

## Eturauhassyövän seulontatutkimus

Joukkotarkastusrekisteri on mukana kansainvälisessä satunnaistetussa eturauhassyövän seulontatutkimuksessa (ERSPC eli European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, <http://www.erspc.org/>). Tutkimukseen osallistuu kahdeksan maata ja 205 000 miestä, joista 80 000 Suomesta (<http://www.erspc.org/finland/>). Pääkaupunkiseudulla ja Tampereella tutkimukseen satunnaistetut 55–67-vuotiaat miehet ovat saaneet seulontakutsun neljän vuoden välein vuodesta 1996 lähtien ja viimeinen seulontakierros päättyi vuoden 2007 lopussa. Olemme menestyksekkäästi toteuttaneet satunnaistetun kokeen interventiovaiheen ja nyt seuraamme tutkimusväestöä keräämällä tietoja sairauskertomuksista, rekistereistä ja kyselyjen avulla. Tutkimus on tuottanut merkittävää uutta tietoa keskeisestä kansanterveydellisestä ongelmasta. Useita oleellisia tutkimuskysymyksiä on kuitenkin edelleen vastaamatta.

Tutkimuksen seuranta on jatkunut 13 vuotta ja tulokset osoittavat että niillä miehillä jotka kutsuttiin seulontaan, oli 20 % alempi eturauhassyöpäkuolleisuus, mikä vastaa yhtä estettyä kuolemaa 781 miestä kohti. Kuolleisuus ei kuitenkaan kerro kaikkea seulonnan vaikutuksista, vaan seulonta aiheuttaa aina myös haittoja. Seulonnan aiheuttamien hyötyjen tulee olla suuremmat kuin haitat. Yhden miehen tuhannesta hyötyessä 37 tervettä joutuu ennen aikaisesti syöpäpotilaaksi. PSA- testi ei pysty valitettavasti erottamaan, milloin kyse on iän myötä yleistyvistä, hitaasti etenevästä kasvaimesta, milloin ärhäkstä syöpätyypistä. Seulonta löytää enemmän piileviä syöpiä kuin niitä kasvaimia, joita löytyisi oireiden perusteella. Ilman seulontaa nämä oireettomat syövät eivät haittaisi miehen elämää.

Yli diagnostiikkaa oli eniten ensimmäisellä kierroksella ja nuorilla miehillä. Noin 18 % eurooppalaiseen seulontatutkimukseen osallistuneista sai jossain vaiheessa positiivisen testituloksen ja puolet heistä toistuvasti. Vaikka seulontapositiiviselta mieheltä ei syöpää löydetäkään, riski jatkossakin on lähes nelinkertainen seulontanegatiivisiin nähden. Positiivisen seulontatestin jälkeen tehtävään biopsiaan ei liity kuolleisuutta eurooppalaisessa tutkimuksessa.

Eurooppalaisen tutkimuksen eri keskuksien vertailussa osoittautui että tiivis seulonta suurentaa haittoja samassa suhteessa kuin hyötyjä. Suomessa seulottiin neljän vuoden välein käyttäen PSA-raja-arvona 4 ja näin saatiin suhteellisen pieni kuolleisuusvaikutus mutta myös vähän haittoja. Toisessa ääripäässä oli Ruotsi, jossa oli huomattava kuolleisuuden alenema, mutta myös selvästi enemmän yli diagnostiikkaa (Auvinen ym. 2016).

Tarve olisi löytää PSA:n oheen uusia merkkiaineita, jotka nykyistä tarkemmin löytävät aggressiivisesti etenevät syövät kaikkien syöpien joukosta. Lisää tietoa kaivataan myös seulonnan vaikutuksesta riskiryhmistä ja seulonnan elämänlaatuvaikutuksista. Yksi tutkimuksen keskeinen tavoite tällä hetkellä on selvittää ketkä saavat eniten hyötyä seulonnasta ja kenelle hyöty on vähäisin.

