

Anssi Auvinen, Tuomas Mirtti ja Antti Rannikko

Kolmiportainen seulontamalli vähentää ylidiagnostiikkaa

Mullistaako magneettikuvaus eturauhassyövän seulonnan?

Helsingin ja Tampereen alueella on käynnissä laaja, satunnaistettu eturauhassyövän seulontatutkimus, ProScreen (1,2). Alustavat tulokset osoittavat, että tutkimuksessa käytetyllä kolmiportaisella seulonnalla löydettävistä syövästä merkittävä määrä on aggressiivisia, hoitoa vaativia erilaistumisryhmän (grade group, GG) 2–5 tapauksia, ja vain viidesosa on hyväennusteisia syöpiä (GG 1), joita ei tarvitse hoitaa aktiivisesti (1). Tämä viittaa siihen, että käytetyllä lähestymistavalla voitaisiin saavuttaa selvästi parempi tasapaino seulonnan hyötyjen ja haittojen välillä kuin pelkkään prostataspesifisen antigeenin (PSA) testiin pohjautuvalla seulonnalla.

Aiemmassa, pelkkään PSA-testiin pohjautuvassa satunnaistetussa eturauhassyövän seulontatutkimuksessa (ERSPC) osoitettiin eturauhassyöpäkuolleisuuden 20 %:n suhteellinen väheneminen, absoluuttinen vaikutus oli 1–2 kuolemaa vähemmän tuhatta seulontaan kutsuttua miestä kohti (3). Kahdessa menetelmällisesti heikommassa satunnaistetussa tutkimuksessa kuolleisuuden vähenemistä ei havaittu (4). PSA-seulonnan haittana oli laaja ylidiagnostiikka: ERSPC-tutkimuksen seulontaryhmässä eturauhassyöpien määrä suureni 40 % eli löydettiin yksi ylimääräinen syöpä 32–35 miestä kohti (3). Tällöin hyötyjen ja haittojen tasapaino on pidetty epäsuotuisana.

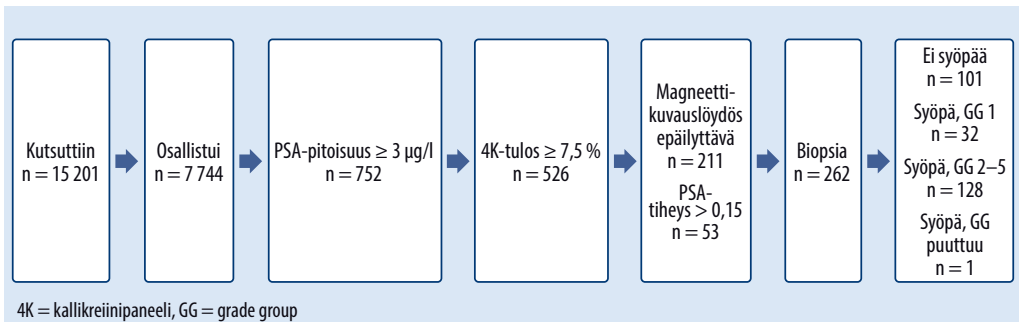
Magneettikuvaus (MK) on mullistanut eturauhassyövän diagnosoinnin, ja sen käyttöä seulonnassa selvitetään aktiivisesti (5). Suomalainen tutkimus tehdään pragmaattisesti eli normaaleja klinisiä käytäntöjä noudattaen ja

kattavalla väestöpohjaisella aineistolla, jotta seulonnan käyttöönoton vaikutuksia pystytään arvioimaan realistisesti (6).

ProScreen-tutkimuksen seulonta-algoritmi sisältää ensimmäisenä PSA-testin. Jos plasman PSA-pitoisuus on suurentunut (vähintään 3 µg/l), tehdään samasta verinäytteestä kallikreiniipaneelin (4K) määrittäminen. Mikäli 4K-tulos on suurentunut (vähintään 7,5 %), tehdään eturauhasen MK. Jos MK:ssa havaitaan epäilyttävä löydös (PI-RADS-pistemäärä 3–5), otetaan kohdennetut kudokset.

