

Tiina Pajuvirta

RINTASYÖPÄSEULONTA:
Kiistanalainen keino kamppailussa rintasyöpää vastaan

Yhteiskuntatieteiden tiedekunta
Kandidaatintutkielma
Marraskuu 2019

TIIVISTELMÄ

Tiina Pajuvirta: Rintasyöpäseulonta: kiistanalainen keino kamppailussa rintasyöpää vastaan
Kandidaatintutkielma
Tampereen yliopisto
Kansanterveystiede
Marraskuu 2019

Syöpäseulontoja on tehty vuosikymmenien ajan, mutta erityisesti varhaiseen havaitsemiseen perustuvien seulontojen vaikuttavuus on noussut kiistanalaiseksi, sillä monien syöpäseulontojen kohdalla haitat on arvioitu liian suuriksi vähäisiin hyötyihin nähden. Rintasyöpäseulonnat aloitettiin monissa maissa noin 30 vuotta sitten aiemmin 1960-luvulla alkaneiden rintasyöpäseulontatutkimusten tulosten perusteella, joissa rintasyöpäseulonnan arveltiin laskevan kuolleisuutta rintasyöpään. Sittemmin monissakaan tutkimuksissa ei ole pystytty osoittamaan seulonnan laskevan kuolleisuutta, joten tässä tutkielmassa tavoitteeksi muodostui selvittää kirjallisuuskatsauksen avulla, millaisia ovat rintasyöpäseulonnan hyödyt. Lisäksi tarkoitus oli selvittää millaisia haittoja seulonta aiheuttaa, ja millaiseksi muodostuu haittojen ja hyötyjen välinen suhde. Näiden pohjalta haluttiin löytää vastauksia kysymykseen: voiko rintasyöpäseulontaa pitää hyväksyttävänä?

Tutkimuskirjallisuus perustui kansainvälisiin tieteellisiin tutkimusartikkeleihin, joissa arviot rintasyöpäseulonnan vaikutuksista olivat vaihtelevia. Tutkielmassa keskityttiin absoluuttisiin vaikutuksiin suhteellisen sijaan aina kun se oli mahdollista, koska haluttiin muodostaa käsitys siitä, millaisia vaikutukset ovat, jos lähtötason riski otetaan huomioon. Tutkimustulosten perusteella pääteltiin, että rintasyöpäseulonta vähentää rintasyöpäkuolleisuutta korkeintaan vähän tai ei lainkaan. Rintasyöpäseulonta ei ole tutkimusten mukaan täyttänyt sille asetettuja odotuksia, koska sen ei voida osoittaa laskevan rintasyöpäkuolleisuutta varsinkaan nykyisessä tilanteessa, jossa rintasyöpän hoitomuodot ovat kehittyneet merkittävästi verrattuna ensimmäisiin rintasyöpäseulontaa koskeviin tutkimuksiin.

Seulonnan havaittiin aiheuttavan runsaasti vakavuudeltaan ja kestoltaan vaihtelevia haittavaikutuksia. Vakavimpana haittana näyttäytyivät yli diagnosoidut syöpätapaukset, jotka johtavat tarpeettomiin syöpähoitoihin. Nämä hoidot lisäsivät potilaan riskiä muihin vakaviin, jopa kuolemaan johtaviin sairauksiin. Muita yleisiä haittoja olivat esimerkiksi väärät positiiviset tulokset, jotka aiheuttivat erityisesti psyykkistä kuormitusta jatkotutkimuksiin kutsutuille. Myös rintasyöpäseulonnassa saatu ionisoiva säteily on haitallista, lisäten riskiä sairastua rintasyöpään tai kuolla siihen. Kokonaisuutena arvioiden rintasyöpäseulonnan haitat näyttäytyivät liian suurina verrattuna parhaimmillaankin pieniin hyötyihin.

Kehittyneet rintasyöpähoidot pienentävät entisestään seulonnan potentiaalia laskea rintasyöpäkuolleisuutta. Lisääntynyt ymmärrys rintasyöpän moninaisesta taudinkuvasta osoitti nykyisen varhaiseen havaitsemiseen perustuvan rintasyöpäseulonnan olevan väärä lähestymistapa kamppailussa rintasyöpää vastaan. Tutkielmassa päädyttiin kyseenalaistamaan rintasyöpäseulonnan hyväksyttävyyden ja ehdotettiin arvioitavaksi uudelleen edellytyksiä jatkaa seulontaa. Seulontaa ei tässä tutkielmassa esiteltyjen tutkimustulosten pohjalta voitu nähdä tarkoituksenmukaisena keinona vähentää rintasyöpäkuolleisuutta.

