

Prostatektomian jälkeisen PSA-etäseurannan toimivuus Taysissa

Mikko Järviemi
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tammikuu 2018

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

MIKKO JÄRVINIEMI: Prostatektomian jälkeisen PSA-etäseurannan toimivuus

Taysissa

Kirjallinen työ, 20 s.

Ohjaajat: LT, DOS. Teemu Murtola ja LT Jarno Riikonen

Marraskuu 2017

Avainsanat: Eturauhassyöpä, syöpähoidot, seuranta

Radikaalin prostatektomian jälkeinen PSA-etäseuranta aloitettiin Taysissa helmikuussa vuonna 2014 eturauhassyövän uusiutumisen valvomiseen. Etäseurannan hyötyjä ovat muun muassa Taysin urologian poliklinikan kuormitusta vähentävä vaikutus ja kustannussäästöt. PSA-etäseurannan toimivuutta ei ole kuitenkaan tarkasteltu sen ollessa vielä uusi ja vähän käytetty seurantamuoto.

Tutkimusaineisto koostui 273 miehestä joiden eturauhassyöpä oli hoidettu radikaalilla prostatektomialla onnistuneesti ja he kuuluivat PSA-etäseurannan piiriin 2/2014-3/2017. Selvitimme aineistosta PSA-relapsien (uusiutuneiden eturauhassyöpien) määrän, kuinka nopeasti potilaat pääsivät PSA-relapsin jälkeen uudelleen hoitoon sekä kustannussäästöt, jotka PSA-etäseurantaohjelma tuotti. Lisäksi tarkastelimme, kuinka aktiivisesti potilaat osallistuivat PSA-etäseurantaan ja oliko taudin vaikeusasteella merkitystä osallistumisaktiivisuuteen.

Tilastollinen tarkastelu on tehty IBM SPSS Statistics versio 23 - ohjelmaa käyttäen.

PSA-etäseurantaan osallistui ohjeen mukaisesti tai aktiivisemmin 82,4% tutkimuksen potilaista. Potilaat osallistuivat PSA-etäseurantaan yhtä aktiivisesti riippumatta taudin vaikeusasteesta. Eturauhassyövän uusiutuessa potilas pääsi urologian poliklinikalle neuvotteluun keskimäärin kuukauden sisällä; mediaani 27 päivää, IQR 17-35 päivää. Etäseurantaohjelman avulla perinteisiin poliklinikkakäynteihin verrattuna oli maaliskuussa 2017 säästetty lähes 90 000 euroa ja säästöjen kertyminen jatkuu etäseurantaohjelman jatkuessa ja kehittyessä.

Tutkimus osoittaa, että PSA-etäseuranta Taysissa toimii. Tulevaisuuden haasteena on selvittää, miten myös PSA-etäseurannasta pudonneet potilaat saataisiin pidettyä sen piirissä. Tutkimus ei lisäksi vastaa kysymykseen, miksi potilas voi kadota etäseurannan piiristä. Uusi tarkastelu on lisäksi paikallaan, kunhan etäseurantakuorma tulevaisuudessa kasvaa ja kokemusta karttuu lisää.

SISÄLLYSLUETTELO

1.1 Johdanto	1
1.2 Eturauhassyövän riskitekijät	1
1.3 Ympäristötekijöiden merkitys	2
1.4 Diagnostiikka	3
1.4.1 Kliininen tutkimus	3
1.4.2 PSA	4
1.4.3 Prostatabiopsiat	5
1.4.4 Prostatan MRI	5
1.5 Ennusteen arviointi	6
1.5.1 TNM luokitus	6
1.5.2 Gleason pisteet	8
1.5.3 PSA taso ennustetekijänä	8
1.5.4 Riskiryhmäluokitus	8
1.6 Hoitomuodot	9
1.6.1 Aktiiviseuranta	9
1.6.2 Leikkaushoito	10
1.6.3 Sädehoito	10
1.6.4 Hormonihoito	11
1.6.5 Passiviseuranta	11
1.7 Seuranta leikkauksen, sädehoidon tai kastroatiohoidon jälkeen	11
2. Prostatektomian jälkeisen PSA-etäseurannan toimivuus Taysissa	12
2.1 Tutkimusasetelma	13
2.2 Tavoitteet	13
2.3 Tulokset	13
2.4 Päätelmät	16
3. Lähteet	18

1.1 JOHDANTO

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa ja länsimaissa, aiheuttaen suuren kuorman sekä elämänlaadun laskuun, että kuolleisuuteen. Australialaisessa tutkimuksessa arvioitiin eturauhassyöpä kahdeksanneksi kuormittavimmaksi sairaudeksi miehillä, kun mittarina oli terveiden elinvuosien menetys (1).

Eturauhassyöpä on selkeästi kehittyneiden maiden ongelma. . Noin 15% miesten syöivistä oli eturauhassyöpiä kehittyneissä maissa, kun taas kehitysmaissa vastaava luku oli vain 4% (2) Euroopassa uusia eturauhassyöpiä todetaan vuosittain noin 190 000. Vuonna 2014 todettiin Suomessa 4596 uutta eturauhassyöpätapausta ja potilaiden keskimääräinen sairastumisikä on 70 vuotta (3). Eturauhassyövän ikävakioitu kuolleisuus on 13,4/100 000 (4). Suuresta ilmaantuvuudesta huolimatta suurin osa eturauhassyöpään sairastuvista kuoleekin muusta syystä. Kuolleisuus on pysynyt viime vuosina suhteellisen vakiona. Vuonna 2014 Suomessa oli eturauhassyövän diagnoosi noin 47 500 miehellä. 2015 eturauhassyöpä oli suurimman vallitsevuuden syöpä miehillä 103 maassa ja suurin kuolleisuuden aiheuttaja miehillä 29 valtiossa. Kasvava ilmaantuvuus lisättynä ikääntymiseen ja kasvavaan populaatioon on johtanut 66% kasvuun eturauhassyöpätapauksissa sitten vuoden 2005 (974 000 tapausta vuonna 2005, 1.6 miljoonaa tapausta 2015) (5).

