

Oskari Metso

MRI-KOHDENNETTU PROSTATABIOPSIA ETURAUHASSYÖVÄN DIAGNOSTIIKASSA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tammikuu 2022

TIIVISTELMÄ

Oskari Metso: MRI-kohdennettu prostatabiopsia eturauhassyövän diagnostiikassa
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto
Tammikuu 2022

Johdanto

Eturauhassyöpä on Suomessa miesten yleisin syöpä, maailmanlaajuisesti eturauhassyöpä on miesten toiseksi yleisin syöpä. Eturauhassyövän diagnostiikka perustuu pitkälti eturauhasbiopsioihin. Perinteisesti biopsiat on otettu ennalta sovitusta paikoista ultraääniohjatuksi, mutta nykyisin rinnalle on noussut magneettikuvausta hyödyntävä tekniikka, jossa biopsiat kohdennetaan magneettikuvauksen avulla epäilyttäviin pesäkkeisiin.

Menetelmät

Tutkimusaineistoon on otettu mukaan kaikki eturauhassyöpää ennestään sairastamattomat miehet, joilta otettiin eturauhasbiopsiat Tampereen yliopistollisen sairaalan urologian osastolla vuosien 2018-2019 aikana. Rajausten jälkeen aineisto koostui 799 potilaasta. Potilaskertomuksista on käyty läpi MRI-lausunto, mahdollinen PI-RADS-luokitus, biopsiaa edeltävä PSA-arvo, kuinka monta biopsiaa otettu ja monessako näistä löydettiin syöpää, sekä löydetyn syövän Gleason-pisteet.

Tulokset

Potilailla, joilta oli otettu sekä TRUÄ-, että MRI-ohjatut biopsiat, biopsiaa edeltävän PSA-arvon mediaani oli 6,0 ng/ml (IQR 4.6-8.8). Näiltä 85 potilaalta otetuista TRUÄ- biopsioista löytyi syöpää yhteensä 41 potilaalta (48 %) ja Gleason-jakauma oli: Gleason 6: 39.0 %, Gleason 7 39.0 %, Gleason 8: 4.9 % ja Gleason 9-10: 17.1 %. MRI-ohjatuissa biopsioissa näiltä potilailta löytyi syöpää 62 potilaalta (73 %) ja Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 30.6 %, Gleason 7: 46.8 %, Gleason 8: 8.1 % ja Gleason 9-10: 14.5 %. Jos oli otettu pelkät TRUÄ ohjatut biosiat, syöpää todettiin 300 miehellä/433 biopsiaa (69%). Pelkissä MRI kohdennetuissa biopsioissa syöpää todettiin 196 miehellä/281 biopsiaa (70%)

Potilaila, joiden MRI-tutkimuksen PI-RADS- luokitus oli 3. Gleason- pisteet jakautuivat seuraavasti: Gleason 6: 55.2 %, Gleason 7: 44.8 % ja Gleason 8-10: 0 %. PI-RADS- luokituksen ollessa 4, Gleason- jakaumat olivat: Gleason 6: 35.3 %, Gleason 7: 42.9 %, Gleason 8: 8.4 % ja Gleason 9-10: 13.4 %. PI-RADS- 5 potilailla Gleason- jakaumat olivat: Gleason 6: 13.6 %, Gleason 7: 45.7 %, Gleason 8: 9.9 % ja Gleason 9-10: 30.9 %.

Tutkittaessa PSA-arvon vaikutusta Gleason- jakaumaan niillä potilailla, joilta otettiin ainoastaan MRI- ohjatut biopsiat, PSA-arvon ollessa ≤ 10 Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 14.6 %, Gleason 7: 39.7 %, Gleason 8: 7.6 % ja Gleason 9-10: 16.0 %. PSA-arvon ollessa 10.1-20.0, Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 14.6 %, Gleason 7: 39.7 %, Gleason 8: 7.6 % ja Gleason 9-10: 16.0 %. PSA-arvon ollessa yli 20, Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 7.1 %, Gleason 7: 42.9 %, Gleason 8: 0% ja Gleason 9-10: 50 %.

Johtopäätökset

Verrattaessa Gleason-jakaumia niillä 85 potilaalla, joilta otettiin sekä TRUÄ-, että MRI- ohjatut biopsiat, havaittiin, että MRI-biopsioiden avulla löydettiin yhteensä 43 (50.6 %) vähintään Gleason-7 luokan syöpää. Vastaava luku TRUÄ- biopsioiden yhteydessä oli 25 (29.4 %). Tutkimuksen perusteella MRI-ohjatuilla biopsioilla saavutetaan lisähyötyä

kliinisesti merkittävien syöpien löytymisessä. TAYS:n alueella MRI- kohdennuksen tuoma lisähyöty biopsioiden tarkkuudessa on samalla tasolla kansainvälisesti raportoitujen tulosten kanssa.

Avainsanat: eturauhassyöpä, eturauhasbiopsia, Gleason, MRI

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
1.1 Eturauhassyövän epidemiologia.....	1
1.2 Riskitekijät	1
1.3 Eturauhassyövän oireet.....	1
1.4 Diagnostiikka perusterveydenhuollossa.....	2
1.5 Diagnostiikka erikoissairaanhoidossa.....	4
1.5.1 Eturauhasen magneettikuvaus.....	4
1.6 MRI-ohjattu vs. systeemibiopsia	5
1.7 Prostatabiopsioiden histologinen luokittelu	7
1.8 Eturauhassyövän hoito	8
1.8.1 Passiivinen seuranta	9
1.8.2 Aktiivinen seuranta.....	10
1.8.3. Radikaalinen prostatektomia	10
1.8.4 Sätehoito.....	10
1.8.5 Lääkkeelliset hoidot.....	10
2.1 Tutkimuksen tavoite	11
2.2 Tutkimusväestö	11
2.3 Aineiston keruumenetelmä.....	11
2.4 Analyysi.....	11
2.5 Tulokset	11
2.5.1 TRUÄ-ohjatut biopsiat	12
2.5.2 MRI-ohjatut biopsiat.....	12
2.5.3 Molemmat biopsiat	13
2.5.4 PI-RADS- luokituksen yhteys eturauhassyövän Gleason- luokitukseen.	13
2.5.5 PSA-tason vaikutus biopsioiden Gleason- jakaumaan niillä potilailla, joilta otettiin ainoastaan TRUÄ- tai MRI-ohjatut biopsiat	14
2.6 Pohdinta	15
Lähteet.....	17

1 Johdanto

1.1 Eturauhassyövän epidemiologiaa

Eturauhassyöpä on maailmanlaajuisesti miesten toiseksi yleisin syöpä heti keuhkosityövän jälkeen. Vuonna 2018 uusia eturauhassyöpädiagnooseja todettiin maailmanlaajuisesti noin 1,3 miljoonaa. Kaikkiaan uusia syöpädiagnooseja todettiin vuonna 2018 noin 8,8 miljoonaa, joten eturauhassyöpä vastasi noin 14,5 % kaikista todetuista syöpätapauksista. [1,2] Eturauhassyövän ilmaantuvuus vaihtelee maittain, suurimmillaan se teollistuneissa länsimaissa ja pienimmillään Itä- ja Keski-Aasiassa. Ilmaantuvuuden kasvuun on vaikuttanut olennaisesti PSA-testauksen yleistyminen eturauhassyöpätutkimuksena ja väestön ikääntyminen. [3,4]

Suomalaisessa väestössä eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä, vuonna 2018 uusia eturauhassyöpädiagnooseja todettiin Suomessa 5017 kappaletta, tämä vastasi 33% kaikista miehillä todetuista uusista syöpädiagnooseista. Yhteensä eturauhassyöpää sairasti 55124 elossa olevaa miestä. Kuolemia eturauhassyöpä aiheutti vuonna 2018 914kpl. [3,5] On arvioitu, että suomalaisella miehellä on 13 % riski sairastua ja 4,3 % riski kuolla eturauhassyöpään 80 ikävuoteen mennessä. [3]

1.2 Riskitekijät

Eturauhassyövän todettuihin riskitekijöihin lukeutuvat ikä, perinnöllinen alttius, etninen tausta sekä ympäristötekijät. [3] Suomalaisessa väestössä keskimääräinen sairastumisikä on 70 vuotta. [3] Eturauhassyövän ilmaantuvuus kasvaa selvästi väestön ikääntymisen myötä ja yli 79 vuotta täyttäneiden miesten joukossa eturauhassyövän vallitsevuus on 59 %, kun se alle 30- vuotiailla on ainoastaan 5 %. [4] Miehellä, jonka veljellä tai isällä on todettu eturauhassyöpä, on 2-3 kertainen sairastumisriski. Mikäli kolmella ensimmäisen asteen sukulaisella esiintyy eturauhassyöpää, viittaa tämä perittyyn eturauhassyöpäalttiuteen, jolloin riski sairastumiseen on jopa kymmenkertainen. [3,6]