Avainsanat: Syöpä Rintasyöpä Seulonta Rintasyöpäkuolleisuus Rintasyöpäseulonta Yli diagnoosi Liiallinen lääketiede

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
2. Sairaaksi tekevä terveydenhoito	3
2.1 Liiallisen lääketieteen kritiikki	3
2.2 Medikalisaatio ja liiallinen lääketiede	5
3. Sairauksien seulonta	8
3.1 Seulonnan historia	8
3.2 Seulonnan tavoitteet ja periaatteet	11
3.2.1 Sairauden luonnollinen kulku	12
3.2.2 Seulonnan prosessi ja tavoitteet	14
3.3 Seulonnan vaikutusten mittaaminen	16
4. Rintasyöpäseulonnan vaikutukset	19
4.1 Rintasyöpä sairautena	19
4.2 Tutkimustulokset rintasyöpäseulonnan hyödyistä	21
4.3 Tulosten yleistettävyys	28
5. Rintasyöpäseulonnan haitat	33
5.1 Yleisimmät haitat ja niiden seuraukset	33
5.1.1 Väärä positiivinen tulos	33
5.1.2 Väärä negatiivinen tulos	35
5.1.3 Ylidiagnostiikka ja ylihoito	35
5.1.4 Säteilyn vaikutukset	39
5.2 Hyötyjen ja haittojen suhde	40
5.3 Rintasyöpäseulonnan ongelmat	41
6. Pohdinta	46
Lähteet	53

1. Johdanto

“All screening programmes do harm; some do good as well, and, of these, some do more good than harm at reasonable cost.” (Gray, Patnick & Blanks 2008.)

Gray ja kumppanit (2008) korostavat kaikkien seulontojen sisältävän haittoja, ja joidenkin myös hyötyjä – hyödyllisistäkin vain osa pystyy tuottamaan hyötyä kohtuullisella kustannuksella. Tutkielmassa tarkastellaan, kuinka rintasyöpäseulonnan haitat ja hyödyt käyvät yhteen tämän sitaatin sanoman kanssa. Syöpäseulonnoissa oireettomia ihmisiä tutkitaan syövän tai sen esiasteen havaitsemiseksi, ja tarkoitus on joko estää sairauden puhkeaminen poistamalla sairauden esiasteet, tai havaita ja hoitaa syöpä ennen sen leviämistä (Bretthauer & Kalager 2013). Seulonnat on liitetty osaksi liiallisen lääketieteen ilmiötä, koska ne voivat aiheuttaa terveille ihmisille enemmän haittaa kuin hyötyä (Carter, Rogers, Heath, Degeling, Doust & Barrat 2015). Syöpäseulontojen on todettu olevan varsin kiistanalainen aihe lääketieteen saralla – monien syöpäseulontojen, kuten rintasyöpäseulonnan, hyväksyttävyyden on kyseenalaistettu, koska haittojen määrät on havaittu suuriksi pieniin hyötyihin nähden (ks. esim. Adami, Kalager, Valdimardottir, Bretthauer & Ioannidis 2019).

Syöpäseulontojen kiistanalaisuus herätti mielenkiinnon tutkia tarkemmin rintasyöpäseulontaa. Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä (Ferlay ym. 2018), joten sairautena se on kansanterveydellisesti merkittävä. Suomessa seulontaa tehdään joukkoseulontana, jolloin kaikki ennalta määritellyyn ikäluokkaan kuuluvat naiset kutsutaan säännöllisin väliajoin mammografiaan (Suomen syöpärekisteri 2018b). Jos naiset järjestelmällisesti altistetaan seulonnalle, on erityisen tärkeää selvittää, millaisia haittoja seulonnasta on ja kuinka paljon hyötyä sillä voidaan saavuttaa. Seulonnan vaikutusten selvittäminen on kansanterveydellisestä näkökulmasta perusteltua, sillä seulonnan vaikutukset – niin hyvät kuin huonotkin – koskettavat suurta joukkoa naisia.

Ensimmäiset satunnaistetut vertailututkimukset rintasyöpäseulonnan hyödyistä antoivat ymmärtää seulonnan vähentävän rintasyöpäkuolleisuutta (Shapiro 1977; Andersson ym. 1988), joskin näissäkin vaikutukset olivat pieniä. Sittemmin näitä tutkimustuloksia on kritisoitu, niitä on pidetty epäluotettavina ja tulosten yleistettävyyttä nykypäivään huonona (esim. Autier & Boniol 2018). Tässä kirjallisuuskatsauksella toteutetussa tutkielmassa tarkoituksena on muodostaa kokonais käsitys rintasyöpäseulonnan vaikutuksista. Selvittääkseni seulonnan vaikutuksia tarkastelen tutkielmassa satunnaistettujen

vertailututkimusten tuloksia, koska ne antavat todennäköisimmin luotettavia tuloksia seulonnan vaikutuksista (IARC 2002, 87). Näiden lisäksi selvitän tutkielmassani myös satunnaistettujen vertailututkimusten yleistettävyyttä nykypäivän olosuhteisiin – tässä käytän lukuisia ei-kokeellisia tutkimuksia, joiden pohjalta pyrin muodostamaan käsityksen rintasyöpäseulonnan havaituista vaikutuksista.

