Vesa Kataja
Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
Professori, ma., Itä-Suomen yliopisto, Lääketieteen laitos
Ylilääkäri, Syöpäkeskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

Eturauhassyövän PSA-seulonnasta – vielä kerran

Eturauhassyövän yleisin riskitekijä on ikääntyminen. Diagnoosien määrä on kasvanut aktiivisen PSA-mittauksen vuoksi. Ikävakioidussa tautikuolleisuudessa ei ole tapahtunut muutoksia. Väestöpohjainen PSA-seulonta vähentää satunnaistetun tutkimuksen mukaan eturauhassyöpäkuolleisuutta noin 20 %. Absoluuttinen hyöty jää vähäiseksi, ja kliinisesti inaktiivisen, seulonnassa havaitun syövän hoidosta on enemmän haittaa kuin hyötyä. Toiminnan kustannusvaikuttavuudesta ei ole tutkittua tietoa. Missään maassa ei väestöpohjaista seulontaa ole hyväksytty kansalliseen seulontaohjelmaan. PSA-mittaus oireettomilta miehiltä, esimerkiksi osana terveystarkastusta, on epäeettistä varsinkin, jos se tehdään lupaa kysymättä ja mahdollisia seurauksia selittämättä. Tehokkain tapa vähentää taudin ilmaantuvuutta on lopettaa PSA-mittaukset, jolloin ilmaantuvuus puolittuu mutta vaikutus kuolleisuuteen on olematon.

Yleinen hokema syöpäsairauksista puhuttaessa on, että syöpä täytyy löytää varhain. Vaikka se usein pitääkin paikkansa, on se myös karkea yleistys, joka ei toteutuessaan johdakaan siihen, mitä tavoitellaan. Kaikkia syöpiä ei tarvitse eikä pidäkään löytää varhain. Itse asiassa monia syöpiä ei pitäisi löytää lainkaan. Tähän joukkoon kuuluu suuri osa varhaisvaiheen eturauhassyövistä – taudista, jonka PSA-aikakausi on synnyttänyt.

PSA-testiä on kehitetty 1970-luvulta lähtien, mutta kliiniseen käyttöön se tuli vasta 1980-luvun lopulla Thomas A. Stameyn julkaisun jälkeen (1). Siitä onkin tullut maailman eniten käytetty syöpämerkkiaine – ja valitettavasti myös hoidon kohde. Stamey vertasi PSA-testiä eturauhasen happamaan fosfataasiin (PAP) ja totesi mm., että PSA on selvästi sensitiivisempi kuin PAP löytämään eturauhassyövän. Hän totesi myös, että kumpikaan testi ei ole eturauhassyövälle spesifinen. Näin tulivat PSA-testin keskeisimmät ongelmat myös sen seulontakäytössä todetuksi jo 25 vuotta sitten.

PSA-seulontatutkimukset

Eurooppalaissa ERSPC-tutkimuksessa PSA-seulontatestauksen todettiin vähentävän eturauhassyöpäkuolleisuutta 21 % yhdentoista vuoden seurannan aikana (2). Seulotussa alaryhmässä 55–69-vuotiailla tämä tarkoittaa yhtä eturauhaskuolemaa vähemmän tuhatta seulottua kohti. Toisella tavalla ilmaistuna PSA-seulonta vähensi yhden eturauhassyöpäkuoleman 10 000 henkilövuotta kohti. Suomalaisilla tutkijoilla ja miehillä oli tässä tutkimuksessa erittäin merkittävä osa: 80 144 suomalaista miestä, ylivoimaisesti suurin joukko, osallistui tähän seitsemän maan (Ruotsi, Suomi, Belgia, Alankomaat, Italia, Espanja, Sveitsi) tutkimukseen, joka rekrytoi yhteensä 182 160 miestä. Seitsemästä maasta vain Ruotsin (n=11 852) ja Alankomaiden (n=34 833) tutkimusjoukoissa todettiin PSA-seulotuilla tilastollisesti merkitsevä eturauhassyöpäkuolleisuuden pieneminen.