Lihavuuden ja eturauhassyövän yhteyttä on tutkittu paljon ja tutkimusten perusteella on todettu, että obesiteetti ja etenkin keskivartalolihavuus lisäävät eturauhassyöpään liittyvää kuolleisuutta. [7] BMI:n noustessa 5 yksiköllä, lisääntyy eturauhassyöpäspesifinen kuolleisuus 20%:lla. [8] Liikunta sen sijaan vähentää tutkitusti eturauhassyövän riskiä. [3,7]

Tupakoinnilla on todettu yhteys kohonneeseen eturauhassyöpäkuolleisuuteen ja se lisää etenkin aggressiivisten eturauhassyöpien riskiä. [3,9]

1.3 Eturauhassyövän oireet

Eturauhassyövän tyyppilliset ensioireet muistuttavat eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamia oireita. Paikallisessa eturauhassyövässä oireet liittyvät kasvaimen aiheuttamaan virtsateiden ahtautumiseen ja oireina voi esiintyä tihentyynyttä virtsaamistarvetta ja tunnetta siitä, ettei rakko tyhjene kunnolla. Pahimmillaan ahtauma voi johtaa virtaampeen, joka altistaa

erinäisille komplikaatioille, kuten virtsatieinfektioille. Muina kliinisinä ilmentyminä voi esiintyä esimerkiksi verivirtsaisuutta ja erektiohäiriöitä. [10,11]

Eturauhassyöpä voi myös kasvaessaan levitä paikallisesti eturauhasen kapselin läpi. Paikallinen eturauhassyöpä voi lähettää mikrometastaaseja ja edetä paikallisiin imusolmukkeisiin. Pitkälle edennyt eturauhassyöpä metastasoi yleensä luustoon ja tällöin oireina voi esiintyä luustokipuja tai patologisia murtumia. [3, 12]

1.4 Diagnostiikka perusterveydenhuollossa

Eturauhassyövän diagnostiikka perusterveydenhuollossa perustuu potilaan oirekuvan ja mahdollisten riskitekijöiden kartoittamiseen sekä lääkärin suorittamaan huolelliseen kliiniseen tutkimukseen, johon kuuluu eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (TPR, tuseeraus per rectum). Tuseerauksen yhteydessä tunnustellaan eturauhanen ja etsitään mahdollisesti palpoituvia kyhmyjä tai kovettumia, jotka saattaisivat viitata maligniin löydökseen. Potilaalla, jonka tuseerauslöydös on poikkeava, arvioidaan olevan 5-30% eturauhassyöpäriski. [13]

Kliinisen tutkimuksen lisäksi eturauhassyövän todennäköisyyttä voidaan arvioida prostataspesifisen antigeenin (PSA) avulla. PSA eli Kallikreini 3 on eturauhassolujen tuottama glykoproteiini. PSA:ta tuottavat elimistössä ainoastaan eturauhasen solut, jonka vuoksi se on käytännöllinen eturauhassyövän todennäköisyyden arvioimisessa. [14] Seerumin PSA-pitoisuus nousee eturauhassyövän lisäksi myös eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa, virtsatieinfektioiden yhteydessä sekä prostatiitissa. Lisäksi PSA-arvo voi nousta väliaikaisesti esimerkiksi katetroinnin yhteydessä eturauhasen ärsytyksen myötä. [3,14] PSA-pitoisuus nousee myös ikääntymisen myötä, ja lisäksi tutkimuksien mukaan PSA-tasot ovat suurempia tummaihoisilla, kuin vaaleaihoisilla. Nämä tekijät tulee ottaa huomioon syöpäriskiä arvioidessa. [15]

PSA-testin heikosta spesifisyydestä huolimatta se on käytännöllinen arvioitaessa mahdollisen eturauhasbiopsian tarvetta. Mikäli mitattu kokonais-PSA:n arvo jää alle 2,5 ug/l ei jatkotoimenpiteitä yleensä tarvita. PSA-pitoisuuksilla 2,5-10 ug/l, arvioidaan kokonais-PSA:n lisäksi vapaan PSA:n osuus. PSA:sta on vapaana seerumissa 5-40%, ja pieni vapaan PSA:n osuus viittaa maligniteettiin. Vapaan PSA:n ollessa yli 25% maligniteettiriski on verrattain pieni, eivätkä biopsiat ole tarpeen, mikäli tuseerauksessa ei löydetä poikkeavaa. Tätä pienemmällä vapaan PSA:n osuuksilla biopsioiden tarve arvioidaan potilaan oirekuvan ja tuseerauslöydöksen perusteella. Alle 10% arvoilla syöpäriski on selvästi suurentunut. [3]

Lievästi koholla olevan PSA-arvon yhteydessä voidaan laskea tarkentavana tutkimuksena myös PSA:n nousunopeus (PSAV). Kohonnut PSA:n nousunopeus viittaa erityisesti aggressiiviseen syöpään. Tutkimusten perusteella riski aggressiiviseen eturauhassyöpään kohoaa n. 50%, PSAV:n noustessa 0,4ug/l vuoden aikana. [16] Mikäli PSA-pitoisuus on välillä 2,5-10 ug/l ja PSAV on yli 0,75 ug/l vuodessa, tulisi potilaan kohdalla konsultoida urologia mahdollisesta koepalojen tarpeellisuudesta. Kuten edelläkin on mainittu, riippuu PSA:n pitoisuus kuitenkin myös useista eturauhassyövästä riippumattomista tekijöistä, ja tämän vuoksi PSA:n nousunopeutta arvioitaessa tulisi käytössä olla vähintään 3 tulosta viimeisen vuoden ajalta. [3]

Taulukko 1. Eri ikäluokkien PSA:n viitearvot [3]

Ikä (v)	S-PSA (µg/l)
40–49	alle 2,5
50–59	alle 3,5
60–69	alle 4,5
70–79	alle 6,5

Taulukko 2. Eturauhassyövän todennäköisyys eri PSA-arvoilla [3]

Seerumin tai plasman PSA-pitoisuus	Eturauhassyövän todennäköisyys
Kokonais-PSA-pitoisuus (µg/l)	%
0–2	1
2–4	15
4–10	25
yli 10	yli 50
Vapaan PSA:n osuus (%), kun kokonais-PSA-pitoisuus on 4–10 µg/l	
0–10	56
10–15	28
15–20	20
20–25	16
yli 25	8

1.5 Diagnostiikka erikoissairaanhoidossa

1.5.1 Eturauhasen magneettikuvaus

Magneettikuvaus perustuu veden sisältämien protonien liikkeeseen magneettikentässä. Magneettikuvauksessa ulkoisen magneettikentän avulla aikaansaadaan protonien resonanssi ja palautuessaan tasapainotilaan protonit synnyttävät radiotaajuisen signaalin, joka voidaan mitata ja muuttaa kuvaksi. [17] Magneettikuvausta on käytetty apuna eturauhassyövän diagnostiikasta 1990-luvulta alkaen, mutta menetelmä on yleistynyt laajempaan käyttöön vasta 2010-luvun aikana. Nykyisin eturauhassyövän diagnostiikassa hyödynnetään monimuuttujaista magneettikuvausta, joka yhdistää eturauhasen morfologista ja toiminnallista tietoa. Morfologista tietoa eturauhasesta saadaan T2- ja T1- painotteisilla kuvilla. Diffuusiokuvaus perustuu veden liikkeeseen kudoksen solunulkoisen ja -sisäisen tilan välillä. Syöpäkudoksessa rajapintojen tiheys suurenee ja tämän vuoksi diffuusio on syöpäkudoksessa heikentynyt. Diffuusiokuvantamisen yhteydessä käytetään laskennallista ADC-lukua mittaamaan diffuusion rajoittumista. ADC-lukuarvo on kääntäen verrannollinen eturauhassyövän aggressiivisuuteen nähden. [18-20] Diffuusiokuvantaminen on hyvä keino eturauhassyövän paikallistamiseen, diffuusiokuvauksen avulla ei kuitenkaan voi arvioida syöpäpesäkkeen paikallista leviämistä, vaan tähän tarvitaan T2-painotteisia kuvia. [18]