Hyötyjen arvioinnin jälkeen tarkastelen tutkimuskirjallisuuteen perustuen rintasyöpäseulonnan haittojen määrää ja laatua. Arvioin karkeasti kuinka yleisiä haitat ovat ja erittelen niiden lyhytkestoisia ja pitkäaikaisia vaikutuksia. Erityisen tärkeänä koin haittojen tarkemman huomioimisen, koska osa naisista ei tiedosta seulonnan väistämättä sisältävän myös haittoja (Wegwarth, Widschwendter & Cibula 2018). Tutkielmassa tärkeimmäksi tavoitteeksi muodostuu haittojen ja hyötyjen väliseen suhteen pohtiminen, enkä niinkään yritä muodostaa lopullista kaiken kattavaa arviota näiden määrästä ja yleisyydestä. Näin rajasin tutkielman käsittämään rintasyöpäseulonnan vaikutusten tarkastelun isompana kokonaisuutena. Halusin nimenomaan muodostaa kokonaiskäsityksen siitä, voidaanko rintasyöpäseulontaa pitää oikeutettuna tai hyväksyttävänä toimenpiteenä. Tutkielmassa tarkastelen myös sitä, onko rintasyöpä sairautena sellainen, joka soveltuu seulottavaksi nykyisin menetelmin.

Tutkielmassa esitellyt tutkimukset koskevat pääasiassa noin 40–69-vuotiaita naisia. Arviota vaikuttavuudesta etsin koko tämän ikäluokan sisällä, eikä tutkielmassa tarkemmin pyritä ottamaan kantaa siihen, minkä ikäisenä seulonnat tulisi aloittaa ja kuinka pitkään niitä kannattaisi tehdä. Keskityn erityisesti inhimillisten haittojen ja hyötyjen tarkasteluun, jotka koin tärkeämmäksi kuin rahallisten hyötyjen tai menetysten arvioinnin. Laajempaa kokonaisuutta ajatellen, pohdin kuitenkin lyhyesti myös resursseja sen kannalta, onko rintasyöpäseulonnan järjestäminen järkevää terveydenhuollon resurssien kohdentamista, vai tulisiko resurssit käyttää tarkoituksenmukaisemmin.

Tutkimuskysymyksiksi muodostuivat: kuinka suurina ovat seulonnan haitat ja kuinka ne suhteutuvat hyötyihin? Onko rintasyöpäseulontojen käyttöönotto laskenut rintasyöpäkuolleisuutta? Voidaanko rintasyöpäseulontaa pitää oikeutettuna tai hyväksyttävänä toimenpiteenä?

2. Sairaaksi tekevä terveydenhoito

2.1 Liiallisen lääketieteen kritiikki

Lääketiedettä on ylistetty sairaiden parantajana, mutta tämä maine on nykyään vaarassa, koska lääketieteen on tunnistettu aiheuttavan yhä enemmän haittaa terveille ihmisille (Moynihan, Doust & Henry 2012). Diagnostiikka on tärkeä osa lääketiedettä – diagnoosien avulla erilaiset oireet määritellään sairauksiksi, ja päämääränä onkin usein sopivan diagnoosin löytäminen oikean hoidon aloittamiseksi. Diagnoosin asettaminen ei kuitenkaan vastoin hyvää tarkoitustaan ole aina ihmiselle hyväksi. (Rogers & Mintzker 2016.) Yksi terveille ihmisille haittaa aiheuttava ilmiö on ylidiagnostiikka, jota on kuvattu modernin lääketieteen haitallisimmaksi ja kalleimmaksi ongelmaksi (Brodersen, Schwartz, Heneghan, O'Sullivan, Aranson, Woloshin 2018b). Kyseistä ilmiötä on kuvattu jopa diagnoosiepidemiana (Hoffman & Cooper 2012), joka leviää terveydenhuoltoon tarttuvan taudin tapaan.

Ylidiagnostiikka kapeasti käsitettynä tarkoittaa sellaisen sairauden diagnosointia, joka ei olisi ihmisen elinaikana aiheuttanut oireita tai lyhentänyt elinikää (Hofmann 2016; Welch & Black 2010). Kyseessä on siis tällöin diagnoosi, joka on tarpeeton, koska löydetty sairaus ei ole potilaan kannalta haitallinen eikä myöskään kehity sellaiseksi (Rogers & Mintzker 2016). Ylidiagnosoitua sairautta on alun perin nimitetty valesairaudeksi (*engl. pseudodisease*) (Welch & Black 2010), mutta nykyisin ylidiagnoosi terminä on vakiintunut käyttöön, joten tässä tutkielmassa käytetään termiä ylidiagnoosi.