FinRSPC tutkimukset vuonna 2017:

Vuonna 2017 eturauhassyövän seulontatutkimuksen aineistolla tehdyissä tutkimuksissa arvioitiin mm. vertailuryhmässä tapahtuneen seulonnan ulkopuolisen seulonnan vaikutusta tutkimuksen tuloksiin (Kilpeläinen ym. 2017). Tutkimuksen ensimmäisen neljän vuoden aikana vain 18%:lle vertailuryhmän miehistä tehtiin PSA-määritys, mutta osuus kasvoi 48%:iin 8 vuoteen mennessä ja 63%:iin 12 vuoden kohdalla. Tämä tutkimus osoitti, että merkittävälle osuudelle kontrolliryhmän miehistä on tehty PSA-testi 15 vuoden seurannan aikana. Tämän voi odottaa laimentavan selvästi seulonnan vaikutusta, kun verrataan satunnaistuksen perusteella muodostettuja ryhmiä.

Toisessa tutkimuksessa vertailtiin eturauhassyöpäseulonnoissa todettuja eturauhassyöpätapauksia ja seulonnan kuolleisuusvaikutusta Suomessa ja Ruotsissa, ja arvioitiin erilaisen seulontaprotokollan merkitystä näihin eroihin. Tutkimuksessa verrattiin PSA-raja-arvoa 3 ng/ml tai 4 ng/ml, ja seulontaväliä, joka oli 2 vuotta tai 4 vuotta. Tämän tutkimuksen perusteella todettiin, että mahdollisten estettyjen eturauhassyöpäkuolemantapausten lukumäärä Suomessa (tai Ruotsissa havaitsematta jääneiden tapausten määrä) on niin pieni, ettei havaittuja maiden välisiä eroja kuolleisuudessa voida selittää erilaisesta seulontaprotokollasta johtuviksi (Saarimäki ym. 2017).

Eräissä tutkimuksessamme verrattiin eturauhassyöpäkuolleisuuden ennustetekijöitä seulontaryhmän ja kontrolliryhmän välillä, ja seulonnassa havaittujen ja seulonnan ulkopuolella havaittujen syöpätapausten välillä (Neupane ym. 2017). Seulonnan ulkopuolella todettujen syöpien osalta havaittiin ennustetekijöillä olevan suurempi vaikutus. Korkea diagnosoitun PSA ja edennyt syöpä ennustivat suurempaa kuolleisuutta seulonnan ulkopuolella löydettyissä syövyissä, vaikka seulonnan aiheuttama diagnosoitun aikaistuminen oli otettu huomioon.

Tutkimme uusien biomarkkereiden (neljän kallikreinin paneeli ja  $\beta$ -mikroseminoproteiini) kykyä ennustaa Gleason  $\geq 7$  korkean riskin syöpiä niillä miehillä, joille tehtiin biopsia kohonneen PSA-arvon takia (Assel ym. 2017). Tutkimuksemme

osoitti, että veren neljän kallikreinin paneeli (vapaa, totaali ja intakti eturauhas-spesifi antigeeni ja hK2) ja  $\beta$ -mikroseminoproteiini paransivat tarkkuutta havaita korkean riskin syöpiä miehillä, joilla oli kohonnut PSA-arvo.

Eurooppalaisessa eturauhassyövän seulontatutkimuksessa on osoitettu 21 % eturauhassyöpäkuolleisuuden alenema 13 vuoden seurannassa. Seulonnan avulla saavutettu kuolleisuusalenema vaihtelee eri seulontakeskusten välillä. Näitä eroja analysoitiin mallintamalla sitä, selittyvätkö kuolleisuuserot erilaisella seulontaprotokollalla. Erot seulontaprotokollassa eivät kuitenkaan selittäneet Suomen muita maita pienempää kuolleisuusvaikutusta. (Nevalainen ym. 2017). Myöskään kuolinsyiden määrittelyssä ei havaittu sellaisia eroja seulonta- ja kontrolliryhmän välillä, jotka voisivat selittää eri keskusten välisiä eroja kuolleisuuden alenemassa (Walter ym. 2017).