Taudin ilmaantuvuuden kasvu johtuu väestörakenteen vanhenemisesta, PSA-testauksen käyttöönotosta ja -yleistymisestä. Todennäköisesti asiaan vaikuttavat myös kehittynyt diagnostiikka ja yleisesti lisääntynyt tieto taudin olemassaolosta.

1.2 ETURAUHASSYÖVÄN RISKITEKIJÄT

Perinnöllisyys on vahvimpia riskitekijä eturauhassyövässä. Eturauhassyöivistä noin 2-5% on periytyvään syöpäalttiuteen liittyviä ja noin 15-20% perheittäin esiintyviä.

Mahdollisesti eturauhassyöpää aiheuttavia geenejä on löydetty useita (6). Vaikuttaisi, että mitä aiemmin tauti todetaan miehellä, on hänen sukulaisillaan sitä suurempi mahdollisuus taudin saamiseen. Jos miehen isällä oli diagnosoitu eturauhassyöpä, oli keskimääräinen riski sairastua kaksinkertainen. Eturauhassyövän riski kohoaa kolminkertaiseksi, jos veli oli sairastunut eturauhassyöpään. Jos sekä veljellä, että isällä oli eturauhassyöpä, kasvoi riski lähes yhdeksänkertaiseksi (7). Kohonneen PSA-

arvon henkilöillä on tärkeä huomioida myös mahdollinen sukurasite eturauhassyöpää poissulkiessa (8).

Myös ikä näyttää lisäävän eturauhassyövän riskiä. Eturauhassyövän esiintyvyys lisääntyy voimakkaasti iän myötä (6). Keskimääräinen sairastumisikä on 70 vuotta, mutta miesten osuus joilla eturauhassyöpä diagnosoidaan tätä nuorempana, on lisääntynyt ⁶. Alle 40-vuotiailla eturauhassyöpä on äärimmäisen harvinainen.

Etninen tausta vaikuttaa eturauhassyövän ilmaantuvuuteen ja sen ennusteeseen. Afrikan-amerikkalaisella miehellä todettu eturauhassyöpä on useammin tappava kuin valkoisella amerikkalaisella todettu. Myös Euroopan sisällä on maantieteellistä variaatiota ja etnistä variaatiota.

1.3 YMPÄRISTÖTEKIJÖIDEN MERKITYS: Kehittyneiden maiden - ja aasialaisten miesten välinen ero eturauhassyöpien insidenssissä on hyvin tunnettu. Lisäksi ulkoisten tekijöiden vaikutuksen eturauhassyövässä puolesta puhuu tutkimukset, joissa kun matalan eturauhassyöpäesiintyvyyden maasta muutetaan korkean eturauhassyöpäesiintyvyyden maahan, nousee muuttavien miesten eturauhassyöpäriski merkittävästi (9).

Muun muassa ruokavalio, ylipaino, seksuaalikäyttäytyminen, elintavat, ultraviolettisäteilylle altistuminen ovat tärkeitä tekijöitä jotka vaikuttavat taudin puhkeamiseen ja sen ennusteeseen

Ruokavaliosta on etsitty syypäätä eturauhassyöpään, taudin yleisyys länsimaissa verrattuna ei-länsimaihin on aiheuttanut hypoteesin ravintotekijöiden vaikutuksesta eturauhassyövän ilmaantuvuuteen. Tutkituimpia ravintoaineita ovat kalsium, D-vitamiini, kolesteroli ja valkuaisaineet. Lisäksi muita ravintoaineita koskevia julkaisuja on tuhansia. Huolimatta laajasta tutkimustyöstä tulokset ovat olleet ristiriitaisia. D-vitamiinin saannin vähäisyys ja D-vitamiinin aineenvaihdunnan muutokset on liitetty suurentuneeseen riskiin sairastua eturauhassyöpään. Runsas rasvan, lihan ja monivitamiinivalmisteiden käyttö saattaa mahdollisesti liittyä

suurentuneeseen eturauhassyöpäriskiin. Lisäksi on jonkin verran näyttöä vihreän teen, isoflavonoidien, lykopeenin, vihanneksien ja omega-3-monityydyttymättömien rasvahappojen eturauhassyövän ehkäisy/etenemisen estovaikutuksista (10,11).

Ylipainon vaikutuksesta eturauhassyövän kehittymiseen ei ole yksimielisiä tuloksia. Ylipainoisilla miehillä mitataan matalampia PSA arvoja normaalipainoisiin verrattuna ja heidän eturauhasensa koko on suurempi verrattuna normaalipainoisen eturauhaseen (12). Ylipaino saattaa lisäksi hankaloittaa kliinistä tutkimusta, esimerkiksi tuseerausta. Ylipainon vaikutus hormonitasoihin ja insuliininkaltaiseen kasvutekijään, sekä tulehduksiin, voi mahdollisesti huonontaa myös eturauhassyövän ennustetta (13).

Liikunta pienentää eturauhassyövän riskiä (3). Kuitenkin tutkimusta kaivataan lisää tällekin osa-alueelle, sillä myös tälläkin osa-alueella on epäselvyyksiä, esimerkiksi kehittyneen eturauhassyövän ja fyysisen aktiivisuuden välille ei olla meta-analyyseissä selkeää suojaavaa vaikutusta. Vaikka fyysisen aktiivisuuden merkitys eturauhassyövän ehkäisyssä ei ole selvä, on fyysisellä aktiivisuudella toki hyödyllisiä vaikutuksia potilaan terveyden kannalta muuten.