Ylidiagnostiikkaa käytetään myös kattoterminä kuvaamaan laajempaa liiallisen lääketieteen ilmentymien joukkoa (Brodersen ym. 2018b; Carter ym. 2015). Liiallinen lääketiede (*engl. too much medicine*) koostuu monista osin toistensa kanssa päällekkäisistä ilmentymistä, joille kaikille yhteistä on se, että ne tekevät yhä useammasta ihmisestä sairaan ja altistavat yhä useamman ihmisen hoidoille, joiden haitat ovat hyötyjä suuremmat (Carter ym. 2015). Tässä tutkielmassa käytän termiä liiallinen lääketiede, mutta myös termillä liiallinen terveydenhoito voisi kuvata ilmiötä. Brodersen ja kumppanit (2018b) toteavat, että liialliseksi lääketieteeksi voidaan lukea myös esimerkiksi oireettomien ihmisten seulonta, jossa hyödyt eivät selkeästi ylitä haittoja. Ylidiagnostiikka on tärkeä osa liiallista lääketiedettä yhdessä siihen vahvasti liittyvän ylihoidon kanssa. Ylidiagnostiikka ja ylihoito eivät kuitenkaan tarkoita samaa asiaa, vaikka ylidiagnostiikka usein johtaakin ylihoitoon. Ylihoito on kyseessä silloin, kun potilaalle annettu hoito on

liiallista ja hyödyttöä. (Brodersen ym. 2018b.) Myös väärät positiiviset löydökset ovat liiallista lääketiedettä, koska ne aiheuttavat potilaalle haittaa (Carter ym. 2015). Liiallinen lääketiede ilmiönä ei ole haitaksi vain niille, jotka joutuvat haittavaikutusten uhreiksi, vaan myös oikeasti sairaille (Glasziou, Moynihan, Richards & Godlee 2013). Tämä johtuu siitä, että kun resursseja keskitetään yhä enempi terveiden oireettomien ihmisten hoitoon, ovat nuo resurssit poissa niiden hoidosta, jotka hoitoa oikeasti tarvitsevat (Brodersen ym. 2018a; Hoffman 2016).

Monenlaisia sairauksia, jopa syöpiä, voidaan yli diagnosoida. Welch & Black (2010) toteavatkin yli diagnostiikan nousseen esiin, koska sairauksia ei enää etsitä pelkästään oireiden perusteella, vaan yhä enemmän oireettomilta ihmisiltä. Jatkossa käsitan yli diagnostiikan kapeasti, eli tarkoitan sillä sellaisen sairauden – esimerkiksi syövän – havaitsemista, jonka löytämisestä on potilaalle enemmän haittaa kuin hyötyä. Yli diagnostiikka on moninainen ilmiö, ja tutkijat ovatkin jaotelleet sitä erillisiin kategorioihin esimerkiksi sen perusteella, millaisia syitä yli diagnoosien taustalla on. Seuraavaksi tarkastellaan kahta jaottelua, joista erityisesti jälkimmäinen on olennainen tämän tutkielman aiheen kannalta.

Rogers & Mintzker (2016) luokittelevat yli diagnostiikan kahteen eri muotoon – joista ensimmäinen on ylikuittelusta aiheutuva yli diagnostiikka (*engl. misclassification overdiagnosis*). Tämä yli diagnostiikan muoto koskee erityisesti sellaisia sairauksia, joiden diagnostiikka perustuu numeerisiin jatkuvan muuttujan viitearvoihin. Viitearvot ovat sopimuksenvaraisia, eikä näille sairauksille ole olemassa absoluuttista normaalin ja epänormaalin rajaa. Yhdessä sovittuja viitearvoja myös muutetaan, yleensä erityisesti siten, että yhä harvempi saa normaaliksi luettavan mittaustuloksen. (Rogers & Mintzker 2016). Kun viitearvojen rajat muutetaan hiemankin tiukemmaksi, sairaksi luokiteltujen määrä yleensä kasvaa. Kuten Glasziou ja kumppanit (2013) huomauttavat, osa muuttuneiden viitearvojen perusteella diagnosoiduista voi hyötyä sen perusteella saadusta hoidosta, mutta toiset joutuvat turhan hoidon ja haittavaikutusten uhreiksi. Ne, jotka eivät saadusta diagnoosista hyödy, ovat yli diagnosoituja.

Tämän yli diagnostiikan muodon voi nähdä johtuvan erityisesti viitearvojen asettamisesta sellaiselle tasolle, että monet saavat diagnoosin, vaikka heille ei koskaan koituisi löydöksestä mitään haittaa. Esimerkkejä sairauksista, joissa tämän tyyppin yli diagnostiikkaa esiintyy, ovat diabetes ja kolesterolitauti, mutta myös oirekuviin perustuvia sairauksia, kuten lievää masennusta ja ADHD:ta, voidaan yli diagnosoida. (Rogers & Mintzker 2016.)

Tiukentuvien viitearvojen lisäksi joidenkin sairauksien mahdollisille aikaisille vaiheille on kehitetty myös uusia esisairauksiksi nimitettyjä kategorioita (Hofmann 2016). Yhtenä esimerkkinä tästä on esidiabetes, jota käytetään kuvaamaan tilaa, jossa verensokeritasot ovat viitearvoja hieman korkeammat, mutta eivät täytä diabetesdiagnoosiin tarvittavia rajoja (Yudkin & Montori 2014).