Eturauhassyövän seulontatutkimuksessa tehtiin myös eturauhassyövän ja erilaisten lääkeaineiden yhteyksiä koskevia tutkimuksia. PSA-seulontaan ja tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvässä tutkimuksessa havaittiin, että eturauhassyövän PSA-seulontaan liittyy vähemmän matalan riskin syöpien yli diagnostiikkaa miehillä jotka käyttävät NSAID tulehduskipulääkkeitä (Murtola ym. 2017a). Toisaalta seulonnan eturauhassyöpäkuolleisuutta alentava vaikutus saattaa olla parempi tässä ryhmässä. Tämä vaikutus todennäköisesti liittyy NSAID-lääkkeiden tulehdusta vähentävään vaikutukseen. Eturauhasen sisäisen tulehduksen määrän väheneminen vähentää tulehduksesta johtuvia PSA-arvon nousuja, mikä tekee PSA-seulonnasta tarkemman. Toisessa tutkimuksessa arvioitiin vastaavasti eturauhasen liikakasvun lääkehoitona käytetyn 5 alfareduktaasin estäjien vaikutusta eturauhassyöpäseulontatulokseen (Murtola ym. 2017b). Tämän lääkkeen käyttö ei parantanut korkean riskin tai metastasoituneen syövän löytymistodennäköisyyttä, eikä myöskään laskenut eturauhassyöpäkuoleman riskiä lääkkeen käyttäjillä.

Laskimotukoksen riski on kasvanut syöpäpotilailla ja lisää kuolleisuuden riskiä. Tukostaipumus voi liittyä syövän kehittymiseen ja etenemiseen. Tutkimme eturauhassyöpää sairastuneiden selviytymistä varfariinin käyttäjien, muiden hyytymisenestolääkkeiden käyttäjien ja ei-käyttäjien välillä (Kinnunen ym. 2017). Eturauhassyöpäkuoleman riski oli samankaltainen varfariinin ja muiden hyytymisenestolääkkeiden käyttäjillä. Varfariinin käyttöön ylipäätään liittyy suurentunut eturauhassyöpäkuoleman riski verrattuna miehiin, jotka eivät käyttäneet hyytymisenestolääkkeitä. Kohonnut riski rajoittui lyhytaikaiseen, matalan annoksen varfariinin käyttöön. Lyhytkestoiseen käyttöön liittyvä suurentunut riski selittyy suuremmalla riskillä saada veren hyytymisjärjestelmää liittyvä tapahtuma loppuvaiheen eturauhassyöpäpotilailla.

Tutkimme tulehduskipulääkkeiden käytön yhteyttä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun (Nygård ym. 2017). Tulehduskipulääkkeitä käyttävillä miehillä on ei-käyttäjii suurempi riski saada eturauhasen liikakasvun diagnoosi, aloittaa lääkehoito eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon, sekä joutua leikkaukseen eturauhasen liikakasvun vuoksi. Riskiyhteys vahvistuu NSAID käyttövuosien kasvaessa, ja se havaittiin niin reseptivapaan kuin reseptilääkkeiden käytönkin yhteydessä. Riskiyhteyden mekanismi on tuntematon, ja saattaa aiheutua myös NSAID käytön taustalla olevista muista sairauksista. Toisessa lääkkeiden käyttöön ja eturauhasen liikakasvuun liittyvässä tutkimuksessamme ei todettu merkittävää yhteyttä eturauhasen liikakasvun ja kihti-lääkityksen välillä (Kukko ym. 2017).

Julkaisut 2016-2017:

Auvinen A, Moss SM, Tammela TL, Taari K, Roobol MJ, Schröder FH, Bangma CH, Carlsson S, Aus G, Zappa M, Puliti D, Denis LJ, Nelen V, Kwiatkowski M, Randazzo M, Paez A, Lujan M, Hugosson J. Absolute Effect of Prostate Cancer Screening: Balance of Benefits and Harms by Center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):243-9.

Assel M, Sjöblom L, Talala K, Kujala P, Taari K, Auvinen A, Vickers A, Visakorpi T, Tammela T, Lilja H. A Four-kallikrein Panel and  $\beta$ -Microseminoprotein in Predicting High-grade Prostate Cancer on Biopsy: An Independent Replication from the Finnish Section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.002.

Haring A, Murtola TJ, Talala K, Määttänen L, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A: Antidiabetic drug use and prostate cancer risk in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *Scand J Urol* 2017;51(1):5-12. DOI:10.1080/21681805.2016.1271353.

Kaapu KJ, Murtola TJ, Määttänen L, Talala K, Taari K, Tammela TL, Auvinen A. Prostate cancer risk among users of digoxin and other antiarrhythmic drugs in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *Cancer Causes Control* 2016a;27(2):157-64.