Tupakointi vaikuttaa lisäävän eturauhassyövän riski sekä sen etenemisriskiä, vaikka kaikissa tutkimuksissa ei ole päästykään samaan lopputulokseen. Kuitenkin tupakointi vaikuttaisi lisäävän myös aggressiivisen eturauhassyövän riskiä sekä eturauhassyövän nopeampaa etenemistä. Tupakoitsijan riski kuolla eturauhassyöpään on suurentunut. Sen sijaan alkoholin käytöllä ei ole havaittu merkitystä eturauhassyövän synnyssä (14).

1.4 DIAGNOSTIIKKA

1.4.1 *Kliininen tutkimus*

Tuseeraus (eli TPR) on yleisesti eturauhasen diagnostiikassa hyödynnetty kliininen tutkimus. Lääkäri tunnustelee peräaukon kautta muovikäsineellä suojatulla sormella eturauhasen lohkojen koon, mahdolliset kyhmyt ja koostumuksen. Kyhmy ei aina merkitse syöpää, mutta on aihe urologin konsultaatioon. Tuseeraus on (varsinkin PSA testaukseen yhdistettynä) kelvollinen perustutkimus ja huolellisesti tehtynä

saavutetaan noin 53% sensitiivisyys, 84% spesifisyys ja 18% positiivinen ennustearvo. Varsinkin prostatan takaosan kyhmyt havaitaan hyvin.

1.4.2 PSA

PSA eli prostaattaspesifinen antigeeni (gamma-seminoproteiini, myös kallikreiini 3) on eturauhassyövän diagnostiikassa runsaasti käytetty, verestä testattava peptidaasi. PSA erittyy eturauhasen epiteelisoluista ja sen tehtävä on ejakulaatissa tehdä siemennesteestä liukoisempaa sekä mahdollistaa siittiöiden vapaa uiminen. Se ei siis ole varsinaisesti eturauhassyöväälle ominainen antigeeni, mutta sillä on käyttöä eturauhassyövän diagnostiikassa. Terveen miehen seerumin PSA on hyvin matala, mutta sen pitoisuus voi nousta esimerkiksi eturauhasen koon kasvun tai ejakuloinnin myötä. Eturauhasen kasvu lisääntyy ikääntyessä, jolloin myös vanhemmilla miehillä mitataan myös korkeampia PSA arvoja. Kohonnut PSA pitoisuus ei itsessään kerro, johtuuko suuri arvo pahanlaatuisesta vai hyvänlaatuisesta syystä, eli testi on epäspesifinen. Turhat syöpäpäilyt rasittavat myös tarpeettomasti potilasta. Tämän vuoksi PSA:n käyttöä rutiiniseulonnassa pidetään kiistanalaisena ja uutta, parempaa biomarkkeria eturauhassyövän huomaamiseen etsitään (15).

Eturauhassyövän diagnostiikka ei saisi perustua yksittäisiin PSA arvoihin, vaan toistuvasti suurentuneisiin arvoihin. Erityisesti jatkuvasti suurenevat arvot herättävät eturauhassyöpäpäilyyn, sekä PSA:n korkeaan nousunopeuteen on kiinnitettävä huomiota ja jatkotoimia.

PSA kulkee verenkierrossa suureksi osaksi sitoutuneena plasman proteiineihin, etenkin alfa-1-antikymotrypsiiniin. Alle puolet PSA:sta on verenkierrossa vapaana. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhdetta kutsutaan vapaaksi PSA:n prosenttiosuudeksi (fPSA-%). Sen määrittämisestä voi olla hyötyä hyvänlaatuisen liikakasvun ja eturauhassyövän erotusdiagnoosiin. Mitä pienempi on vapaan PSA:n määrä, sitä suurempi on riski sairastua eturauhassyöpään (16).

PSA testiä on ehdotettu käytettävän myös eturauhassyövän seulontatestinä.

Eturauhassyövän aikainen huomaaminen on hyödyllistä (pienentää metastasoinnin riskiä ja eturauhassyövän kuolleisuutta) mutta sen yhteydessä mahdollisuus myös väärin positiivisiin, yli-diagnosointiin ja ylihoitamiseen. Yli-diagnosointi tarkoittaa

latentin taudin löytämistä, jota ei potilaan elinaikana olisi löydetty ilman herkkää tutkimusta, tässä tapauksessa PSA-seulontaa. Ylidiagnosointi voi johtaa tarpeettomiin hoitoihin ja sen myötä kasvaneisiin kustannuksiin ja hoitohaittoihin.

Iso osa eturauhassyövistä etenee hitaasti, eikä vaatisi kuormittavaa syöpähoitoa. Syöpä ei siis välttämättä vaikuta elämään millään tavoin. Arvioilta jopa 40-50 prosenttia PSA-testeissä löytyvistä kasvaimista on tällaisia. Kun näitä potilaita hoidetaan, on esimerkiksi leikkaushoidon haittavaikutukset (virtsan karkailu ja impotenssi) selkeästi elämänlaatua toteamatonta syöpää haitallisempia (17).

1.4.3 *Prostatabiopsiat*

Biopsioiden otto ultraääniavusteisesti on yleisin diagnostinen menetelmä. Jos potilaalla on eturauhassyöpään sopivat kliiniset löydökset tai muuten on perusteltua epäillä eturauhassyöpää, suoritetaan eturauhasen biopsia. Tavallisesti otetaan kummastakin prostatan lohkoista kuusi koepalaa, eli yhteensä 12 biopsianäytettä, eri kohdilta. Lisäksi voidaan ottaa kohdennetut näytteet epäilyttävistä kohdista. Mahdollisia biopsiaan liittyviä haittoja ovat verenvuodot sekä infektiot, sillä koepalat otetaan peräsuolen limakalvon läpi. Tästä syystä potilaalle annetaan ennalta antibioottihoito, jolla ehkäistään vaikeita tulehduskomplikaatioita. Patologi arvioi jokaisen näytteen erikseen ja määrittää niiden perusteella taudin vaikeusasteen Gleason-pisteityksellä.