Toinen ylidiagnostiikan muoto on ylihavainnosta aiheutuva ylidiagnostiikka (*engl. maldetection overdiagnosis*) (Rogers & Mintzker 2016). Tämän ylidiagnostiikan muodon voidaan nähdä johtuvan diagnostisten testien epävarmuudesta, eli siitä että testi ei kykene erottamaan haitallista löydöstä haitattomasta (Hofmann 2016; Welch & Black 2010). Ylihavainnosta aiheutuvassa ylidiagnostiikassa tehty löydös on kultaisen standardin testin – siis parhaan tunnetun testin – mukaan positiivinen löydös, mutta todellisuudessa löydös ei ole kyseiselle ihmiselle haitallinen (Brodersen ym. 2018b; Rogers & Mintzker 2016). Yhä herkemmit testimenetelmät edesauttavat ylidiagnoosien syntymistä havaitessaan entistä herkemmin merkityksettömiä sairauksia (Moynihan ym. 2012; Welch & Black 2010). Paradoksaalisesti tähän ylidiagnostiikan tyyppiin ei siis auta se, että testimenetelmä kehittyy entistä tarkemmaksi, vaan päinvastoin se voi vain pahentaa tilannetta.

Ylihavainnosta aiheutuvia ylidiagnooseja tapahtuu esimerkiksi syöpäseulonnoissa. Nykyisen teknologian avulla on mahdollista löytää todella pieniä syöpiä, joita ei ennen olisi löydetty. Juuri nämä löydetty syövät voivatkin olla vaarattomia, eikä niiden löytämisestä näin ollen ole ihmiselle mitään hyötyä. (Hofmann 2016; Moynihan ym. 2012.) Vaikka syövällä on varsin pelottava maine, ja tietysti se pahimmillaan onkin kuolemaan johtava sairaus, kaikkia syöpiä ei siitäkään huolimatta ole välttämättä hyödyllistä etsiä ja löytää. Ylihavainnosta aiheutuva ylidiagnostiikka on tämän tutkielman kannalta olennainen, sillä se on sitä ylidiagnostiikan muotoa, joka koskettaa erityisesti syöpäseulontoja. Jatkossa tässä tutkielmassa seulontojen haittoja käsiteltäessä tarkoitetaan tätä ylidiagnostiikan muotoa, mutta siitä käytetään vain nimitystä ylidiagnostiikka.

2.2 Medikalisaatio ja liiallinen lääketiede

Medikalisaatio on nostettu esiin kritiikkinä ihmiselämän lääketieteellistymistä kohtaan jo vuosikymmeniä sitten. Ensimmäisiä termin esiin nostaneita tutkijoita olivat ainakin Zola (1972) ja Illich (1975), jotka kritisoivat lääketieteen ylivaltaa ja sen ulottumista kaikille ihmiselämän osa-alueille. Medikalisaatio terminä kuvaa ihmiselämän lääketieteellistymistä, siis sitä, kuinka ei-lääketieteellisistä ongelmista tulee lääketieteellisiä hoitoa vaativia

sairauksia (Conrad 1992). Nykyisen liiallisen lääketieteen (*“too much medicine”*) esiinnousussa voidaan nähdä yhtäläisyyksiä, mutta myös eroavaisuuksia, medikalisaation kanssa (Hofmann 2016). Molemmat käsitteet voidaan liittää ehdotetun uuden liiallista lääketiedettä kritisoivan kattokäsitteen alle, joskin tällöin medikalisaatiosta voidaan puhua myös ylimedikalisaationa (Carter ym. 2015). Ylimedikalisaatio terminä kuvaa nimensä mukaisesti liialliseksi katsottua medikalisaatiota, josta ei nähdä hyötyä potilaille ja joka luo myös suotuisan ympäristön esimerkiksi ylidiagnostiikalle ja liihoidolle (Carter ym. 2015). Medikalisaatio – ilman etuliitettä – ei ole pelkästään haitallista, vaan on tunnistettavissa myös hyötyjä joidenkin oireiden luokittelemisesta sairauksiksi. Medikalisaatiossa voidaan nähdä siis positiivisiakin puolia (Broom & Woodward 1996). Medikalisaation positiivisia puolia vähäksymättä ja siihen paremmin perehtymättä, käytän jatkossa selkeyden vuoksi kuitenkin medikalisaatiosta vain sen alkuperäistä laajasti käytössä olevaa termiä medikalisaatio, vaikka viittaankin pelkästään sen negatiivisiin puoliin.

Medikalisaatio ja ylidiagnostiikka molemmat johtavat siihen, että yhä useampi ihminen saa lääketieteellisen diagnoosin (van Dijk ym. 2016). Kuten Hofmann (2016) toteaa, sekä medikalisaatio että ylidiagnostiikka laajentavat sairauden käsitettä ja lisäävät täten sairaiden ihmisten määrää, mutta mekanismi näiden taustalla on kuitenkin erilainen. Medikalisaatio tekee ihmisistä sairaita luokittelemalla yhä useampia ihmiselämän piirteitä sairauksiksi, ja ylidiagnostiikka puolestaan lisää sairaiden ihmisten määrää diagnosoimalla heille sellaisia sairauksia, joiden löytämisestä ei ole heille mitään hyötyä.