Magneettitutkimuksen luotettavuus on parantunut suuresti monimuuttujaisen magneettitutkimuksen yleistymisen myötä. T2- ja diffuusiokuvantamisen yhdistäminen on parantanut magneettitutkimuksen herkkyyttä (0,88) ja tarkkuutta (0,88) verrattuna tutkimukseen, jossa hyödynnettiin ainoastaan T2-painotteisia kuvia (herkkyys 0,74 ja tarkkuus 0,79). [21]

Eturauhasen magneettikuvaus on erityisen herkkä osoittamaan high-grade eturauhassyöpiä ja se on sitä luotettavampi, mitä aggressiivisemmasta syövästä tai suuremmasta syöpäkasvaimesta on kyse. Vuonna 2015 julkaistussa katsauksessa tutkittiin magneettikuvauksen luotettavuutta, kun otettiin huomioon myös pienen riskin (Gleason-luokka alle 6) syövät. Tutkimuksessa todettiin, että magneettikuvauksen herkkyys oli 72%, kun kyseessä oli vähintään Gleason-luokan 7 kasvain, jonka koko oli yli 1cm. Herkkyys huononi, kun otettiin huomioon myös pienemmän riskin kasvaimet (herkkyys tällöin 47%). Magneettikuvauksen herkkyys onkin selvästi huonompi matalan riskin syöpien havaitsemisen suhteen. [22] Myös vuonna 2014 julkaistussa meta-analyysissä on saatu samansuuntaisia tuloksia, tutkimuksen mukaan magneettitutkimuksen herkkyys eturauhassyövän tunnistamisessa on 74%. Magneettitutkimuksen tarkkuus on tutkimuksen mukaan myös hyvä (88%). [23] Vuonna 2016 julkaistussa laajassa lähes 2000 potilasta sisältäneessä katsauksessa magneettikuvauksen negatiivinen ennustearvo todettiin hyväksi, tutkimuksen mukaan magneettikuvauksen negatiivinen tulos poissulki kliinisesti merkittävän syövän 63-98% todennäköisyydellä. [24]

Magneettitutkimuksen kehittymisestä huolimatta liittyy siihen edelleen virhelähteitä. Useat benignit sairaudet voivat magneettikuvassa näyttäytyä eturauhassyövän tavoin ja aiheuttaa tämän vuoksi vääriä positiivisia tutkimustuloksia. Näitä ovat esimerkiksi eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, verenvuoto eturauhasesta ja prostatiitti. [25]. Erityisesti miehillä yleinen ja usein

kliinisesti oireeton prostatiitti aiheuttaa magneettitutkimuksessa väärää positiivisia tuloksia. Eturauhasen inflammaatio aiheuttaa signaalin heikentymistä sekä T2-painotteisissa, että diffuusiokuvissa, mutta muutokset ovat yleensä eturauhassyöpää pienemmät, eikä muutos erotu selvästi paikallisena kuten eturauhassyövässä. [26,27]. Myös inflammaation seurauksena mahdollisesti kehittyvä fibroosi saattaa aiheuttaa signaalinheikentymää erityisesti T2-painotteisissa kuvissa. [27] Eturauhasbiopsiaan liittyy usein eturauhasen verenvuotoa, joka erottuu erityisesti T2-painotteisissa kuvissa, krooninen verenvuoto sen sijaan näkyy myös diffuusiokuvissa. Edellä mainittuihin syihin liittyvät muutokset häviävät ajan myötä, prostatabiopsioiden jälkeen magneettikuvauksesta on hyvä pidättäytyä 6 viikon ajan verenvuodosta johtuvien väärin positiivisten tulosten välttämiseksi. [27] Myös kuvan tulkittamiseen liittyy virhelähteitä, magneettikuvien tulkinta on monimutkaista ja tulkinnan tarkkuus riippuu oleellisesti tulkitsijan kokemuksesta ja perehtyneisyydestä eturauhasen MRI-tutkimukseen. [19]

Magneettikuvauslöydökset luokitellaan PI-RADS- luokituksen mukaan viiteen eri luokkaan. Pesäkkeen PI-RADS- luokitus määritellään arvioimalla pesäkkeen signaalikäyttäytymistä eri kuvausmenetelmissä. Myös pesäkkeen sijainti huomioidaan arviota tehdessä, perifeerisen vyöhykkeen pesäkkeitä arviotaessa painotetaan diffuusiokuvantamista ja transitiovyöhykkeen pesäkkeessä taas T2-painotteisia kuvia. PI-RADS-luokitus on radiologin kliininen arvio syövän todennäköisyydestä ja sen avulla voidaan arvioida jatkossa tehtävän eturauhasbiopsian tarpeellisuutta. [18,28] Luokituksen ollessa 4 tai 5 eturauhassyövän todennäköisyys on huomattavasti kohonnut ja biopsiat ovat tarpeen. Yleisesti pienen riskin pesäkkeistä (1 ja 2) ei oteta biopsioita, mutta luokkien 2 ja 3 suhteen päätös biopsioista perustuu usein magneettikuvauksen lisäksi muihin tekijöihin, kuten potilaan oireistoon ja PSA-arvoon. [27]

Kuva 1. Eturauhassyövän PI-RADS-luokitus [29]

PI-RADS
PI-RADS 1 = Very low (clinically significant cancer highly unlikely)
PI-RADS 2 = Low (clinically significant cancer unlikely)
PI-RADS 3 = Intermediate (clinically significant cancer equivocal)
PI-RADS 4 = High (clinically significant cancer likely)
PI-RADS 5 = Very high (clinically significant cancer highly likely)

1.6 MRI-ohjattu vs. systeemibiopsia

Mikäli eturauhassyövän riski arvioidaan tuseerauslöydösten, PSA-arvojen ja mahdollisesti tehdyn magneettitutkimuksen perusteella kohonneeksi, potilaalta otetaan eturauhasbiopsiat. Perinteisesti eturauhasbiopsiat on otettu transrektaalisen ultraäänen avulla (TRUÄ). TRUÄ-

biopsiassa eturauhasesta otetaan ultraääniohjatusti yleensä 10-12 koepalaa systemaattisesti ennalta sovitusta paikoista. Transrektaalisen ultraäänen avulla ei pystytä tarkasti kohdentamaan biopsioita epäilyttäviin pesäkkeisiin, koska syöpäpesäkkeiden erottaminen ultraäänen avulla on haastavaa. Tämän vuoksi TRUÄ-biopsiaan liittyy ongelmia, etenkin pienet syöpäpesäkkeet saattavat jäädä systemaattisella biopsiatekniikalla havaitsematta, koska TRUÄ-biopsian erotuskyky ei riitä havaitsemaan usein pienissä pesäkkeissä olevaa syöpää. Lisäksi TRUÄ-biopsialla löytyy runsaasti kliinisesti vaarattomia syöpäkasvaimia, mikä saattaa johtaa liian aggressiiviseen hoitoon niillä potilailla, joilla riski kasvaimen leviämiseen on pieni. [29]

Eturauhassyövän diagnostiikan kehityttyä on nykyisin ultraääniohjatun biopsian rinnalle noussut magneettikuvausta hyödyntävä tekniikka, jossa biopsiat kohdennetaan magneettikuvauksen avulla epäilyttävään pesäkkeeseen. Kun koepalat kohdennetaan alueille, joissa on mahdollisesti korkean riskin syöpää, tarkentuu diagnostiikka ja samalla matalan riskin syöpien yli diagnostiikka vähentyy. Eturauhasen MRI-kohdennetut biopsiat voidaan ottaa PI-RADS-luokkien 3-5 pesäkkeistä. Nykyisin yleisesti käytössä oleva fuusiomenetelmä perustuu siihen, että radiologi merkitsee epäilyttävät leesiot magneettikuvaan ja urologi yhdistää magneettikuvasta ja transrektaalilla ultraäänellä saatavaa tietoa kohdistessaan biopsioita. Yleensä yhdestä muutoksesta otettavien biopsioiden määrä on 4 ja biopsioita voidaan ottaa korkeintaan kolmesta muutoksesta samalla kertaa. [19]

