekniikkaa, aiheutuu potilaalle vähemmän kipua ja verenvuotoa (26). Vielä ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan, että kohdennuksella vähennettäisiin tulehdushaittoja (37,38). Niin kauan kuin näytteet otetaan peräsuolen kautta, kuten tavanomaista tekniikkaa käytettäessäkin, liittyy niihin tulehdusriski. Ottamalla koepala välilihan kautta eli transperineaalisesti taas voidaan välttää ulostekontaminaatio, jolloin tulehdusriskikin on huomattavasti pienempi (39).

Lopuksi

Eturauhasen magneettikuvaus ja kohdennetut koepalat ovat lyhyessä ajassa mullistaneet eturauhassyöpädiagnoosin. Sekä EAU että NICE ovat vuonna 2019 suosituksissaan linjanneet, että ennen eturauhasen neulanäytteiden ottamista potilaan eturauhanen tulisi magneettikuvaus. Magneettikuvaustarve on jo lisääntynyt jyrkästi eikä päivitettyjen suositusten myötä tarpeen lisääntymiselle näy loppua. Tämä suurentaa painetta lisätä sekä kuvauksen kapasiteettia että radiologien perehtyneisyyttä eturauhasen magneettikuvauslöydösten tulkintaan.

Myös magneettikuvausnopeuttamista sekä kustannusten pienentämistä siirtymällä esimerkiksi biparametriseen kuvantamiseen ja automaattiseen tekoälypohjaiseen avustukseen kuvien tulkinnassa kehitellään. Kustannuksista ja kapasiteetin rajallisuudesta huolimatta vaikuttaa todennäköiseltä, että eturauhasen magneettikuvaus ja koepalojen ottamisen kohdentaminen kuvauslöydösten perusteella on tullut eturauhassyöpädiagnoosiin jäädäkseen. ■

ANSSI PÉTAS, LT, Urologian erikoislääkäri
HYKS Vatsakeskus, Urologian linja

KANERVA LAHDENSUO, LT, Urologian el, erikoislääkäri
HYKS Vatsakeskus, Urologian linja

ANU KENTTÄMIES, LT, radiologian erikoislääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, Kuvantaminen, Radiologia
HUS Meilahden sairaala

ANTTI RANNIKKO, LT, urologian apulaisprofessori
Helsingin yliopisto, Clinicum ja Oncosys tutkimusohjelma
Osastonylilääkäri, HUS Vatsakeskus, urologian linja