Medikalisaatiossa huomio on siis siinä, kuinka ei-lääketieteellisestä ilmiöstä tehdään lääketieteellinen, kun taas ylidiagnostiikassa huomio keskittyy sairauksiin, jotka jo ovat lääketieteellisesti tunnistettuja. (Hofmann 2016.)

Van Dijk ja kumppanit (2016) näkevät medikalisaation muokkaavan sosiaalisia normeja ja arvoja, jotka vaikuttavat siihen, millaisia odotuksia ihmisillä on ja miten he käyttäytyvät – ihmiset siis haluavat enemmän tutkimuksia ja hoitoa. Näin medikalisaatio vaikuttaa siihen, että terveydenhuoltoa käytetään enemmän ja myös ylidiagnooseja tapahtuu enemmän. (van Dijk ym. 2016.) Kun sairaudet ja niiden hoito ovat arkipäiväisiä osia ihmisten elämässä, myös toleranssi arkipäiväisiä vaivoja kohtaan heikkenee. (Hofmann 2016). Ylidiagnostiikan ja medikalisaation suhde on siis vastavuoroinen, sillä molemmat ruokkivat toisiaan (van Dijk ym. 2016).

Medikalisaatio ja ylidiagnostiikka ovat läheisiä termejä, vaikka tarkoittavatkin kapeasti käsitettynä eri asioita. Molempia kuitenkin yhdistää se, että ne lisäävät sairaiden ihmisten

määrää omilla tavoillaan. Sekä medikalisaatio että ylidiagnostiikka mahtuvat myös laajemman esitetyn termin liikaa lääketiedettä alle (Carter ym. 2015). Molemmat käsitteet voidaan nähdä myös kritiikkinä lääketiedettä kohtaan. Hoffmanin (2016) mukaan ylidiagnostiikassa kritiikki kohdistuu sitä kohtaan, onko tehdystä löydöstä tai diagnoosista hyötyä kyseiselle henkilölle – vai koituiiko diagnoosista pelkästään haittaa. Medikalisaatio puolestaan kritisoi sitä, onko jokin sairaudeksi määritelty tila ylipäänsä sairautta – ja ylidiagnostiikan kohdalla puolestaan kritisoidaan sitä, olisiko sellaisia löydöksiä, joiden löytämisestä ei ole mitään hyötyä, edes kannattanut etsiä. (Hoffmann 2016.) Painotus on siis erilainen, mutta voisi ajatella, että molemmissa kyse on liiallisen sairauden ja lääketieteen pakottamisesta osaksi ihmiselämää. Molemmat liittyvät tutkielmani aiheeseen, osa seulonnassa löydetyistä sairauksista ovat ylidiagnooseja, jolloin ihminen saa turhaan sairaan leiman ja ylihoidon haittavaikutukset.

3. Sairauksien seulonta

3.1 Seulontojen historia

Seulonta on tärkeä osa modernia terveydenhuoltoa. Tavoitteena on vähentää sairastuneisuutta (*engl. morbidity*), kuolleisuutta ja myös säästää kustannuksia. (Saquib, Saquib & Lonididis 2015.) Seulontaa tehdään yleensä nimenomaan vakavien sairauksien, kuten syövän, löytämiseksi (Morrison 1985, 4,25). Seulontaa tehdään kuitenkin myös tarttuvien tautien löytämiseksi, ja se onkin lähtenyt liikkeelle tartuntatautien seulonnasta (Wilson & Junger 1968, 15–18). Welch & Black (2010) toteavat myös muiden kuin varsinaisten seulontatestin avulla tehtävien tutkimuksien olevan seulontaa, jos ne tähtäävät nimenomaan sairauden varhaiseen löytämiseen. Esimerkiksi terveystarkastukset tai luomitarkastukset voivat olla seulontaa, jos ne tehdään oireettomille ihmisille sairauksien tai niiden riskitekijöiden havaitsemiseksi. Seulonnan ideana onkin siis sairauden varhainen havaitseminen lähtökohtaisesti terveiltä ja oireettomilta ihmisiltä. (Welch & Black 2010.) Seulonta nojaakin erityisesti ennaltaehkäisyyn ja varhaiseen hoitoon, joiden avulla toivotaan saavutettavan hyötyjä.