1.4.4 *Prostatan MRI*

Kuvausteknologian kehittyessä prostatan magneettikuvauksesta on tulossa uusi diagnostinen apuväline. Varsinkin huonosti erilaistuneiden tuumorialueiden löytämisessä prostatan MRI kuvauksen sensitiivisyys ja herkkyys ovat hyvää luokkaa. Onnistunut MRI kuvaus parantaa diagnostiikkaa ja biopsiat on mahdollista kohdentaa epäilyttävälle alueelle. Tällä hetkellä prostatan MRI kuvaus tulee tavallisimmin kysymykseen, kun aiemmin on saatu prostatabiopsiasta negatiivinen tulos, mutta PSA kuitenkin kohoaa. Tutkimuksen suurimpina rajoitteina ovat kallis hinta ja toistaiseksi yliopistosairaaloihin keskittynyt saatavuus.

1.5 ENNUSTEEN ARVIOINTI

1.5.1 TNM luokitus

Eturauhassyövän koon ja levinneisyyden luokittelussa käytetään TNM-järjestelmää, joka kuvastaa taudin kokoa ja levinneisyyttä.

T kuvaa primaarituumorin kokoa ja levinneisyyttä, N mahdollista imusolmukemetastasointia ja M kauempana olevia metastaaseja. Kliinisesti tärkein jako on T2:n ja T3:n välillä T2:n ollessa paikallinen ja T3:n ollessa tunkeutunut eturauhaskapselin läpi.

TNM TAULUKKO

Primaarikasvain (T-luokka)	Selitys
TX	Kasvainta ei voida määrittää
T0	Primaarikasvaimesta ei ole viitettä
T1	Kasvain ei ole palpoitavissa eikä visualisoitavissa
T1a	Kasvain on histologinen sattumalöydös (alle 5% poistetusta kudoksesta on kasvainta)
T1b	Kasvain on histologinen sattumalöydös (yli 5% poistetusta kudoksesta on kasvainta)
T1c	Kasvain on todettu (esim suurentuneen PSA-arvon vuoksi tehdyssä neulabiopsiassa)
T2	Kasvain on rajoittunut eturauhaseen
T2a	Kasvain on rajoittunut yhteen lohkoon (alle 50% lohkosta)

T2b	Kasvain on rajoittunut yhteen lohkoon (yli 50% lohkosta)
T2c	Kasvain on rajoittunut molempiin lohkoihin
T3	Kasvain tunkeutuu eturauhaskapselin läpi
T3a	Kasvain on kasvanut toispuolisesti tai molemminpuolisesti kapselin läpi
T3b	Kasvain tunkeutuu rakkularauhaseen
T4	Kasvain on fiksoitunut tai tunkeutuu muihin lähielimiin kuin rakkularauhasiin: virtsarakon kaulaan, ulompaan sulkijalihakseen, peräsuoleen, lantiopohjan lihaksiin tai lantion seinämään

Alueelliset imusolmukkeet (N-luokka)	Selitys
NX	Alueellisia imusolmukkeita ei voida määrittää
N0	Alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä ei ole
N1	Alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä on

Etäpesäkkeet kauempana (M-luokka)	Selitys
MX	Etäpesäkkeitä ei voida määrittää
M0	Etäpesäkkeitä ei ole
M1	Etäpesäkkeitä on
M1a	Etäpesäkkeitä on myös muissa kuin alueellisissa imusolmukkeissa

M1b	Etäpesäkkeitä on luissa
M1c	Etäpesäkkeitä on muissa elimissä

Lähde: Käypähoito

1.5.2 Gleason pisteet

Gleason-pisteitys (Gleason score) on eturauhassyövän tärkein ennustetekijä. Se perustuu syövän epiteelisolujen rauhasmuodostukseen ja se ilmoitetaan kahtena lukuna, sekä niiden summana. Gleason-pisteitys määrittellään eturauhasen biopsiasta. Ensimmäinen luku (pisteet 1-5) kuvaa yleisintä näytteessä esiintyvää kasvutapaa ja toinen luku (pisteet 1-5) toiseksi yleisintä kasvutapaa. Gleason-summa on kyseisten lukujen yhteenlaskettu summa ja se vaihtelee välillä 2-10. Mitä korkeampi Gleason-summa on, sitä aggressiivisempi ja huonommin erilaistunut (huonoennusteinen) on myös eturauhassyöpä.

1.5.3 PSA taso ennustekijänä

D'Amico riskipisteet ovat yksi käytetyimpiä riskin arviointisysteemejä eturauhassyövässä. Lääketieteen tutkija D'amico kehitti järjestelmän vuonna 1998 ja se on luotu arvioimaan syövän uusimisen riskiä eturauhassyövän paikallisen hoidon jälkeen. (18)

1.5.4 Riskiryhmäluokitus

Paikallisen eturauhassyövän hoitovalinnoissa ja potilaan ennusteen arvioinnissa hyödynnetään riskiryhmäluokitusta, jossa muuttujina toimivat yllä esitetyt TNM-luokitus, Gleason-pisteet sekä PSA-pitoisuus.