Magneettikuvauksen avulla ohjatulla biopsiatekniikalla on useita etuja verrattuna perinteiseen TRUÄ-avusteiseen biopsiatekniikkaan. Vuonna 2018 julkaistussa kansainvälisessä PRECISION-tutkimuksessa todettiin, että MRI-ohjattujen biopsioiden avulla löydettiin huomattavasti enemmän (38%) kliinisesti merkittäviä syöpiä verrattuna systemaattiseen biopsiatekniikkaan (26%). Tämän lisäksi tutkimuksessa MRI-ohjatuissa biopsioissa todettiin vähemmän kliinisesti merkityksettömiä syöpiä (9%) TRUÄ-biopsioihin verrattuna (22%). Näin ollen tutkimuksen perusteella MRI-ohjattujen biopsioiden käyttö vähentää myös matalan riskin syöpien yli diagnostiikkaa ja siten niiden mahdollisista hoidoista aiheutuvia haittoja. [30] Myös löydettyjen syöpäpesäkkeiden keskimääräinen koko oli MRI-ohjatuissa biopsioissa standardimenetelmää suurempi. [32] Vastaavia tuloksia saatiin myös vuonna 2017 julkaistussa PROMIS-tutkimuksessa, jossa tutkituille tehtiin sekä MRI-ohjatut, että TRUÄ-biopsiat. Tutkimuksessa todettiin, että MRI-kohdennettujen biopsioiden herkkyys (93%) oli selvästi TRUÄ-biopsioita (48%) parempi kliinisesti merkittävien syöpien löytämisessä. [31] Myös vuonna 2018 julkaistussa satunnaistetussa tutkimuksessa tulokset vastasivat edellisiä, MRI-ohjatuilla biopsioilla löydettiin kliinisesti merkittäviä syöpiä 38% ja TRUÄ-ohjatuilla biopsioilla 26%. Lisäksi tutkimuksen MRI-ryhmään osallistuneista potilaista 28%:lla MRI-löydöksen perusteella voitiin eturauhasen biopsiat jättää kokonaan ottamatta. [29] MRI-biopsioiden eduksi voidaan katsoa myös biopsioiden vähäisempi lukumäärä, joka vähentää toimenpiteen haittoja, kuten potilaan kokemaa kipua ja eturauhasen verenvuodosta aiheutuvia komplikaatioita. [19]

Vaikka useiden tutkimusten perusteella on todettu, että MRI-ohjatuilla biopsioilla löytyy huomattavasti paremmin kliinisesti merkittäviä syöpäkasvaimia TRUÄ-biopsioihin verrattuna, löytyy tutkimusnäyttöä siitä, että high-grade syöpää löytyy myös ainoastaan systeemisissä koepaloissa niiltä potilailta, joille on tehty sekä MRI- että TRUÄ-ohjatut biopsiat. MRI-biopsioiden avulla ei siis löydetä täydellisesti kaikkea high-grade syöpää. Esimerkiksi PROMIS-tutkimuksessa kliinisesti merkittävää syöpää löydettiin TRUÄ-koepaloissa 13 tutkittavalta mieheltä, joiden MRI-

ohjatuissa koepaloissa ei todettu syöpää. [31] Tämän vuoksi EAU:n suosituksen mukaan ensimmäisellä biopsiakerralla tulisi ottaa sekä MRI-ohjatut että TRUÄ-biopsiat. [4] Kuten eturauhasen magneettitutkimuksen tulkinnessa, myös eturauhasen MRI-ohjattujen biopsioiden osumisessa tutkimuksen tekijän kokemuksella on merkitystä biopsioiden osumiseen.

1.7 Prostatabiopsioiden histologinen luokittelu

Eturauhassyövän diagnoosin varmistus perustuu biopsioiden histologiseen tutkimukseen. Mikroskooppitutkimuksen avulla voidaan todeta eturauhassyöpä ja arvioida todetun syövän erilaistumisastetta käyttämällä Gleasonin luokitusta. Gleason-pisteet vaihtelevat välillä 1-5 ja korreloivat suoraan syövän aggressiivisuuden kanssa. Mitä suurempi Gleason-pistemäärä on, sitä huonommin erilaistunut syöpäkasvain on ja sitä aggressiivisempi syöpä on kyseessä. Syöpäkudokseksi katsotaan muutos, jonka Gleason-pisteet ovat 3 tai enemmän. Gleason- luokitus ilmoitetaan kahtena erillisenä lukuna, joista ensimmäinen kuvaa kasvaimessa yleisimpänä nähtävää syöpätyyppiä ja toinen toiseksi yleisintä syöpätyyppiä. Nämä yhteen laskemalla saadaan kasvaimen Gleason-luokitus. Eturauhassyövässä Gleason-luokitus on välillä 6-10. [4,28]

Nykyisin käytössä oleva ”modifioitu” Gleason-luokitus perustuu vuonna 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) konsensuskokouksen, jossa tehtiin muutoksia etenkin Gleason-luokkien 3 ja 4 erottamiseksi. Vuonna 2014 päivitetystä suosituksesta potilaat luokitellaan taudin oletetun prognoosin perusteella viiteen ryhmään. Gleason-luokka 7 on jaettu erikseen kahteen ryhmään, riippuen siitä onko syöpä Gleason-pisteiltään tyyppiä 4+3 vai 3+4. [33]

Taulukko 3. Eturauhassyöpien luokittelu Gleason-pisteiden perusteella. [33]

Gradus	Gleason- pisteet
1	≤6 (yleensä 3+3)
2	7 (3+4)
3	7 (4+3)
4	8 (4+4, 3+5, 5+3)
5	9, 10 (4+5, 5+4, 5+5)

Taulukko 4. Eturauhassyövän TNM-luokittelu.

Primaarituumori (T-luokka)	TX	Tuumoria ei voida määrittää.
	T0	Ei viitettä primaarituumorista.
	T1	Kliinisesti tuumori ei ole palpoitavissa eikä visualisoitavissa.
	T1a	Tuumori on histologinen sattumalöydös höyläysleikkauksessa, alle 5 % poistetusta kudoksesta on tuumoria.
	T1b	Tuumori on histologinen sattumalöydös

		höyläysleikkauksessa, yli 5 % poistetusta kudoksesta on tuumoria.
	T1c	Tuumori on todettu (esimerkiksi kohonneen PSA-arvon vuoksi) tehdystä neulabiopsiassa.
	T2	Tuumori on rajoittunut eturauhaseen.
	T2a	Tuumori on alle puolet toisesta lohkoista.
	T2b	Tuumori on yli puolet toisesta lohkoista.
	T2c	Tuumori on molemmissa lohkoissa.
	T3	Tuumori tunkeutuu eturauhaskapselin läpi.
	T3a	Toispuoleinen tai molemminpuolinen kapselin läpikasvu.
	T3b	Tuumori tunkeutuu rakkularauhaseen (-iin).
	T4	Tuumori on fiksoitunut tai tunkeutuu muihin lähielimiin kuin rakkularauhasiin: rakon kaulaan, ulompaan sulkijalihakseen, peräsuoleen, lantiopohjan lihaksiin ja/tai lantion seinämään.
Alueelliset imusolmukkeet (N-luokka)	NX	Alueellisia imusolmukkeita ei voida määrittää.
	N0	Ei alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä.
	N1	Alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä on.
Etäpesäkkeet kauempana (M-luokka)	MX	Etäpesäkkeitä ei voida määrittää.
	M0	Ei etäpesäkkeitä.
	M1	Etäpesäkkeitä on.
	M1a	Etäpesäkkeitä on myös muissa kuin alueellisissa imusolmukkeissa.
	M1b	Etäpesäkkeitä on luissa.
	M1c	Etäpesäkkeitä on muissa elimissä.

1.8 Eturauhassyövän hoito

Eturauhassyövän hoito voidaan toteuttaa passiivisen tai aktiivisen seurannan, radikaalisen prostatektomian, sädehoidon tai lääkehoidon avulla. Hoitosuunnitelmaan vaikuttaa olennaisesti taudin levinneisyyden ja potilaan oheissairauksien ohella syöpäkasvaimen Gleason-luokitus, joka on edelleen selvästi tärkein eturauhassyövän aggressiivisuutta ennustava tekijä. Tämän vuoksi

biopsioiden osuvuus on tärkeää, jotta potilaan kohdalla vaadittava hoito pystytään aloittamaan riittävän varhain ja toisaalta välttämään yli diagnostiikan aiheuttamilta tarpeettomilta ja mahdollisesti haitallisilta hoitotoimenpiteiltä. Gleason-luokituksen lisäksi hoidonvalintaan vaikuttavat taudin levinneisyys, potilaan ikä, oletettavissa oleva elinikä ja muut pitkäaikaissairaudet. Myös potilaan oma toivomus hoidosta otetaan huomioon, ja hoidosta päätetään yhdessä potilaan kanssa. Vähintään 10 vuoden odotettavissa olevaa elinikää suositellaan paikallisen syövän kuratiivistavoitteisen hoidon suorittamisen ehtona. [3,4] Aktiivihoidojen kehityttyä niiden aiheuttamat haittavaikutukset ovat vähentyneet, mutta edelleen on todettavissa elämänlaatua heikentäviä haittavaikutuksia, kuten virtsainkontinenssia ja potenssihäiriöitä, joiden vuoksi syövän liian aggressiivista hoitamista tulee välttää. [34]