Vakavien sairauksien, kuten syöpien ilmaantuvuutta, voidaan ennaltaehkäistä primääripreveniolla – jolloin huomio kiinnittyy syövän insidenssin vähentämiseen, tai sekundääripreveniolla – jolloin tavoitteena on löytää syöpä aikaisin syöpäkuolleisuuden ja kärsimyksen vähentämiseksi (IARC 2014, 7). Preventioiden tasolla seulonta asettuu siis sekundääriprevenioksi, koska siinä ei ole tarkoitus ennaltaehkäistä sairauden syntyä, vaan löytää jo kehittynyt sairaus. Seulonta voi olla organisoitua, jolloin tarkoitetaan seulonnan kohdistamisesta suureen joukkoon oireettomia ihmisiä, tällöin seulonnasta puhutaan joukkoseulontana (Morrison 1985, 3; Wilson & Junger 1968, 11). Seulonta voi olla myös opportunistista, joka tarkoittaa joukkoseulonnan ulkopuolella tapahtuvaa seulontaa, jolloin aloite seulonnasta tulee joko ihmiseltä itseltään tai terveydenhuollon ammattilaiselta (IARC 2014, 20). Tässä tutkielmassa käsitellään rintasyöpäseulontaa erityisesti joukkoseulontana, vaikka myös opportunistiseen seulontaan viitataan paikoin. Sinänsä molemmat seulonnat toteutetaan toimenpiteenä hyvin samankaltaisesti, eroa on enemmänkin siinä mistä aloite seulontaan osallistumisesta tulee.

Seulonnan taustaa voidaan kartoittaa kauemmas historiassa, ja Raffle & Gray (2007) näkevät seulonnan juurien olevan yleisemmin terveille ihmisille tarjottavissa tarkastuksissa

ja tutkimuksissa. Alkuperäinen idea terveiden ihmisten säännöllisistä terveystarkastuksista on ajoitettu 1860-luvun Englantiin, jolloin Horace Dobell luennoi terveiden ihmisten säännöllisten terveystarkastuksen puolesta. Dobell (1861) ehdotti terveille ihmisille – tai terveiksi itsensä luuleville – tasaisin väliajoin tehtäviä perusteellisia tarkastuksia, joissa heidät tutkittaisiin sairauden varhaisten merkkien varalta. Ajatus terveenä lääkärintarkastukseen menemisestä oli siihen aikaan uusi, eivätkä Dobellin ajatukset saavuttanut nopeasti suosiota. Nyt tiedämme, että ehdotus sai lopulta kannatusta, luultavasti järkeenkäyvän ajatuksensa ansiosta – on parempi ennaltaehkäistä sairauksia kuin hoitaa jo puhjenneita sairauksia. Aluksi terveystarkastusten yksi päämäärä oli myös kerätä tietoa ihmisten terveydestä sairauksien tutkimusta varten (Raffle & Gray 2007), joten tarkoituksena oli myös kartuttaa tietoa sairauksien syistä.

Tuberkuloosi on yksi ensimmäisistä joukkoseulotuista sairauksista, jota on etsitty röntgenkuvaamalla ihmisten rintakehiä tuberkuloosin havaitsemiseksi ja sen leviämisen ehkäisemiseksi. Myös esimerkiksi kupan seulonta on aloitettu varhain. (Wilson & Junger 1968, 15–18.) Ensimmäinen syöpäseulontatesti Papa-koe kehitettiin 1940-luvulla ja kohdunkaulansyövän joukkoseulonnat aloitettiin 1960-luvulla. Tämän jälkeen yhä useampaan sairauteen on kehitetty ja otettu käyttöön seulontoja. (Black & Welch 1997.) Seulonnat ovat siis lähteneet liikkeelle tarttuvien sairauksien seulonnasta – olivathan tartuntataudit tuohon aikaan suurempi kansanterveydellinen uhka kuin krooniset sairaudet, mutta pian kuitenkin huomio kiinnittyi myös muiden sairauksien seulontaan.

Seulonnat rantautuivat nopeasti myös Suomeen, ja Suomea kuvataankin edelläkävijänä joukkoseulontojen järjestämisessä. Tuberkuloosi oli ensimmäinen sairaus, jota Suomessa alettiin seuloa. Myös raskaudenaikaista seulontaa on Suomessa tehty ainakin 1950-luvulta lähtien, ensimmäiseksi kupan seulonnalla. Raskaudenaikaista sikiöseulontaa Suomessa on tehty 1970-luvulta lähtien. Syöpiä Suomessa on seulottu 1960-luvulta lähtien, ensimmäiseksi kohdunkaulansyöpää ja myöhemmin 1980-luvun lopulta lähtien rintasyöpää. (Mäkelä & Autti-Rämö 2014.) Valtakunnalliseksi rintasyöpäseulonta ulottui 1992 vuodesta lähtien (Suomen syöpärekisteri 2018b). Vaikka Suomea kuvataankin edelläkävijänä väestöseulontojen järjestämisessä, mukailee Suomen seulonnan historia hyvin laajempaa kansainvälistä seulontojen historiaa: kuppaa 1950-luvulta lähtien ja kohdunkaulasyöpää 1960-luvulta lähtien ja rintasyöpää 1980-luvun lopulta lähtien, kuten esimerkiksi Englannissa (Bennett, Sellars & Moss 2011).