Pienen riskin ryhmään kuuluvat potilaat, joilla TNM arvo on T1-T2a (tuumori histologinen satunnaislöydös-tuumori rajautuu prostatan sisälle ja on kooltaan vain puolet toisesta lohokosta eikä ole palpoitavissa), N0 ja M0 (ei metastasointia) ja Gleason-pisteet ovat alle 7 sekä PSA- pitoisuus alle 10mikrog/l

Kohtalaisen riskin ryhmään kuuluvat potilaat, joiden T arvo on T2b (tuumori on yli puolet yhdestä lohokosta mutta ei kokonaisen lohkon kokoinen) tai Gleason-pisteet ovat 7 (3+4) tai PSA-pitoisuus on 10-20mikrog/l

Suuren riskin ryhmän potilailla T2c (kasvain on rajoittunut molempiin lohkoihin), kliininen T3a (kasvain on kasvanut toispuolisesti tai molemminpuolisesti kapselin läpi) tai Gleasonin pisteet 8-10 tai PSA-pitoisuus yli 20mikrog/l

Erittäin suuren riskin ryhmän potilailla kliininen T3b-T4 (kasvain on tunkeutunut rakkularauhaseen/kasvain on fiksoitunut tai tunkeutuu muihin lähielimiin kuin rakkularuhasiin) tai mikä tahansa T-luokka imusolmukemetastasoinnilla (N1)

1.6 HOITOMUODOT

1.6.1 Aktiiviseuranta

Matalan riskin syöpä ei välttämättä tarvitse aktiivihoidoa, koska tautikohtainen ennuste on erinomainen. Aktiiviseurannan idea seuranta matalan riskin eturauhassyöpää. Ne taudit jotka muuttuvat kliinisesti merkitykselliseksi, eli osoittavat etenemisen merkkejä joko prostatabiopsioissa tai kuvantamisessa, hoidetaan potilas parantavasti leikkaus- tai sädehoidolla.

Aktiivisella seurannalla pyritään vähentämään yli diagnostiikan aiheuttamia ylihoitojen haittavaikutuksia (seksuaalitoiminnan häiriöt, virtsaamisvaivat tärkeimpinä). Seurantatutkimuksissa n. 30% aktiiviseuratuista potilaista hoidetaan lopulta aktiivisesti (19).

Aktiiviseurantaan soveltuvan eturauhassyövän kriteereistä ei ole täyttä yksimielisyyttä, ja eri hoitokeskuksissa saatetaan soveltaa hiukan erilaisia kriteerejä. PRIAS (Prostate Cancer Research International Active Surveillance) on esimerkki laajasti maailmalla käytetystä aktiiviseuranta protokollasta.

1.6.2 *Leikkaushoito*

Radikaali prostatektomia merkitsee eturauhasen poistoa leikkaamalla. Sen tavoite on poistaa kaikki syöpäkudos ja sitä suositellaan potilaille, joilla on vähintään keskiriskin paikallinen tai korkeintaan paikallisesti edennyt syöpä, eli tilanteisiin joissa taudin voidaan olettaa olevan parannettavissa leikkauksella. Pidemmälle edenneissä taudeissa leikkausta ei suositella, sillä hoitomuodon haittavaikutukset ovat merkittävät. Tutkimukset osoittavat prostatektomian pienentävän merkittävästi kuolleisuutta aktiiviseurantaan verrattuna (20). Tarvittaessa toimenpiteeseen voidaan yhdistää laajennettu lantion alueen imusolmukkeiden poisto. Radikaalinen prostatektomia voidaan suorittaa robottivälineillä tai mini-invasiivisesti tavanmukaisena tähytysleikkauksena, tai avoimesti. Robottivälineillä tekniikalla saavutetaan pienemmät leikkaukseen liittyvät verenvuodot, vähäisempi postoperatiivinen kipu ja lyhyempi sairaalassaoloaika, sekä lyhyempi sairausloma. Yksi robottikirurgian etu on myös se, että leikkaukset keskittyvät harvempien tekijöiden käsiin, mikä nostaa hoidon laatua (21).

Radikaalin prostatektomian jälkeinen ennuste on erinomainen. SPCG-4 tutkimuksessa tautispesifinen elossaolo-osuus 15 vuotta leikkauksesta oli 85,4% (passiivisessa seurantarivissä 79,3%) ja PIVOT-tutkimuksessa tautispesifinen elossaolo-osuus 10-vuoden kohdalla oli leikkauksella hoidetuilla 94,2% (passiivisessa seurantarivissä 91,6%).

Leikkaushoidon haittavaikutuksia ovat erektiokyvyn heikentyminen, sekä ponnistusinkontinenssi. Julkaistut tulokset vaihtelevat tähän liittyen paljon, mutta leikkaavan kirurgin taidoilla ja kokemuksella on oleellinen merkitys toivotun lopputuloksen tavoittelussa (22).

1.6.3 *Sädehoito*

Eturauhasen sädehoito toteutetaan eturauhassyövän riskiluokituksen mukaan joko pelkän eturauhasen sädehoito (pienen riskin ryhmä) tai eturauhasen ja siemenrakkuloiden tyven alueelle kohdistuvalla sädehoito. Tähän usein liitetään yhdistetty neoadjuvantti hormonihoito, jonka tulisi alkaa vähintään kaksi kuukautta

ennen sädehoitoa ja jatkaa sädehoidon ajan. Sädehoidon onkologinen teho on verrannollinen leikkaushoidon tehoon (23). Ulkoisen sädehoidon jälkeen tavoitteena on saada PSA-pitoisuus mahdollisimman pieneksi, vähintään alle arvon 1mikrog/l. Eturauhassyövän sädehoidon haittoja ovat virtsarakon- ja suoliston ärsytysoireet, sekä erektion kärsiminen samalla tavalla kuin leikkauksessa.

1.6.4 *Hormonihoito*

Endokriininen eli kastratiohoito tehoaa eturauhassyövässä yleensä hyvin (24). Kastratiohoidossa miessukupuushormonin tuotanto lopetetaan tai sen vaikutus elimistössä estetään lääkkeellisesti tai kirurgisesti. Kastratiohoito voidaan toteuttaa antaa antiandrogeni lääkityksellä (bikalutamidi tai flutamidi), kirurgisella kastratiolla tai LHRH agonisti/antagonisti pistoksilla. Pitkäaikaishaittoja ovat luuston haurastuminen, väsymys, lihassmassan väheneminen, sekä mahdollisesti lisääntynyt muistihäiriöiden ja sepelvaltimotaudin riski (25,26).