VASTUUTOIMITTAJA
Tuomas Mirtti

KIRJALLISUUTTA

- Syöpä 2017 -raportti. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2019. <https://syoparekisteri.fi/tilasto/>.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, ym. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932–42.
- Barentsz JO, Richenberg J, Clementa R, ym. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746–57.
- Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS). American College of Radiology 2015. www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/.
- PI-RADS version 2.1 American College of Radiology 2019. www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS.
- Kenttämies A, Rannikko A. Eturauhassyövän magneettikuvaus. *Duodecim* 2015; 131:1233–44.
- Lopci E, Saita A, Lazzeri M, ym. 68Ga-PSMA positron emission tomography/computerized tomography for primary diagnosis of prostate cancer in men with contraindications to or negative multiparametric magnetic resonance imaging: a prospective observational study. *J Urol* 2018;200:95–103.
- Wegelin O, Exterkate L, van der Leest, ym. The FUTURE trial: a multicentre randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2019;75:582–90.
- Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, ym. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66:343.
- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC ym. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815–22.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, ym. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *NEJM* 2018; 378:1767–77.
- Rouvière O, Puech P, Renard-Penna, ym. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20:100–9.
- van der Leest M, Cornel E, Israël B, ym. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2019;75:570–8.
- Exterkate L, Wegelin O, Barentsz J, ym. Is there still a need for repeat systematic biopsies in patients with previous negative biopsies in the era of magnetic resonance imaging-targeted biopsies of the prostate? *Eur Urol Oncol* 2020;3:216–23.
- Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, ym. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy versus systematic biopsy in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76:284–303.
- Valerio M, Donaldson I, Emberton M, ym. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol* 2015;68:8–19.
- Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, ym. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, ym. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG guidelines on prostate cancer. Arnhem: European Association of Urology 2020. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
- Moldovan P, Udrescu C, Ravier E, ym. Accuracy of elastic fusion of prostate magnetic resonance and transrectal ultrasound images under routine conditions: a prospective multi-operator study. *PLoS One*, julkaistu verkossa 29.12.2016. DOI:10.1371/journal.pone.0169120.
- Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, ym. Predictive factors of missed clinically significant prostate cancers in men with negative MRI: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;204:24–32.
- Luzurier A, Jouve De Guibert PH, Allera A, ym. Dynamic contrast-enhanced imaging in localizing local recurrence of prostate cancer after radiotherapy: Limited added value for readers of varying level of experience. *J Magn Reson Imaging* 2018;48:1012–23.
- van der Poel H, Grivas N, van Leeuwen P, ym. The role of MRI for detection and staging of radio- and focal therapy-recurrent prostate cancer. *World J Urol* 2019;37:1485–90.
- Vasarainen H, Ruutu M, Rannikko A. Eturauhassyövän aktiiviseuranta. *Duodecim* 2011;127:593–9.
- Bokhorst LP, Alberts AR, Rannikko A, ym. Compliance rates with the prostate cancer research international active surveillance (PRIAS) protocol and disease reclassification in noncompliers. *Eur Urol* 2015;68:814–21.
- Bokhorst LP, Lepistö I, Kakehi Y, ym. Complications after prostate biopsies in men on active surveillance and its effects on receiving further biopsies in the Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) study. *BJU Int* 2016;118:366–71.
- Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, ym. Complications and adverse events of three magnetic resonance imaging-based target biopsy techniques in the diagnosis of prostate cancer among men with prior negative biopsies: results from the FUTURE trial, a multicentre randomised controlled trial. *Eur Urol Oncol* 2019;2:617–24.
- Moore C, Giganti F, Albertsen P, ym. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the PRECISE recommendations-a report of a european school of oncology task force. *Eur Urol* 2017;71:648–55.
- Eineluoto JT, Järvinen P, Kenttämies A, ym. Repeat multiparametric MRI in prostate cancer patients on active surveillance. *PLoS One*, julkaistu verkossa 27.12.2017. DOI:10.1371/journal.pone.0189272
- Alberts P, Roobol MJ, Drost FH, ym. Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2017;120:511–9.
- Patel S, Rongen JJ, Fütterer JJ, ym. The role of multiparametric magnetic resonance imaging in active surveillance for men with low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness modeling study. *Eur Urol Oncol* 2018;6:476–83.
- Muller BG, Shih JH, Sankineni S, ym. Prostate cancer: interobserver agreement and accuracy with the revised prostate imaging reporting and data system at multiparametric MR imaging. *Radiology* 2015;277:741–50.
- Borofsky S, George AK, Gaur S, ym. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology* 2018;286:186–95.
- Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, ym. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017;72:250–66.
- Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, ym. PI-RADS steering committee: The PI-RADS multiparametric MRI and MRI-directed biopsy pathway. *Radiology* 2019; 292:464–74.
- Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, ym. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876–92.
- Lahdensuo K, Huotari K, Rannikko A. Eturauhasen näytenäytteiden ottamisen jälkeiset tulehdukset. *Duodecim* 2018;134:793–9.
- Borghesi M, Ahmed H, Nam R, ym. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71:353–65.
- Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013; 14:209–13.
- Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, ym. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect* 2016;144:1784–91.

SIDONNAISUDET

Anssi Pétas: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas Pharma)

Kanerva Lahdensuo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (SwanMedica, Astellas Pharma, EDAP TMS, Boston Scientific), luottamustoimet (Suomen Urologiyhdistyksen sihteeri 2018 lähtien)

Antti Rannikko: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas Pharma, Orion, Kaiku, AqSens, Philips), korvaukset koulutus- ja kongressi-

kuluista (Astellas), luottamustoimet (Eturauhassyövän Käypä hoito -työryhmän jäsen, Ida Montinin säätiön hallituksen jäsen, Orionin tutkimussäätiön hallituksen jäsen), muut sidonnaisuudet (Suomen Urologipalvelu Oy, klinisiä lääketutkimuksia: Orion, Astellas, Medivation, Pfizer, RhoVac ApS, LIDD)

Anu Kenttämies: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas Pharma)