Alankomaissa eturauhassyöpäkuoleman riski pieneni 29 % ja Ruotsissa peräti 44 %. Nämä kaksi tulosta, ja erityisesti Ruotsin muista poikkeavan

hyvä tulos, määräävätkin koko tutkimuksen lopputuloksen. Näin suuriin eroihin maiden välillä ei ole esitetty hyvää selitystä, mutta metodologiset erot (rekrytointitapa, ikäryhmät, seulontaväli, PSA:n raja-arvo, biopsiakäytännöt, muut tutkimukset PSA-mittauksen yhteydessä, kuten tuseeraus) eri maiden tutkimuksissa olivat kuitenkin suuret varsinkin tutkimuksen alussa, ennen virtaviivaistumista yhdeksi ERSPC-tutkimukseksi. Koko joukossa ikähaarukka oli 50–74 vuotta ja PSA:n raja-arvot biopsialle 2,5–3,0, 4,0 tai 10,0 ng/ml. Kuudessa maassa seulontaväli oli neljä vuotta.

ERSPC-tutkimuksen aineistosta on julkaistu myös seulonnan vaikutuksesta elämänlaatuun (3). Analyysiin on otettu mukaan vain oikeasti seulontaan osallistuneet, joilla PSA-seulonnan eturauhassyöpäkuolleisuutta pienentävä laskennallinen vaikutus on 29 %. Tämä tarkoittaa, että yhdentoista vuoden keskimääräisen seurannan aikana PSA-seulotuilla olisi yhdeksän eturauhassyöpäkuolemaa vähemmän ja neljätoista vähemmän tarvitsisi palliatiivista hoitoa. Laskennallisesti saavutettaisiin 73 lisäelinvuotta, keskimäärin 8,4 vuotta yhtä vältettyä eturauhassyöpäkuolemaa kohti. Laatupainotteisten elinvuosien (QALY) määräksi arvioitiin 56, eli neljännes vähemmän kuin laskennallisia elinvuosia. PSA-seulonnan avulla löydettyjen syöpien diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvien haittojen vuoksi seulonnasta saatava hyöty siis pieneni.

Suomalaiset tutkijat ovat vastikään julkaisseet ERSPC-tutkimuksen suomalaisen materiaalin tulokset kahdentoista vuoden seurannan jälkeen (4). Seulotuilla todettiin vähemmän edennyttä eturauhassyöpää (1,2 vs. 1,6 / 1000 henkilövuotta, $p<0,001$), mutta ei tilastollisesti merkitsevää eroa eturauhassyöpäkuolleisuudessa (HR 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,69–1,04), ei myöskään kokonaiskuolleisuudessa. Tutkijat toteavat, että tulokset saavutetaan kohtalaisen, noin 30 prosentin, ylidiagnostiikan hinnalla. Tätä voidaan pitää hyvänä tuloksena, kun sitä verrataan esimerkiksi Ruotsin ja koko ERSPC:n yhteiseen noin 60 prosentin arvioon ylidiagnostiikan osuudesta. Suomalaisten arvio ylidiagnostiikan osuudesta ei kuitenkaan huomioi varhennusharhaa, ts. PSA-testin syöpädiagnoosia huomattavasti aikaistavaa vaikutusta.

ERSPC:n kanssa samassa lehdessä julkaistussa amerikkalaisessa PLCO-tutkimuksessa ei todettu eroa eturauhassyöpäkuolleisuudessa seulottujen ja seulomattomien välillä pidemmänkään seuranta-ajan (13 vuotta) kuluttua (5). Seulontamenetelminä olivat tuseeraus ja PSA vuosittain 55–74 vuotiailla. PSA>4,0 ng/ml johti diagnostisiin selvittelyihin. Tämä tutkimus kärsi kontrolliryhmässä yleisestä opportunistisesta PSA-seulonnasta (kontaminaatio), jonka osuudeksi arvioitiin 52 %. Tämän ei kuitenkaan ole katsottu olevan tärkein syy siihen, että seulonnalla ei voitu osoittaa vaikutusta kuolleisuuteen. Selityksiksi ERSPC:n ja PLCO:n tulosten erilaisuuteen ovat PLCO- tutkijat esittäneet kontrolliryhmän vähäisempää kontaminaatiota, mutta myös ERSPC:n seulonnalla havaittujen syöpien erilaista hoitokulttuuria.