1.6.5 *Passiiviseuranta*

Passiiviseuranta aloitetaan potilaalla, jolle muut hoidot eivät sovellu tai jos eturauhassyövän etenemisen riski potilaan elinaikana on hyvin pieni. Vasta syövän aiheuttaessa oireita aloitetaan kastratiohoito.

1.7 SEURANTA LEIKKAUKSEN, SÄDEHOIDON TAI KASTRAATIOHOIDON JÄLKEEN

Radikaalihoidon onnistuminen ja sen mahdolliset lyhytaikaiset haitat toteutetaan seuraamalla potilaan PSA-arvoja sekä oireita. Radikaalikirurgian jälkeen seerumin PSA-taso on mittaamattomissa kahden kuukauden jälkeen, jos leikkaus on ollut kuratiivinen. Radikaalisen sädehoidon jälkeen seerumin PSA-tason lasku voi kestää jopa yli 12 kuukautta, mutta kolmen kuukautta hoidon päättymisestä olisi PSA-tason oltava enintään 3mikrog/l ja sen pitäisi lopulta laskea alle 1mikrog/l jos hoito on ollut kuratiivinen. Hoidon arviointi näin olisi tehtävä ensimmäisen kerran noin 3 kuukautta leikkauksesta tai sädehoidon päättymisestä. Kun radikaalihoidon jälkeen PSA on tavoitetasolla, voidaan seuranta suorittaa vain PSA-mittauksin esimerkiksi kuuden

kuukauden välein. Mittaustapa on yksinkertainen verikoe. Kohonnut PSA-taso kahdessa peräkkäisessä näytteessä prostatektomian jälkeen tai kolmessa peräkkäisessä näytteessä sädehoidon jälkeen ennakoivat taudin uusiutumista, eli relapsia. Tämä on aihe urologin vastaanottoon.

PSA-arvon mittaus on erittäin luotettava eturauhassyövän seurannassa, ja syövän uusiutuessa PSA-arvo nousee riippumatta syövän uudistumispaikasta. PSA-relapsin ja syövän uusiutumisen mahdollisuus viiden vuoden seuranta-ajalla on noin 25-30% (27, 28).

Mikäli eturauhassyöpä näin näyttää uusiutumisen merkkejä, on harkittava hormonihoidon aloitusta tai mikäli se on jo aloitettu, harkittava erilaisia onkologisia lääkkeitä. Myös taudin levinneisyys esimerkiksi luustokartoituksen ja vartalon tietokonetomografian avulla kannattaa selvittää.

2. PSA-ETÄSEURANNAN TOIMIVUUS...

PSA-etäseuranta otettiin käyttöön Tampereella vuonna 2014. Se mahdollistaa radikaalin prostatektomian jälkeen syövän uusiutumisen seuraamisen. Tällöin vuoden kuluttua onnistuneesta leikkauksesta potilas sopii urologinsa kanssa PSA-arvon verikoevastauksen kontrolloinnista etäseurannassa. Tämä tarkoittaa sitä, että potilas käy omatoimisesti (vähintään) kuuden kuukauden välein FIMLAB:in verikokeissa, joiden tulokset toimitetaan Taysin urologian poliklinikalle. Jos potilas haluaa käydä verikokeissa ohjeistettua useammin, on se mahdollista ja myös hyödyksi mahdollisen PSA-arvon nousun nopeaan huomaamiseen. Näin varsinaisia poliklinikkakäyntejä, joissa vain mitattaisiin PSA-arvo ei tarvita. Radikaalin prostatektomian jälkeen PSA-arvo on mittaamattomissa, ja eturauhassyövän uusiutuessa PSA-arvo nousee riippumatta syövän uusiutumispaiosta. Jos verikokeessa havaitaan mitattavissa oleva PSA-arvo (yli 0,2) saa potilas kutsun kahden viikon sisällä urologian poliklinikalle kontrolliin. Mikäli PSA-arvo pysyy mittaamattomissa tarkoittaa se, ettei eturauhassyöpä ole uusiutunut.

PSA-etäseuranta keventää Taysin urologian poliklinikan kuormaa ja säästää urologien työaikaa, kun verikokeen kaltainen pientoimenpide voidaan suorittaa myös muuallakin. Menettely on myös potilaan kannalta parempi, sillä avohoitokäynnin hintaan (125e) verrattuna FIMLAB:in PSA-näytteen hinta (22,20e) on huomattavasti edullisempi ja lisäksi potilas voi käydä FIMLAB:in verikokeessa oman aikataulunsa

mukaisesti. Vastuu toteuttaa etäseuranta urologin ohjeen mukaisesti ja käydä verikokeissa on kuitenkin potilaalla itsellään eikä erillisiä kutsuja verikokeisiin lähetetä. Eturauhassyövän PSA-etäseuranta myös tarkoittaa ainoastaan PSA-arvojen seuranta, ja muiden sairauksien oireita kuten virtsaamisvaikeuksia tai seksuaaliongelmia, on potilaan otettava yhteyttä ensisijaisesti omalääkäriin.

2.1 TUTKIMUSASETELMA

Tutkimus PSA-etäseurannan toimivuudesta Taysissa toteutettiin aineistopohjaisena, havainnoivana kohorttitutkimuksena. Aineistona käytettiin 19.2.2014 lähtien 13.3.2017 asti Taysin urologian poliklinikasta PSA-etäseurantaan siirtyneiden potilaiden FIMLAB:in laboratoriorekisteritietoja. Potilaiden PSA-arvot on mitattu FIMLAB:in toimesta ja tulokset toimitetaan viikoittain Taysin urologian poliklinikalle. Tutkimuksessa käytettiin koko etäseurantamateriaalia ilman poissulkuja, sisältäen 273 potilaan etäseurantatiedot.