Kuva 2. Paikallisen eturauhassyövän hoitovaihtoehdot

Paikallisen eturauhassyövän parantava hoito (perussairaudet ja ikä huomioon ottaen riittävä eliniänodote)

Pienen riskin syöpä
(T1a–T2a, Gleasonin pisteet < 7, PSA-pitoisuus < 10 ug/L)

1. *Aktiiviseuranta* ensisijainen
2. *Radikaaliprostatektomia ja sädehoito* toissijaisia

Kohtalaisen riskin syöpä
(T2b tai Gleasonin pisteet 3 + 4 = 7 tai PSA-pitoisuus 10–20ug/L)

1. *Radikaaliprostatektomia ja sädehoito* ensisijaisia
2. *Aktiiviseuranta* toissijainen

Suuren riskin syöpä
(T2c tai Gleasonin pisteet 4 + 3 tai enemmän tai PSA-pitoisuus > 20 ug/L)

1. *Radikaaliprostatektomia ja sädehoito* ensisijaisia - yhdistelmähoitojen (esim. sädehoito + hormonihoido, leikkaus + sädehoito) todennäköisyys kasvanut

© Suomalainen Lääkäriseura Duodecim

1.8.1 Passiivinen seuranta

Passiivinen seuranta tulee hoitovaihtoehtona kyseeseen, mikäli potilaan elinajanodote on lyhyt ja riski syövän etenemiselle potilaan elinajan aikana katsotaan pieneksi. Tässä tapauksessa hoito aloitetaan ainoastaan, mikäli eturauhassyöpä aiheuttaa elämänlaatua haittaavia oireita. Tällöin potilaalle annetaan palliativista hormonihoidoa. [3, 34]

1.8.2 Aktiivinen seuranta

Aktiivinen seuranta sopii matalan riskin rajoittuneisiin eturauhassyöpiin. Tyypillisesti tällöin kyseessä on korkeintaan Gleason-luokan 6 tauti, potilaan PSA on alle 10ug/l ja tuumorin levinneisyys on alle T3N0M0. Aktiiviseurannassa potilaan PSA-arvoja ja tuseerauslöydöstä kontrolloidaan säännöllisesti. Usein seurantaan liitetään myös säännöllinen MRI-kuvaus. Mahdollisesti nousevan PSA-arvon, muuttuvan MRI-löydöksen tai muuttuvan tuseerauslöydöksen perusteella eturauhaskiipiat otetaan uudelleen. Mikäli potilaan syövä Gleason-luokitus kasvaa seurannan aikana, siirretään potilas takaisin aktiivisen hoidon piiriin. [3, 4, 34] Aktiiviseurannan suurimpana hyötynä on tarpeettomien toimenpiteiden aiheuttamien elämänlaatua haittaavien seurausten välttäminen.

1.8.3. Radikaalinen prostatektomia

Radikaalinen prostatektomia on paikallisen eturauhassyövän kuratiivinen hoitoratkaisu, jonka tavoitteena on parantaa potilas poistamalla syöpäkudos kokonaan. Hoitoon voidaan yhdistää lantion alueen imusolmukkeiden poistaminen. Radikaalinen prostatektomia suoritetaan nykyisin useimmiten robottivusteisesti. Robottivusteisen leikkauksen myötä leikkauksiin liittyvät haitat kuten verenvuoto, leikkauksenjälkeinen kipu ja sairaalassaoloaika ovat vähentyneet. Radikaalista prostatektomiaa käytetään erityisesti suuren- tai keskisuuren riskin paikallisen syövän hoidossa. Hoitotulokset ovat tutkitusti olleet erinomaisia, 15 vuoden kuluttua leikkauksesta tautispesifinen elossaolo-osuus oli 85,4%. [3,4]

1.8.4 Sädehoito

Sädehoitoa voidaan käyttää paikallisten keskisuuren tai suuren riskin syöpäkasvainten hoitona, sekä levinneen eturauhassyövän hoitoon. Sädehoitoa annetaan yleensä eturauhasen ja siemenrakkuloiden alueelle, mutta pienen riskin syövässä on mahdollista sädetä myös pelkkä eturauhanen. Normaalisti käytetty sädeannos on 72-74Gy. Sädehoidon myötä PSA-pitoisuus laskee, tavoitteena PSA<1ug/l. Sädehoitoon voidaan yhdistää liitännäishormonihoito keskisuuren tai suuren riskin paikallisessa tai paikallisesti edenneen eturauhassyövän hoidossa. Hormonihoito aloitetaan tällöin ennen sädehoitoa ja hoidon pituus on 4-6kk. Korkean riskin syövässä hormonihoito voi olla 24-36 kk. Sädehoidon haittoina voi ilmetä virtsatie-elinten ja suoliston toimintahäiriöitä. [3,4]

1.8.5 Lääkkeelliset hoidot

Hormonihoitoa käytetään hoitomuotona levinneessä eturauhassyövässä ja silloin kun paikallisen radikaalihoidon jälkeen potilaan PSA-arvo suurenee. Sitä voidaan käyttää myös edellä mainitusti palliatiiviseen hoitoon passiivisessa seurannassa olevien potilaiden kohdalla. Antiandrogenit ovat käytössä paikallisesti levinneen eturauhassyövän hoidossa, niille potilaille joille radikaaliprostatektomia ei ole mahdollinen. Hormonihoito vaikuttaa systeemisesti, minkä vuoksi se tehoaa myös levinneeseen eturauhassyöpään. Hoito perustuu kivesten testosteronin tuotannon lopettamiseen, ja haittavaikutuksina voi ilmetä menoppausoireita, rasvakudoksen lisääntymistä, lihasmassan vähenemistä ja osteoporoosia. [3]

2.1 Tutkimuksen tavoite

Tutkimuksessa tarkastellaan ja analysoidaan vuonna 2018-2019 TAYS:n urologian klinikassa tehtyjen MRI-kohdennettujen prostatabiopsioiden tuloksia ja verrata näitä tuloksia ultraääniohjattujen biopsioiden tuloksiin.

2.2 Tutkimusväestö

Tutkimukseen on otettu mukaan kaikki eturauhassyöpää ennestään sairastamattomat miehet, joilta otettiin eturauhasbiopsiat Tampereen yliopistollisen sairaalan urologian osastolla vuosien 2018-2019 aikana riippumatta siitä otettiin koepalat MRI ohjatusti vai ultraääniohjauksen perusteella.

2.3 Aineiston keruumenetelmä

Tutkimus perustuu Tampereen yliopistollisen sairaalan potilastietojärjestelmä Uranuksesta yllämainituin kriteerein poimittuun aineistoon. Poiminta perustui Uranukseen kirjattuihin toimenpidekoodeihin (KE1BE) sekä maksulukko koodeihin (72004). Tutkimusväestön sairaskertomuksista on käyty läpi MRI-lausunto, mahdollinen PI-RADS-luokitus, eturauhasen koko, biopsiaa edeltävä PSA-arvot, kuinka monta biopsiaa on otettu ja monessako koepalassa löydettiin syöpä, sekä löydetyn syövän aggressiivisuusaste (Gleason-pisteet).

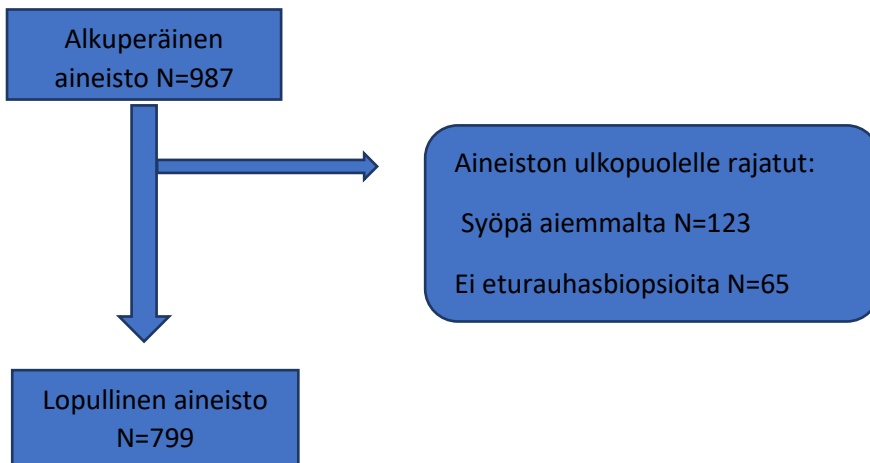
2.4 Analyysi

Sairaskertomuksista saadut tiedot on kerätty Excel-ohjelmistoon. Tämän jälkeen tulosten analysointi on tapahtunut SPSS-ohjelmiston avulla. Aineistosta on muodostettu neljä erillistä tulostaulukkoa. Ensimmäisessä taulukossa verrataan Gleason-pisteiden jakaumaa niiden potilaiden osalta, joilla on otettu ainoastaan TRUÄ- tai MRI-ohjatut prostatabiopsiat. Toisessa taulukossa verrataan Gleason-pisteiden jakaumaa niillä potilailla, joille on tehty sekä TRUÄ-, että MRI-ohjatut biopsiat. Kolmannessa taulukossa kuvataan magneettitutkimuksen PI-RADS luokituksen yhteyttä myöhemmin biopsioissa todetun syövän Gleason-pisteiden jakaantumiseen. Neljännessä taulukossa verrataan TRUÄ- ja MRI- ohjattujen biopsioiden Gleason- jakaumaa biopsioita edeltäneiden PSA-arvojen mukaan.