Tutkimus käynnistyi vuonna 2017, ja sen ensimmäisessä vaiheessa satunnaistettiin Helsingin ja Tampereen miesväestö 50–63-vuotiaiden ikäryhmässä siten, että neljännes muodosti seulontahaaran ja loput vertailuhaaran. Seulontaan kutsuttiin 15 000 miestä, ja hieman yli puolet heistä osallistui. Seulonnassa todettiin 161 syöpää, joista 128 (80 %) oli aggressiivisia (GG 2–5) ja 32 (20 %) hyvin erilaistuneita (GG 1) ([KUVA](#)).

Tutkimuksen lähtökohtana oli minimoida ylidiagnostiikka. Kallikreiniipaneelin avulla seulontapositiivisten määrä väheni 30 % verrattuna pelkkään PSA-testiin. MK:n jälkeen biopsioihin ohjattiin 28 % miehistä, joiden PSA-pitoisuus oli suurentunut. Hieman yli puolella miehistä, joilta otettiin biopsia, todettiin syöpä. Vertailuryhmän miehillä todettiin 355 eturauhassyöpää keskimäärin 3,2 vuoden seurannassa. Vertailuhaaraan nähden seulontaryhmässä todettiin yksi hyvin erilaistunut syöpä enemmän 900 miestä kohti (riskiero 0,11 %) ja yksi aggressiivinen syöpä 200 miestä kohti (riskiero



KUVA. ProScreen-tutkimuksen ensimmäisen seulontakierroksen tulokset. Magneettikuvauslöydöstä pidettiin epäilyttävänä, jos kliinisesti merkittävän syövän radiologista todennäköisyyttä kuvaava PI-RADS-pistemäärä oli 3–5 eli vähintään kohtalainen. PSA-tiheys (PSAD) arvioitiin PSA-pitoisuuden ja eturauhasen tilavuuden suhteena.

0,51 %). Tämä on huomattava muutos ERSPC-tutkimukseen, jossa 80 % ensimmäisellä seulontakierroksella todetuista syövästä oli pienen riskin tapauksia (7).

Tulokset ovat alustavia ja kuvaavat vain yhden seulontakierroksen löydöksiä. Tutkimuksen päätavoite on arvioida seulonnan kuolleisuusvaikutusta kymmenen ja viidentoista vuoden seurannassa. Sitä ennen arvioidaan toistetun seulonnan vaikutuksia ja seulontamenetelmän herkkyyttä välisyöpien ilmaantuvuuden avulla. Tutkimusväestöä ollaan laajentamassa myös Helsingin ja Tampereen lähikuntiin.

Ruotsissa on käynnissä kaksi laajaa seulontatutkimusta. Vain Göteborgin G2-tutkimus muistuttaa ProScreen-tutkimusta eli siihen kuuluu seulomaton vertailuryhmä (8). Siellä kuitenkin kaikki PSA-positiiviset miehet ohjataan suoraan MK:een ja tutkimusväestö on pienempi. Stockholm3-MRI-tutkimuksen asetelma koskee lähinnä diagnostista testiä, sillä siinä satunnaistetaan seulontapositiiviset miehet joko MK:een tai suoraan biopsiaan (9). Kummassakaan tutkimuksessa ei ole tavoitteenä kuolleisuuden arvioiminen.

Euroopan komissio on antanut ehdollisen suosituksen eturauhassyövän seulonnasta, mikäli sen vaikuttavuudesta on näyttöä, se on terveyspoliittinen prioriteetti ja tarvittavat resurssit ovat saatavilla (10). Tätä on tulkittu hyvin monella tavalla. MK:een perustuvan seulonnan hyödyistä ei ole näyttöä, sillä tuloksia on vasta syöpien löytymisestä, ei kuolleisuusvaikutuksesta tai etäpesäkkeisen syövän vähenemisestä. Myös elämänlaatuvaikutuksista ja kustannus-

vaikuttavuudesta tarvitaan lisänäyttöä. Näiden tietojen tuottaminen on ProScreen-tutkimuksen tavoite.