Muut PSA-seulontatutkimukset

Tuoreeseen systemaattiseen Cochrane-selvitykseen (6) löytyi yhteensä viisi kriteerit täyttävää satunnaistettua seulontatutkimusta, joista kaksi on Ruotsista (Norrköping, Göteborg), yksi Kanadasta (Quebec) ja loput kaksi ovat edellä mainitut ERSPC- ja PLCO-tutkimukset. Göteborgin tutkimuksen populaatiosta osa kuuluu myös ERSPC-tutkimukseen. Metodologiset erot tutkimusten välillä ovat suuret. Norrköpingin tutkimukseen rekrytoitiin 50–69–vuotiaita, ja seulontakäynnit olivat joka kolmas vuosi. Alkuvaiheessa seulontatutkimuksena oli ainoastaan tuseeraus. PSA tuli mukaan myöhemmin, ja sen biopsiaan johtavana raja-arvona oli 4 ng/ml. Seuranta-aikaa on parikymmentä vuotta. Quebecin tutkimus rekrytoi 45–80 -vuotiaita, seulontaväli oli yksi vuosi ja seulontamenetelmänä tuseeraus ja PSA, jonka arvo >3,0 ng/ml johti biopsiaan. Seuranta-aika ylittää yksitoista vuotta. Tukholman tutkimukseen rekrytoitiin 55–70-vuotiaita. Kyseessä oli kertaseulonta, jossa tehtiin tuseeraus, PSA-mittaus ja transrektaalinen kaikututkimus. PSA>10,0 ng/ml johti suoraan biopsiaan, PSA>7,0 ng/ml uuteen kaikututkimukseen. Seuranta-aika on yli viisitoista vuotta.

Cochrane-selvityksen loppupäätelmä on, että viidestä satunnaistetusta tutkimuksesta ainoastaan ERSPC osoitti tilastollisesti merkitsevästi PSA-seulonnan vähentävän eturauhassyöpäkuolleisuutta etukäteen määritetyssä ikäalaryhmässä 55–69 vuotta. Yhdistetyssä, noin 350 000 miehen tietoihin perustuvassa analyysissä ei havaittu eroa seulottujen ja kontrollien välillä eturauhassyöpä- tai kokonaiskuolleisuudessa. PSA-seulontaan ja sitä seuranneisiin diagnostisiin toimenpiteisiin liittyvät haitat sen sijaan olivat yleisiä ja keskimäärin kohtalaisen hankala-asteisia. Ylidiagnostiikka ja ylihoito olivat yleisiä, samoin hoitoihin liittyvät haitat. Näistä tulisi selvityksen kirjoittajien mielestä ehdottomasti kertoa jokaiselle PSA-testaukseen osallistuvalle. Lisäksi heille tulisi selventää se, että jos testauksella saavutetaan eturauhassyöpäkuoleman riskin pieneneminen, siihen menee keskimäärin yli kymmenen vuotta. Näin ollen miehet, joiden muista syistä johtuva odotettavissa oleva elinaikaarvio on alle 10–15 vuotta eivät hyödy

testauksesta. Tämä on tilastollisena käsitteenä hankala selittää maallikolle, ja helpompaa onkin sanoa, että yksilön kohdalla PSA-testauksen hyöty jää aina arvoitukseksi.

Näillä satunnaistetuilla tutkimuksilla on pyritty selvittämään systemaattisen väestöpohjaisen seulonnan vaikuttavuutta eturauhassyöpäkuolleisuuteen – kuvatuin tuloksin. Missään maassa ei PSA-seulontaa ole otettu kansalliseen seulontaohjelmaan. Tämän suhteen ollaankin varsin yksimielisiä, ja aikaisemmin aktiivisimmin vuosittaista PSA-seulontaa suositellut Amerikan Urologiyhdistys (AUA) on myös päivittämässä vuoden 2009 suositustaan.