2.5 Tulokset

Alkuperäisessä aineistossa oli mukana 987 Tampereen yliopistollisen sairaalan urologian klinikan potilasta. Näistä potilaista 123:lla oli jo ennestään eturauhassyöpädiagnoosi ja otetut koepalat liittyivät eturauhassyövän seurantaan, joten nämä potilaat rajattiin tutkimusaineiston ulkopuolelle. Tämän lisäksi aineistossa oli 65 potilasta, joilta ei oltu otettu käyntien yhteydessä eturauhasbiopsioita kirjatusta biopsiakoodista huolimatta, nämäkin potilaat rajattiin lopullisen aineiston ulkopuolelle. Rajausten jälkeen tutkimusaineisto koostui 799 potilaasta, joista 433:lle oli tehty ainoastaan TRUÄ- kohdennetut biopsiat ja 281:lle ainoastaan MRI-kohdennetut biopsiat. Molemmat biopsiat oli tehty 85:lle potilaalle.

Kuva 3. Tutkimusaineiston rajaus



2.5.1 TRUÄ-ohjatut biopsiat

Potilailla, joilta otettiin ainoastaan TRUÄ-ohjatut eturauhasbiopsiat, biopsioiden ottoa edeltävä PSA-arvon mediaani oli 9,3ng/ml (IQR 6,1-20,0). Biopsioiden lukumäärän mediaani oli 12 (vaihteluväli 0-12) ja syövänsuhteen positiivisten biopsioiden mediaani oli 5 (vaihteluväli 0-12). Eturauhassyöpää löytyi yhteensä 300 potilaalta, ja Gleason- jakauma näillä potilailla oli: Gleason 6: 19,0 %, Gleason 7: 32,0 %, Gleason 8: 10,7% ja Gleason 9-10: 38,3 %.

2.5.2 MRI-ohjatut biopsiat

Niillä potilailla, joilta otettiin ainoastaan MRI-ohjatut eturauhasbiopsiat, biopsioiden ottoa edeltävän PSA-arvon mediaani oli 7,4ng/ml (IQR 5,6-10,7). Biopsioiden lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 2-12), ja näistä positiivisten biopsioiden lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 0-10). Yhteensä syöpää löytyi 196 potilaalta ja Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 29,6 %, Gleason 7: 43,9%, Gleason 8: 8,2 % ja Gleason 9-10: 18,4 %.

Taulukko 5. Gleason- jakauma niillä potilailla, joilta otettiin ainoastaan TRUÄ- tai MRI-ohjatut biopsiat.

	TRUS biopsiat (pelkkä)	MRI biopsiat (pelkkä)
Biopsioiden lkm; mediaani, vaihteluväli	12 (0-12)	3 (2-12)
Positiivisten biopsioiden lkm; mediaani, vaihteluväli	5 (0-12)	3,0 (0-10)
PSA, mediaani (IQR)	9,6 (6,1-20,0)	7,4 (5,6-10,7)
Gleason pisteet		
6	57 (19,0%)	58 (29,6%)
7	96 (32,0%)	86 (43,9%)
8	32 (10,7%)	16 (8,2%)
9-10	115 (38,3%)	36 (18,4%)

2.5.3 Molemmat biopsiat

Potilailla, joilta oli otettu sekä TRUÄ-, että MRI-ohjatut biopsiat, biopsioita edeltävän PSA-arvon mediaani oli 6,0 ng/ml (IQR 4,6-8,8). Näiltä potilailta otettujen TRUÄ-ohjattujen biopsioiden lukumäärän mediaani oli 5 (vaihteluväli 1-12), ja positiivisten biopsioiden lukumäärän mediaani oli 1 (vaihteluväli 0-7). TRUÄ- ohjatuissa biopsioissa syöpää löytyi yhteensä 41 potilaalta ja Gleason-jakauma oli: Gleason 6: 39,0 %, Gleason 7 39,0 %, Gleason 8: 4,9 % ja Gleason 9-10: 17,1 %.

Potilailta otettujen MRI-ohjattujen biopsioiden lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 2-7) ja positiivisten biopsioiden lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 0-5). Yhteensä eturauhassyöpää löytyi MRI-ohjatun biopsian avulla 62 potilaalta ja Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 30,6%, Gleason 7: 46,8 %, Gleason 8: 8,1 % ja Gleason 9-10: 14,5%.

Aineistossa oli 5 potilasta, joilta oli otettu molemmat biopsiat, mutta syöpää havaittiin ainoastaan TRUÄ- ohjatuissa biopsioissa. Näistä neljä syöpää oli Gleason 6- ja yksi Gleason 7- luokkaa.

Taulukko 6. Gleason- jakauma potilailla, joilta otettiin sekä TRUÄ-, että MRI-ohjatut biopsiat.

	TRUS	MRI
Biopsioiden lkm; mediaani, vaihteluväli	5 (1-12)	3 (2-7)
Positiivisten biopsioiden lkm; mediaani, vaihteluväli	1 (0-7)	3 (0-5)
PSA, mediaani (IQR)	6,0 (4.6-8.8)	
Gleason pisteet		
6	16 (39,0%)	19 (30,6%)
7	16 (39,0%)	29 (46,8%)
8	2 (4,9%)	5 (8,1%)
9-10	7 (17,1%)	9 (14,5%)

2.5.4 PI-RADS- luokituksen yhteys eturauhassyövän Gleason- luokitukseen.

Tutkimuksessa tutkittiin myös MRI-tutkimuksen yhteydessä ilmoitetun PI-RADS-luokituksen vaikutusta syövän Gleason- pisteiden jakaumaan.

Potilailta, joiden MRI-tutkimuksen PI-RADS- luokitus oli 3, otettujen biopsioiden lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 2-7) ja näistä positiivisten biopsioiden lukumäärän mediaani oli 1 (vaihteluväli 1-4). Biopsioita edeltävän PSA- arvon mediaani oli 6,85 (IQR 5,1-9,9). Gleason- pisteet jakautuivat seuraavasti: Gleason 6: 55,2 %, Gleason 7: 44,8 % ja Gleason 8-10: 0 %.

PI-RADS luokituksen ollessa 4, oli otettujen biopsioiden lukumäärän mediaani 3 (vaihteluväli 2-12) ja näistä positiivisten biopsioiden lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 0-8). Biopsioita edeltäneen PSA-arvon mediaani oli 6,2 (IQR 4,6-8,3). Gleason jakaumat PI-RADS-4 potilailla olivat: Gleason 6: 35,3 %, Gleason 7: 42,9 %, Gleason 8: 8,4 % ja Gleason 9-10: 13,4 %.

PI-RADS-5 potilailla otettujen biopsioiden lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli 2-10) ja näistä positiivisten biopsioiden lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 1-10). Biopsioita edeltäneen PSA-

arvon mediaani oli 9,6 (IQR 6,5-14,0). Gleason- pisteet jakautuivat seuraavasti: Gleason 6: 13,6 %, Gleason 7: 45,7 %, Gleason 8: 9,9% ja Gleason 9-10: 30,9 %.

Taulukko 7. Biopsiatulokset MRI-tutkimuksen PI-RADS- luokituksen mukaan jaoteltuna.