Kaapu KJ, Murtola TJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A: Digoxin and prostate cancer survival in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Br J Cancer* 2016;115(11):1289-1295.

Kilpeläinen T, Talala K, Raitanen J, Tammela TLJ, Kujala P, Taari K, Auvinen A. Prostate cancer and socioeconomic status in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer". *Am J Epidemiol* 2016, DOI: 10.1093/aje/kww084.

Kilpeläinen TP, Mäkinen T, Karhunen PJ, Aro J, Lahtela J, Taari K, Talala K, Tammela TLJ, Auvinen A: Estimating bias in causes of death ascertainment in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer *Cancer Epidemiol.* 2016b;45:1-5.

Kilpeläinen T, Pogodin-Hannolainen D, Kemppainen K, Talala K, Raitanen J, Taari K, Kujala P, Tammela TLJ, Auvinen A: Estimate of opportunistic prostate-specific antigen testing in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Urology* 2017;198(1):50-57. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.048.

Kinnunen PTT, Murtola TJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Warfarin use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Scand J Urol.* 2016;14:1-7

Kinnunen PTT, Murtola TJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A- Prostate cancer-specific survival among warfarin users in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate. *BMC Cancer* 2017; 17:585. DOI 10.1186/s12885-017-3579-8.

Kukko V, Kaipia A, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A, Murtola TJ. Allopurinol and risk of benign prostatic hyperplasia in Finnish population-based cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017. DOI: 10.1038/s41391-017-0031-8.

Murtola TJ, Karppa EK, Taari K, Talala K, Tammela TL, Auvinen A. 5-alpha reductase inhibitor use and prostate cancer survival in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *Int J Cancer* 2016;138(12):2820-8

Murtola T, Peltomaa A, Määttä L, Taari K, Tammela T, Auvinen A. Statin use and prostate cancer survival in the Finnish Randomized Study for Prostate Cancer Screening. *Eur Urol Focus* 2016 3(2-3):212-220. DOI: 10.1016/j.euf.2016.05.004.

Murtola TJ, Vettenranta A, Talala K, Taari K, Stenman UH, Tammela TLJ, Auvinen A: Outcomes of PSA-based prostate cancer screening among men using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Urol Focus* 2017(a). DOI: 10.1016/j.euf.2017.03.005.

Murtola TJ, Virkku A, Talala K, Stenman U-H, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Outcomes of Prostate Cancer Screening by 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Use. *J Urol* 2017(b). DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.069.

Nygård LH, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A, Murtola TJ; The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate* 2017;77(9):1029-1035. DOI: 10.1002/pros.23359.

Neupane S, Steyerberg E, Raitanen J, Talala K, Pylväläinen J, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A: Prognostic factors of prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *Int J Urol* 2017. DOI: 10.1111/iju.13508.

Nevalainen J, Stenman U-H, Hugosson J, Tammela T, Roobol M, Carlsson S, Talala K, Schröder FH, Auvinen A: What explains the differences between centres in the European screening trial? A simulation study. *Cancer Epidemiol* 2017;46:14-19.

Pakarainen T, Raitanen J, Talala K, Taari K, Kujala P, Tammela TLJ, Auvinen A: Number of screening rounds and post-screening prostate cancer incidence: Results from the Finnish section of ERSPC study. *Eur Urol.* 2016;70(3):499-505

Saarimäki L, Hugosson J, Tammela TL, Carlsson S, Talala K, Auvinen A: Impact of PSA threshold and screening interval on PC screening -round 2. *Eur Urol Focus* 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.07.007

Walter SD, de Koning HJ, Hugosson J, Talala K, Roobol MJ, Carlsson S, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Paez A, Moss SM, Auvinen A and the ERSPC Cause of Death Committees: Impact of uncertainty of prostate cancer death adjudication on results of the European Randomised Study of Prostate Cancer Screening. *Br J Cancer* 2017;116(1):141-148 doi: 10.1038/bjc.2016.378

Veitonmäki T, Murtola TJ, Tammela TL, Talala K, Taari K, Auvinen A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer death in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *PLoS One* 2016; 11(4):e0153413