Lokakuussa 2011 yhdysvaltalainen, riippumattomista asiantuntijoista koostuva U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) julkaisi suosituksensa, jonka mukaan terveitä oireettomia miehiä ei pidä seuloa PSA-testillä, koska haitat ovat selvästi suurempia kuin hyödyt. Artikkeli on kommenttikierroksensa jälkeen sittemmin julkaistu kliinisenä hoitosuosituksena (7). Suositus nostatti heti valtavan myrskyn Yhdysvalloissa. Raportissa arvioitiin, että Yhdysvalloissa on testattu noin 33 miljoonaa miestä. Vuosina 1986–2005 on hoidettu leikkauksella, sädehoidolla tai molemmilla noin miljoona miestä, joita ei olisi hoidettu ilman PSA-testiä. Raportin arvion mukaan näistä miehistä noin 5 000 kuoli leikkauskomplikaatioihin, 200 000–300 000 kärsii impotenssista ja inkontinenssista ja 10 000–70 000 muista vakavista haitoista. Raportin taustaselvityksen mukaan Yhdysvalloissa liki 90 % miehistä, joilla todetaan eturauhasen syöpä PSA-testin perusteella, saa varhaisen aktiivisen hoidon (kirurgia, säde- ja/tai hormonaalinen hoito). Raportin julkaisemisen jälkeen tieteellisten tutkimusten ulkopuolella tapahtuva PSA-testaus onkin Yhdysvalloissa vähentynyt ja mm. American College of Phycisian'sin (ACP) juuri julkaistu hoitosuositus on linjassa USPSTF:n kanssa (8).

PSA:n mittaaminen tieteellisten tutkimusten ulkopuolella

Oireettoman miehen PSA-testaus potilaan pyynnöstä tai jopa ilman sitä on toinen juttu. Tällainen "villi seulonta" ja edellä kuvattu systemaattinen ikäryhmäseulonta sotketaan keskenään jatkuvasti. Testausta perustellaan väestötutkimuksilla, usein nimenomaan ERSPC:n tuloksilla unohtaen, että kyseessä on toiminta, jota tutkimuksissa ei ole millään tavalla arvioitu. Testausta perustellaan myös sillä, että eturauhasen syöpä on yleinen ymmärtämättä, että suurin osa sairauden yleisyydestä johtuu nimenomaan PSA-testauksesta. PSA-testausta on jo kauan tehty osana miesten terveystarkastuksia, usein miesten itse tietämättä. Sitä markkinoidaan erilaisten luentotilaisuuksien yhteydessä otettavaksi "asevelihintaan" aivan samaan tapaan kuin 1980-luvun kolesterolimittauksia toritapahtumissa. Myydäänpä sitä netissä kotitestinäkin, mikä on todella arveluttavaa toimintaa.

Kolesteroli- ja PSA-testeissä on tärkeä ero: kolesteroliarvo mittaa riskiä, mutta PSA-testaus voi paljastaa vakavaksi mielletyn sairauden, joka useimmissa tapauksissa ei diagnosoimattomanakaan olisi henkeä uhkaava. Seurauksena on syöpädiagnoosi ja loppuelämä "syöpäpotilaana", mahdollisesti (yli)aktiivinen hoito ja siihen liittyvät haitat. Suomessa on siirrytty varhaisen hoidon sijaan aktiiviseen seurantaan. Sekään ei ole haitatonta. Aktiivisessa seurannassa, nimensä mukaisesti, otetaan toistuvasti PSA-näytteitä ja kudosnäytteitä eturauhasesta, jotta voidaan arvioida, kuka tarvitsee radikaalin hoidon. Osa näistäkin potilaista saa seurannan aikana toimenpiteisiin liittyen pelkät haitat.

Väestön keskuudessa kaikki syöpäseulonnat mielletään yleisesti vain hyödyllisiksi ja vaikutus kuolleisuuteen yliarvioidaan roimasti, vähintään kymmen-, usein jopa 100–200-kertaisiksi (9). On ollut hämmentävää havaita, että myös terveydenhuollon ammattilaisten keskuudessa tämä yliarviointi on varsin yleistä. Myös tutkimustieto tukee tätä (10).