	3	4	5
Biopsioiden lkm; mediaani, vaihteluväli	3 (2-7)	3 (2-12)	4 (2-10)
Positiivisten biopsioiden lkm; mediaani, vaihteluväli	1 (0-4)	3 (0-8)	3 (1-10)
PSA, mediaani (IQR)	6,85 (5,1-9,9)	6,2 (4,6-8,3)	9,6 (6,5-14,0)
Gleason pisteet			
6	16 (55,2%)	42 (35,3%)	11 (13,6%)
7	13 (44,8%)	51 (42,9%)	37 (45,7%)
8	0	10 (8,4%)	8 (9,9%)
9-10	0	16 (13,4%)	25 (30,9%)

2.5.5 PSA-tason vaikutus biopsioiden Gleason- jakaumaan niillä potilailla, joilta otettiin ainoastaan TRUÄ- tai MRI-ohjatut biopsiat

Lopuksi tutkimuksessa tarkasteltiin biopsioita edeltäneen PSA-arvon yhteyttä eturauhassyövän Gleason- jakaumaan. Aineisto jaettiin biopsiaa edeltäneen PSA-arvon mukaan kolmeen ryhmään: PSA \leq 10, PSA 10,1-20,0 ja PSA $>$ 20. Tarkasteltiin erikseen niitä potilaita, joilta otettiin ainoastaan TRUÄ- ohjatut biopsiat, ja niitä potilailta, joilta otettiin ainoastaan MRI-ohjatut biopsiat.

PSA-arvon ollessa \leq 10, TRUÄ- ohjattujen biopsioiden avulla löytyi yhteensä 136 eturauhassyöpää. Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 32,4%, Gleason 7: 39,0%, Gleason 8: 12,5% ja Gleason 9-10: 16,2%.

Kun PSA-arvo oli 10,1-20,0, löytyi TRUÄ-ohjatuilla biopsioilla yhteensä 61 syöpää. Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 13,1%, Gleason 7: 37,7%, Gleason 8: 11,5% ja Gleason 9-10: 37,7%.

PSA arvon ollessa yli 20, löytyi TRUÄ-ohjatuissa biopsioissa yhteensä 98 syöpää. Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 5,1%, Gleason 7: 19,4%, Gleason 8: 8% ja Gleason 9-10: 67,4%.

Taulukko 8. PSA-tason vaikutus TRUÄ- ohjattujen biopsioiden Gleason- jakaumiin.

	PSA≤10	PSA 10,1-20	PSA>20
Gleason pisteet			
6	44 (32,4%)	8 (13,1%)	5 (5,1%)
7	53 (39,0%)	23 (37,7%)	19 (19,4%)
8	17 (12,5%)	7 (11,5%)	8 (8,2%)
9-10	22 (16,2%)	23 (37,7%)	66 (67,4%)

Tutkittaessa PSA-arvon vaikutusta Gleason- jakaumaan niillä potilailla, joilta otettiin ainoastaan MRI-ohjatut biopsiat, PSA-arvon ollessa ≤10 biopsioiden avulla löytyi yhteensä 131 eturauhassyöpää. Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 36,6%, Gleason 7: 39,7%, Gleason 8: 7,6% ja Gleason 9-10: 16,0%.

PSA-arvon ollessa 10,1-20,0 löytyi MRI-ohjattujen biopsioiden avulla yhteensä 41 eturauhassyöpää. Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 14,6%, Gleason 7: 58,5%, Gleason 8: 9,8% ja Gleason 9-10: 17,1%.

Kun PSA arvo oli yli 20,0, löytyi MRI-ohjattujen biopsioiden avulla yhteensä 14 eturauhassyöpää. Gleason- jakauma oli: Gleason 6: 7,1%, Gleason 7: 42,9%, Gleason 8: 0% ja Gleason 9-10: 50,0%.

Taulukko 9. PSA-tason vaikutus MRI-ohjattujen biopsioiden Gleason- jakaumiin.

	PSA≤10	PSA 10,1-20	PSA>20
Gleason pisteet			
6	48 (36,6%)	6 (14,6%)	1 (7,1%)
7	52 (39,7%)	24 (58,5%)	6 (42,9%)
8	10 (7,6%)	4 (9,8%)	0 (0%)
9-10	21 (16,0%)	7 (17,1%)	7 (50,0%)

2.6 Pohdinta

Tutkimus vertasi MRI- ja TRUÄ- ohjattujen biopsioiden tuloksia TAYS:n urologian klinikalla. Tuloksien perusteella voidaan arvioida MRI- ohjattujen biopsioiden tuomaa lisähyötyä eturauhassyövän diagnostiikassa, lisäksi voidaan verrata TAYS:ta saatuja tuloksia kansainvälisissä tutkimuksissa saatuihin tuloksiin.

Tutkimuksessa havaittiin, että MRI- ohjattujen biopsioiden avulla löydetään pääsääntöisesti useammin syövät, joiden Gleason- taso on vähintään 7. Tämä on havaittavissa verrattaessa Gleason- jakaumia niillä 85 potilaalla, joilta otettiin sekä TRUÄ-, että MRI- ohjatut biopsiat. Näillä potilailla MRI-biopsioiden avulla löydettiin yhteensä 43 (50,6 %) vähintään Gleason-7 luokan syöpää. Vastaava luku TRUÄ- biopsioiden yhteydessä oli 25 (29,4 %). Tulokset vastaavat

kansainvälisissä tutkimuksissa esitettyjä tuloksia, joiden perusteella MRI- ohjattujen biopsioiden avulla löydetään paremmin kliinisesti merkittäviä eturauhassyöpiä [29-31]. Esimerkiksi sekä kansainvälisessä PRECISION- tutkimuksessa, että vuonna 2018 julkaistussa satunnaisessa tutkimuksessa löytyi MRI- ohjattujen biopsioiden avulla 12 % enemmän kliinisesti merkittäviä eturauhassyöpiä TRUÄ- biopsioihin verrattuna.

Poikkeuksena verrattaessa potilaita, joilta otettiin ainoastaan TRUÄ- tai MRI- ohjatut biopsiat, TRUÄ- ohjatuilla biopsioilla löytyi huomattavasti enemmän kliinisesti merkittäviä syöpiä (243) kuin MRI-biopsioilla (138). On huomioitava, että tutkimuksessa potilaita ei randomisoitu ja jokaisen potilaan kohdalla tutkimuksen tekijä on erikseen päättänyt käytetyn biopsiatekniikan. Käytettyyn biopsiatekniikkaan on voinut vaikuttaa useat tekijät, kuten biopsiaa edeltänyt PSA- arvo ja tuseerauslöydös. Tämä aiheuttanee tuloksiin valikoitumisharhaa. Taulukosta 5 huomataan, että TRUÄ- biopsioita edeltävä PSA- arvon mediaani (9,6) oli huomattavasti suurempi kuin MRI- biopsioita edeltävä (7,4). Kun taulukoissa 8 ja 9 tutkittiin PSA- arvon vaikutusta Gleason- jakaumiin, huomattiin että TRUÄ- biopsioita otettiin huomattavasti enemmän verrattuna MRI- biopsioihin PSA-arvon kasvaessa. PSA- arvon ollessa yli 20 käytettiin ainoana biopsiatekniikkana TRUÄ- ohjattuja biopsioita 98 potilaan kohdalla, ainoastaan MRI- ohjatut biopsiat otettiin 14 potilaalta. Tämän aiheuttaa selvää valikoitumisharhaa ja selittää high-grade syöpien suuren osuuden TRUÄ- ohjattujen biopsioiden kohdalla. Kuten edellä huomattiin, tämän valikoitumisharhan poistuessa otettaessa molemmat biopsiat, löytyy MRI- ohjattujen biopsioiden avulla useammin kliinisesti merkittäviä syöpiä.

Vaikka MRI- ohjattujen biopsioiden avulla löydetään keskimäärin paremmin kliinisesti merkittävät syövät, tulee huomata, että TRUÄ- biopsioiden ottaminen MRI- biopsioiden lisäksi lisää löydettyjen aggressiivisten syöpien määrää. Lisäksi tutkimuksessa yhdellä potilaalla, jolta oli otettu molemmat biopsiat, havaittiin Gleason 7- luokan syöpä ainoastaan TRUÄ- ohjatuissa biopsioissa. Tämä puoltaa systemaattisten biopsioiden ottamista kohdennettujen lisäksi ja vahvistaa EAU:n suositusta, jonka mukaan ensimmäisellä biopsiakerralla tulisi ottaa molemmat biopsiat. [4] Kansainvälisten tutkimusten perusteella biopsioiden kohdentaminen vähentää matalan riskin syöpien esiintymistä. [29-31] Tässä tutkimuksessa matalan riskin syöpien löytymistä voidaan verrata potilailla, joilta otettiin molemmat biopsiat. Tutkimuksessa huomattiin, että MRI- ohjatuilla biopsioilla löytyy vähemmän Gleason 6- luokan syöpää (30,6 %), kuin TRUÄ- biopsioilla (39,0%). Tämän tuloksen perusteella ei kuitenkaan voi suoraan arvioida voitaisiinko systemaattiset biopsiat jättää tietyissä tapauksissa kokonaan ottamatta, jolloin välttyttäisiin ylimääräisten biopsioiden aiheuttamilta mahdollisilta haitoilta. Systemaattisten biopsioiden ottamista harkittaessa tulisi aktiivisesti arvioida potilaan kokonaisriskiä, johon kuuluvat oleellisesti PSA- arvo ennen biopsioiden ottamista, PSA:n tiheys ja PSA:n nousunopeus.