2.2 TUTKIMUKSEN TAVOITE

Tutkimuksen tavoite oli selvittää, kuinka hyvin eturauhassyövän PSA-etäseuranta toimii eturauhasen poistoleikkauksen jälkeen Taysissa. PSA-etäseurannan toimivuutta mitattiin sillä, kuinka moni potilas pysyy seurannan piirissä ohjeen mukaisesti ja kuinka usein seurannassa huomataan PSA relapsi, sekä kuinka nopeasti potilas pääsee hoitoon PSA relapsin jälkeen. Tämän lisäksi arvioitiin, paljonko varoja tällä menettelyllä säästetään verrattuna siihen, että PSA-mittaus suoritettaisiin avohoidossa. Vastaavanlaista tutkimusta, jossa PSA-etäseurannan toimivuutta olisi mitattu, ei ole suoritettu aikaisemmin.

2.3 TULOKSET

Osallistujien lukumäärä

Tutkimuksen aineistossa oli yhteensä 273 miestä, joiden eturauhassyöpä oli hoidettu radikaalilla prostatektomiolla Taysin urologian poliklinikalla ja jotka olivat PSA-etäseurannan piirissä 2/2014-3/2017.

Seurannassa todettu PSA relapsien määrä

Seurannassa todettiin yhteensä 17 PSA relapsia (6,2%:lla tutkimukseen osallistuneista miehistä).

Gleason pisteiden mukaan Gleason 6 tai alle PSA-relapseja oli 2 (2,8%), Gleason 7 12 (6,9%) ja Gleason 8 tai yli 3 (12,0%).

Kuten todettua, kirurgin kokemuksella on merkitystä eturauhassyövän hoidon lopputuloksessa (22). Kolme operatööriä leikkasi aineiston potilaista 249 (91,2%) ja heille kohdentuivat 87% Gleason 8 tai ylitse eturauhassyövistä. Merkittäviä eroja PSA relapsien määrissä huomioiden leikkausten lukumäärä eri operatöörin välillä ei ollut.

Osallistumisen aktiivisuus

Etäseurannan onnistumisen yksi tarkastelluista mittareista oli tutkimukseen osallistuneiden miesten osallistumisaktiivisuus.

Suunnitellusti etäseurantaan osallistui yhteensä 118 (43,2%) miehistä, suunniteltua harvemmin etäseurantaan osallistui 48 (17,6%) miehistä ja suunniteltua useammin 107 (39,2%) miehistä.

OSALLISTUMISAKTIIVISUUS GLEASON PISTEIDEN MUKAAN

	Eturauhassyövän erilaistumisaste			
	Kaikki	Gleason 6 tai alle	Gleason 7	Gleason 8-10
Seurantaan osallistuminen	Miesten lkm (%)	Miesten lkm (%)	Miesten lkm (%)	Miesten lkm (%)
Suunnitellusti	118 (43,2%)	28 (39,4)	79 (45,4)	11 (44,0)
Suunniteltua harvemmin	48 (17,6%)	15(20,3)	27 (15,5)	6(24,0)
Suunniteltua useammin	107 (39,2%)	31 (41,9)	68 (39,1)	8 (32,0)

P = 0.85 Gleason luokkien väliselle erolle osallistumisaktiivisuudessa. Laskettu Kiin neliö testillä.

Etäseurantaohjelman tuoma kustannussäästö

Eturauhassyövän etäseurantaohjelman yksi hyötypuoli on sen edullisuus verrattuna poliklinikkakäyntiin. Kokonaissäästö etäseurantaohjelmasta maaliskuun 20.päivään mennessä 2017 oli lähes 90 000 euroa. Potilaskohtainen säästö oli keskimäärin 308 euroa.

Suorite	Hinta (€)
Kirurgian poliklinikkakäynti, kustannusluokka 3	125
Fimlab PSA määrittäminen	22,2
Säästö/etäseurantakäynti	125-22,2= 102,8
Etäseurantakäyntien kokonaislkm 865 käyntiä	
Kokonaissäästö	102,8 € x 861 = 88 511 €
Keskimäärin 3 käyntiä/potilas, potilaskohtainen säästö	3 x 102,8 € = 308,4€

Hoitoonpääsyn nopeus relapsin jälkeen

Potilaat joilla relapsi todettiin, pääsivät urologian poliklinikalle neuvotteluun keskimäärin kuukauden sisällä; mediaani 27 päivää, IQR 17-35 päivää.

2.4 PÄÄTELMÄT

PSA-etäseuranta eturauhassyövän radikaaliprostatektomian jälkeen on vielä uutuus, joka ei ole laajasti käytössä. Tämän tutkimuksen perusteella PSA-etäseuranta on toimiva ratkaisu seurattaessa potilaan eturauhassyövän uusiutumista, potilaat pääsevät

nopeasti jatkohoitoon uusiutumisen ilmaantuessa, ja etäseuranta vähentää kustannuksia verrattuna avohoitokäynteihin.

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että miehet osallistuvat PSA-etäseurantaan aktiivisesti riippumatta taudin vaikeusasteesta, kuten on toivottavaa. Toisaalta miehistä 17,6% osallistuivat PSA-etäseurantaan harvemmin kuin oli suunniteltu, eikä tiedetä miksi he katosivat etäseurannan piiristä. On mahdollista, että etäseurannasta katoamiseen ei voida vaikuttaa, esimerkiksi osa miehistä saattoi menehtyä PSA-etäseurannan aikana. Kuitenkin niihin syihin ja tekijöihin joihin voidaan vaikuttaa, kannattaa panostaa, jotta PSA-etäseurannan kattavuus pysyy mahdollisimman korkeana. Voitaisiin tulevaisuudessa esimerkiksi selvittää palautekyselyllä, kokevatko PSA-etäseurantaan osallistuvat miehet toimintamallin helposti muistettavana ja toteutettavana.