Perusteltua ja vastuullista PSA:n mittaamista

PSA:n mittaaminen oireettomalta on perusteltua tietyissä tilanteissa, esimerkiksi silloin, kun suvussa esiintyy eturauhassyöpää nuorella iällä. Kategorisesti PSA-mittausta ei tule kieltääkään, mutta sen käytön edellytyksenä on, että ennen testiä miehelle on selitetty, että normaali PSA-taso ei sulje syöpää pois, suurentunut PSA-arvo on neljässä tapauksessa viidestä väärä positiivinen, biopsioihin liittyy vakaviakin komplikaatioita sen lisäksi, että toimenpide ei ole miellyttävä, ja jos biopsioissa paljastuukin syöpä, se on hyvin todennäköisesti sellainen, jonka ennuste ei hoidolla muutu paremmaksi ja on erityisesti yli 70-vuotiailla turha diagnoosi. Ennen kaikkea on oltava rehellinen potilasta ja itseään kohtaan ja tunnustettava, että tällaiseen toimintamalliin liittyvä mahdollinen eturauhassyöpään kuolemisen riskin pieneneminen on tilastollinen arvio, yksilön saama hyöty on aina spekulatiivinen. Kaiken lisäksi arvio hyödystä perustuu väestötutkimuksiin, ei yksittäisten miesten hyvinkin erilaisista syistä tehtyihin PSA-mittauksiin.

Miehet elävät aiempaa pidempään, ja eturauhassyövän määrä kliinisenä tautina tulee kasvamaan. Jos halutaan vaikuttaa tämän taudin ilmaan-

tuvuuteen ja saada tuloksia nopeasti, kannattaa välittömästi lopettaa PSA-mittaukset. Tämä puolittaisi taudin ilmaantuvuuden vaikuttamatta eturauhassyöpäkuolleisuuteen juuri lainkaan. Kaikkein suurin hyöty tästä olisi kuitenkin se, että kymmenettuhannet miehet eivät altistuisi todennäköisesti hyvää tarkoittavien lääkäreiden huonosti perustellulle toiminnalle. Hippokrateen toteamus: ”Ophelein e me blaptein”, joka paremmin tunnetaan latinankielisenä ilmaisuna ”Primum non nocere” – älä vahingoita, on lääketieteessä edelleen tärkeä periaate.

Kirjallisuutta

1. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317: 909–16.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ ym. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012;366:981–90.
3. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A ym. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N Engl J Med 2012;367:595–605.
4. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N ym. Prostate cancer mortality in the Finnish Randomized Screening Trial. J Natl Cancer Inst 20 March, 2013 [julkaistu verkossa].
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd ym. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012;104:125–32.
6. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013, Jan 31.
7. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157:120–34
8. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013 Apr 9 [julkaistu verkossa].
9. Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. J Natl Cancer Inst 2009;101:1216–20.
10. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. Ann Intern Med 2012;156:340–9.

Johtaminen terveydenhuollossa

2013

Uutta näkemystä terveydenhuollon johtamiseen

Kehitä strategista ajattelua ja luo innovatiivisia toimintatapoja! Johtaminen terveydenhuollossa on terveydenhuoltosektorin asiantuntijoiden ja päättäjien valmennusohjelma. Tule mukaan kehittämään omia johtamisvalmiuksiasi ja koko organisaatiosi osaamista monipuoliseen ja asiantuntevaan valmennukseen. Ohjelmasta on mahdollisuus jatkaa Health EMBA/MBA –ohjelmaan.

Ohjelma alkaa syyskuussa 2013. **Ilmoittaudu 22.8. mennessä** osoitteessa **www.aaltoee.fi**

Lisätietoja

JTH-ohjelma:
Pauliina Pellinen, kehittämispäällikkö
Puh. 010 837 3746
pauliina.pellinen@aaltoee.fi

Aalto MBA ja Executive MBA –ohjelmat:
Carola Juselius, ohjelmajohtaja
puh. 010 837 3780
carola.juselius@aaltoee.fi

Ohjelman aikataulu ja sisältö:
www.aaltoee.fi

AEE Aalto University Executive Education

HELSINGIN YLIOPISTO