Kun tutkittiin magneettitutkimuksen PI-RADS- luokituksen vaikutusta syövän Gleason- luokkaan, huomattiin, että PI-RADS- luokitus korreloi syövän aggressiivisuuden kanssa. PI-RADS- luokituksen noustessa, nousi aggressiivisten syöpien prosentuaalinen osuus jokaisella PI-RADS- tasolla. Kuitenkin myös PI-RADS- 3- luokassa löydettiin 13 Gleason 7- luokan syöpää ja tämä tulos vahvistaa ajatusta, että PI-RADS- luokan ollessa 3 eturauhasbiopsiat saattavat olla tarpeen. Tuolloin huomioon tulee ottaa magneettitutkimuksen lisäksi muut riskitekijät ja arvioida biopsioiden tarve jokaisen potilaan kohdalla erikseen.

Tutkimuksen vahvuudeksi voidaan katsoa se, että tutkimuksessa on huomioitu kaikki TAYS:ssa otetut biopsiat vuosien 2018-2019 ajalta. Tutkimus kuvaa kattavasti TAYS:n urologian klinikan tuloksia tältä ajanjaksolta ja sen perusteella voidaan arvioida MRI- ohjattujen biopsioiden merkitystä eturauhassyövän diagnostiikassa TAYS:n alueella. Lisäksi voidaan verrata TAYS:n tuloksia kansainvälisiin tuloksiin.

Tutkimuksen heikkoutena on melko pieni aineisto. Etenkin miehiä, joille oli tehty molemmat biopsiat oli aineistossa vähän. Koska biopsiamenetelmää ei randomisoitu ja tutkimuksen valinta perustui klinikon valintaan, aiheutui tästä valikoituneisuutta. Valikoitumisharhan vuoksi MRI- ja TRUÄ- ohjattujen biopsioiden vertailu oli hankalaa potilailla, joilta oli otettu biopsiat ainoastaan toisella menetelmällä. Koska ainoastaan 85 potilaalta oli otettu molemmat biopsiat, perustui todettu MRI:n parempi tarkkuus kliinisesti merkittävien syöpien havaitsemisessa tähän pieneen aineistoon.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tutkimuksen perusteella MRI- ohjatuilla biopsioilla saavutetaan lisähyötyä kliinisesti merkittävien syöpien löytämisessä. TAYS:n alueella MRI- kohdennuksen tuoma lisähyöty biopsioiden tarkkuudessa on samalla tasolla kansainvälisesti raportoitujen tulosten kanssa.

Lähteet

1. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data> (viitattu 1.11.2020)
2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf> (viitattu 1.11.2020)
3. 27.5.2014 julkaistu "Eturauhassyöpä" Käypä hoito- suositus, luettavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi11060> (viitattu 1.11.2020)
4. N. Mottet et al. European association of urology, eturauhassyövän hoito-ohjeet, luettavissa: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (viitattu 1.11.2020)
5. Suomen syöpärekisteri vuoden 2018 tilasto, luettavissa: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
6. Daniyal M et al. Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: Asian Pacific journal of cancer prevention 2014 Dec; 15 (22): 9575-9578 PubMed PMID: 25520069
7. Pernar CH et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2018 Dec; 8(12): PubMed PMID:29311132
8. Ma et al. Body mass index, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res (Phila) 2011 Apr; 4(4):486-501. PubMed PMID: 21233290

9. Kenfield et al. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. JAMA 2011 Jun 22; 305(24): 2548-2555. PubMed PMID: 21693743
10. Tammela T. Eturauhassyöpä. Lääkärin käsikirja. 4.6.2019. Artikkeliluettavissa:
<https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/ykt00294/search/eturauhassy%C3%B6p%C3%A4>
(viitattu 9.12.2020)
11. Merriell S. et al. Prostate Cancer in Primary Care. Advances in Therapy. 2018 Sep;35(9):1285-1294. PubMed PMID: 30097885.
12. Tammela T. Paikallisesti levinneen eturauhassyövän hoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2005; 121(16):1779-82. Artikkeliluettavissa:
<https://www.duodecimlehti.fi/duo95166> (viitattu 10.12.2020)
13. Streicher J. et al. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. Therapeutic Advances in Urology. 2019 Jan-Dec. PubMed PMID: 31489033.
14. Pezaro C. et al. Prostate cancer: measuring PSA. Internal Medicine Journal. 2014. PubMed PMID: 24816306
15. Ferro M. et al. Biomarkers in localized prostate cancer. Future Oncology. 2016 Feb; 12(3): 399-411. PubMed PMID: 26768791
16. H Ballentine Carter. et al. Prostate-specific antigen velocity risk count assessment: a new concept for detection of life-threatening prostate cancer during window of curability. Urology. 2007 Oct;70(4):685-90. PubMed PMID: 17991538
17. Hamberg L. et al. Magneettikuvauksen perusteet ja tutkimusmenetelmät. Duodecim 1992; 108(8):713.
Artikkeliluettavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo20140> (viitattu 29.12.2020)
18. Kenttämies A. et al. Eturauhassyövän magneettikuvaus. Duodecim 2015;131:1233-44
Artikkeliluettavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo12352> (viitattu 10.12.2020)
19. Pétaš A. et al. Eturauhasen kohdennetut koepalat. Duodecim 2021; 137(1): 47-55
Artikkeliluettavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15999> (viitattu 16.1.2021)
20. Hegde J. et al. Multiparametric MRI of Prostate Cancer: An Update on State-of-the-Art Techniques and Their Performance in Detecting and Localizing Prostate Cancer. J Magn Reson Imaging. 2013 May; 37(5):1035-1054. PubMed PMID: 23606141
21. Lim H et al. Prostate Cancer: Apparent Diffusion Coefficient Map with T2-weighted Images for Detection- A Multireader Study. Radiology. 2009;250(1): 145-151.
22. Le J et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. Eur Urology. 2015 Mar;67(3):569-76. PubMed PMID:25257029

23. Rooij M. et al. Accuracy of Multiparametric MRI for Prostate Cancer Detection: A Meta-analysis. American Journal of Roentgenology. Feb 2014. 202(2):343-51. PubMed PMID: 24450675.
24. Fütterer J et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A systematic Review of the Literature. European Urology. Dec 2015 68(6):1045-1053. PubMed PMID: 25656808.
25. Pedler K. et al. The current status of MRI in prostate cancer. Aust Fam Physician. 2015 Apr;44(4):225-30. PubMed PMID: 25901408.
26. Rourke E. et al. Inflammation appears as high Prostate Imaging-Reporting and Data System scores on prostate magnetic resonance imaging (MRI) leading to false positive MRI fusion biopsy. Investig Clin Urol. Sep;60(5): 388-395. PubMed PMID: 25504428
27. Weinreb J et al. PI-RADS Prostate Imaging- Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. 2016 Jan;69(1):16-40. PubMed PMID: 26427566
28. Sanderman K. et al. Eturauhassyövän diagnostiikka murroksessa. Duodecim. 2016; 132(24):2351-8.
- Artikkeli luettavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo13461> (viitattu 29.12.2020)
29. <https://radiologyassistant.nl/abdomen/prostate/prostate-cancer-pi-rads-v2#pi-rads-version-2> (viitattu 29.10.2020)
30. Verma S. et al. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. Radiology. 2017 Nov;285(2): 343-356 PubMed PMID: 29045233
31. Kasivisvanathan V. et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med. 2018; 378:1767-1777 PubMed PMID: 29552975
32. Ahmed H et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. The Lancet. Feb 2017. 389: 815-822.
33. Sehn J. et al. Prostate Cancer Pathology: Recent Updates and Controversies. Mo Med. 2018 Mar-Apr; 115(2): 151-155. PubMed PMID: 30228708
34. Vasarainen H. et al. Eturauhassyövän aktiiviseuranta. Duodecim. 2011;127(6):593-9.
- Artikkeli luettavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo99421> (viitattu 3.1.2021)