Yhtenä mittarina PSA-etäseurannan toimivuudesta pidettiin aikaa, jossa todetun eturauhassyövän uusiutumisen jälkeen potilas pääsee hoitoon Taysin urologian poliklinikalle. Tässä tutkimuksessa todettiin, että potilaat pääsivät urologian poliklinikalle keskimäärin kuukauden sisällä PSA-etäseurannassa todetusta PSA-relapsista (mediaani 27 päivää, IQR 17-35 päivää). Ottaen huomioon uusiutuvan eturauhassyövän taipumuksen edetä ja kehittyä hitaasti, sekä PSA-etäseurannan luonteen kontrolloida PSA-arvoa kuuden kuukauden välein, on tämä riittävän nopea hoitoonpääsaika.

PSA-etäseurannan hyödyllisyyttä on myös perusteltu sen kustannustehokkuudella verrattuna PSA-arvojen määrittämiseen ja tarkistukseen vastaanottokäynnin yhteydessä urologian poliklinikalla. PSA-etäseurantaohjelmalla tämän tutkimuksen ajanjakson puitteissa oli säästetty jo lähes 90 000 euroa ja lisäsäästöä kertyy ohjelman jatkuessa. Resurssikysymyksistä puhutaan terveydenhuollossa paljon ja PSA-etäseurannan kaltaisia keksintöjä jotka luovat säästöjä mielellään parantaen hoitotulosta tarvitaan ehdottomasti lisää.

Yhteenvetona voidaan todeta, että PSA-etäseurantaohjelma toimii Taysissa. Uusiutuneet eturauhassyövät löydetään ja potilaat pääsevät hoitoon nopeasti, minkä lisäksi syntyy kustannussäästöä. Kyseessä on kuitenkin vielä varsin alkuvaiheen tarkastelu, jossa seurattavien lukumäärät ovat pieniä. Samankaltainen tarkastelu on

ehdottomasti aiheellista tehdä myöhemmin, kun ohjelma laajenee ja kokemusta siitä saadaan lisää.

3. LÄHTEET

1. Australian Institute of Health and Welfare & Australasian Association of Cancer Registries. *Cancer in Australia: An Overview, 2012*. Canberra: AIHW; 2012. Cancer series no. 74. Cat. no. CAN 70
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2010;46: 765–81.
3. Syöpärekisteri, <http://www.syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot> (viitattu 10.8.2017)
4. Käypä hoito – suositus, Eturauhassyöpä. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi11060> (viitattu 1.9.2017)
5. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990–2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):524–48.
6. Damber J, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371; 1710-21
7. Hemminki K, Czene K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1638–44.
8. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168:906–13
9. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer.
10. Hori S, Butler E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int.* 2011 May;107(9):1348-59. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09897.x.
11. Van Patten CL, de Boer JG, Tomlinson Guns ES. Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence.)
12. Freedland SJ, Giovannucci E, Platz EA. Are findings from studies of obesity and prostate cancer really in conflict? *Cancer Causes Control.* 2006 Feb;17(1)5:9.
13. Parikesit D et al. The impact of obesity towards prostate diseases. *Prostate Int.* 2016 Mar; 4(1): 1-6.

14. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 519–27.)
15. Kryvenko ON, Epstein JI. Improving the evaluation and diagnosis of clinically significant prostate cancer in 2017 *Curr Opin Urol*. 2017 May;27(3):191-197. doi: 10.1097/MOU.0000000000000388.
16. Larsen SB, Brasso K, Iversen P, ym. Baseline prostate-specific antigen measurements and subsequent prostate cancer risk in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Eur J Cancer* 2013;49:3041– 8
17. Schröder FH et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. Epub 2014 Aug 6.
18. Boorjian SA et al. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1354-60; discussion 1360-1. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.061. Epub 2008 Mar 4.
19. Klotz L et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):272-7. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1192. Epub 2014 Dec 15.
20. You L, Shengjun F, Li Y. Prostatectomy versus active surveillance for early stage prostate cancer: a meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2014 Sep; 3(Suppl 1): AB103.
21. Riikonen J Initiation of robot-assisted radical prostatectomies in Finland: Impact on centralization and quality of care *Scand J Urol* 2016 Jun;50(3):149-54. doi: 10.3109/21681805.2016.1142471. Epub 2016 Feb 16.
22. Systematic Review of the Volume-Outcome Relationship for Radical Prostatectomy.
Leow JJ, Leong EK, Serrell EC, Chang SL, Gruen RL, Png KS, Beaulé LT, Trinh QD, Menon MM, Sammon JD. *Eur Urol Focus*. 2017 Apr 6. pii: S2405-4569(17)30076-7. doi: 10.1016/j.euf.2017.03.008. [Epub ahead of print] Review.

23. Freddie C. Hamdy et al
10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer *N Engl J Med* 2016; 375:1415-1424 October 13, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
24. Tammela TL. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Sep 5;360(1-2):59-67. doi: 10.1016/j.mce.2012.03.002. Epub 2012 Mar 23.
25. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(3):247-54.
26. Intermittent androgen deprivation therapy: redefining the standard of care ? *Rev Urol* 1. 2010;12(1):1-11
27. Michael W. Kattan et al, A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1998 20;90(10)766-71
28. Beckmann K. et al, Australian validation of the Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical score to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy. *ANZ J Surg.* 2017 10.1111/ans.13954