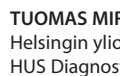
EU-rahoitteisessa PRAISE-U-hankkeessa arvioidaan seulonnan tarjoamista pilottihankkeina neljässä maassa ilman vertailuasetelmaa (11). Ruotsissa on käynnistetty alueellisia seulontakokeiluja (12). Näiden lähtökohta on vähentää organisoimattoman seulonnan tuottamia haittoja korvaamalla ne protokollaan pohjautuvalla seulonnalla. Ne eivät kuitenkaan tuota tietoa seulonnan vaikuttavuudesta.

Suomessakin on eduskuntaa myöten tehty aloitteita eturauhassyövän seulonnan käynnistämiseksi. Erittäin paljon terveydenhuollon resursseja sitovan toiminnan käynnistäminen vain sillä perusteella, että siitä toivotaan olevan hyötyjä ilman tieteellistä näyttöä, ei nykytilanteessa vaikuta mielekkäältä. ■

Kitämme kaikkia ProScreen-tutkijaryhmän jäseniä sekä tutkimusta rahoittaneita Suomen Syöpäsäätiötä, Suomen Akatemiaa, Jane ja Aatos Erkon säätiötä, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiötä sekä Pirhan ja HUS:n VTR-rahoitusta.



ANSSI AUVINEN, LT, professori
Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, terveystieteiden yksikkö



TUOMAS MIRTTI, LT, tutkimusprofessori
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta
HUS Diagnostiikkakeskus, patologia



ANTTI RANNIKKO, LT, professori
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta
HUS Vatsakeskus, urologia

KIRJALLISUUTTA

1. Auvinen A, Tammela T, Mirtti T, ym. Prostate cancer screening with PSA, kallikrein panel, and MRI. *JAMA* 2024;331:1452–9.
2. Rannikko A, Leht M, Mirtti T, ym. Population-based randomised trial of screening for clinically significant prostate cancer – a pilot study. *BJU Int* 2022;130:193–9.
3. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, ym. 16-year follow-up of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2019;76:43–51.
4. Ilic D, Djulbegovic M, Jung H, ym. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen test. *BMJ* 2018;362:k3519.
5. Bratt O, Auvinen A, Godtman RA, ym. Screening for prostate cancer: evidence, ongoing trials, policies, and knowledge gaps. *BMJ Oncol* 2023. DOI:10.1136/bmjonc-2023-000039.
6. Auvinen A, Rannikko A, Taari K, ym. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (Pro-Screen): study design and rationale. *Eur J Epidemiol* 2017;32:521–7.
7. van der Cruysen-Koeteren IW, Roobol MJ, ym. Tumor characteristics and prognostic factors in two subsequent screening rounds with four-year interval within prostate cancer screening trial ERSPC Rotterdam. *Urology* 2006;68:615–20.
8. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, ym. Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only. *N Engl J Med* 2022;387:2126–37.
9. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, ym. MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med* 2021;325:908–20.
10. Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: a new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01. EUR-Lex 2022. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2022.473.01.0001.01.ENG.
11. Beyer K, Leenen R, Venderbos L, ym. Health policy for prostate cancer early detection in the European Union and the impact of opportunistic screening. *J Person Med* 2024;14:84.
12. Bratt O, Godtman RA, Jiborn T, ym. Population-based organised prostate cancer testing: results of the first invitation of 50-year-old men. *Eur Urol Oncol* 2024;85:207–14.

SIDONNAISUDET

Anssi Auvinen: Ei sidonnaisuuksia

Tuomas Mirtti: Apuraha (Roche, Merck, Pfizer, Nektar Therapeutics, Suomen Akatemia, Suomen Syöpäjärjestöt, Suomen Lääketieteen Säätiö, Helsingin yliopisto, HUS (VTR-rahoitus, FICAN South -rahoitus), Sigrid Juséliuksen Säätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Astellas, Astra Zeneca, Aiforia Technologies Oyj), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer), muut sidonnaisuudet (Aikakauskirja Duodecim, lääketieteellisen toimituksen jäsen; omistus: Medmil Oy, Terveysresurssi Oy)

Antti Rannikko: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, Janssen, Orion, Pfizer), muut sidonnaisuudet (tutkimussäätiön hallituksen jäsenyys, Ida Montinin säätiö ja Orionin tutkimussäätiö; kliininen konsultti, Aqsens, Kaiku ja Philips)