Raffle & Gray (2007) toteavat seulontoja otetuksi käyttöön varsin innokkaasti, ja heppoisin todistein niiden hyödyistä ja haitoista. Seulonnat aloitettiin heidän mukaansa enemmänkin luottaen seulonnan yksinkertaiseen ja hyvältä vaikuttavaan ideaan – sairauden löytämiseen ajoissa parantavan hoidon aloittamiseksi. Seulontoja onkin aloitettu, vaikka varsinaisia todisteita vaikuttavuudesta ei ole ollut (IARC 2014, 7–8; Raffle & Gray 2007). Tämä johtuu osaltaan myös siitä, että tieteellinen tutkimus ei ollut tuona aikana vielä kovin kehittyntä, sillä monet seulontatestit aloitettiin aikana, jolloin satunnaistetut vertailututkimukset eivät vielä olleet laajalti käytössä (Raffle & Gray 2007; Saquib ym. 2015). Seulontojen hyödyt ja haitat olivat siis monin tavoin varsin tuntemattomat aikana, jolloin laajoja seulontaohjelmia käynnistettiin.

Nykyisin hyödyt ja haitat tunnetaan ehkä paremmin, mutta silti – tai ehkä juuri siitä syystä – monien seulontojen kohdalla kiistellään siitä, ovatko ne täyttäneet lupaustaan ja kannattaako seulontoja toteuttaa. Esimerkiksi eturauhassyöpäseulonnan ei ole todettu vähentävän eturauhassyöpäkuolleisuutta, sen sijaan seulonnasta aiheutuu paljon haittoja, kuten ylihoitoon johtavia yli diagnooseja, jolloin moni mies joutuu eturauhassyöpäleikkauksen vakavien haittavaikutusten uhriksi (Ilic, Neuberger, Djulbegovic, Dahm 2013; Tikkinen, Dahm, Lytvyn, Heen, Vernooij ym. 2018; US Preventive Services Task Force 2018). Toinen esimerkki on Suomessa vasta tänä vuonna käyttöön otettu suolistosyövänseulonta (Suomen syöpärekisteri 2018a), jonka haittojen ja hyötyjen suhde on kyseenalaistettu, eikä suolistosyöpäseulontaa enää lähtökohtaisesti suositella oireettomilla matalassa riskissä oleville ihmisille (Helsingin ym. 2019). Suomessa aiotaan edelleen jatkaa ja laajentaa kyseistä seulontaa (Suomen syöpärekisteri 2018). Nämä eivät kuitenkaan ole ainoita sairauksia, joiden seulonnasta ei välttämättä ole riittävästi hyötyä haittoihin nähden. Saquibin ja kumppaneiden (2015) systemaattisessa katsauksessa, jossa tarkasteltiin 19 vakavan usein kuolemaan johtavan sairauden seulonnan vaikuttavuutta, todettiin sairauskohtaisen kuolleisuuden alentumisen seulonnan vaikutuksesta olevan harvinaista ja vähäistä. Kokonaiskuolleisuuden alentuminen oli vielä harvinaisempaa tai jopa olematonta.

Seulontojen ajatus on lähtenyt liikkeelle terveiden ihmisten terveystarkastuksista, jossa ajatuksena on ollut löytää sairaus mahdollisimman aikaisin lopputuloksen parantamiseksi. Terveystarkastusten – jotka ovat yksi seulonnan muoto – tarkoitus on havaita sairauksien riskitekijöitä ja vähentää tätä kautta sairastaakkaa ja kuolleisuutta kyseisiin sairauksiin (Krogsbøll, Jørgensen & Gøtzsche 2019). Ainakin vauraissa maissa oireettomien ihmisten

systemaattisia terveystarkastuksia ja seulontoja on siis tehty jo vuosikymmenten ajan. Kuitenkaan Krogsbøllin ja kumppaneiden (2019) laajassa systemaattisessa katsauksessa, jossa tarkasteltiin terveystarkastusten vaikutuksia mittaavia satunnaistettuja vertailututkimuksia, ei havaittu terveystarkastusten olleen vaikuttavia. Terveystarkastukset eivät vähentäneet kokonaiskuolleisuutta ollenkaan, riskisuhteen ollessa 1,00 (95% lv 0,97-1,03). Vaikutuksia ei löydetty myöskään syöpäkuolleisuudelle, riskisuhteen ollessa 1,01 (95% lv 0,92 - 1,12). Kuolleisuus sydänsairauksiin ei vähentynyt myöskään, riskisuhteen ollessa 1,05 (95% lv 0,94 - 1,16), eikä fataalin tai ei-fataalin iskeemisen sydänsairauden riski vähentynyt riskisuhteen ollessa 0,98 (95% lv 0,94 - 1,03). Vaikutusta ei löydetty myöskään fataaliin tai ei-fataaliin sydänkohtaukseen, riskisuhteen ollessa 1,05 (95% lv 0,95 - 1,17). (Krogsbøll ym. 2019.) Ainakin tämän katsauksen perusteella vaikuttaa siis siltä, että hyvästä ideastaan huolimatta terveystarkastuksilla ei välttämättä ole toivottua vaikutusta.

3.2 Seulonnan tavoitteet ja periaatteet

Seulonnan tavoitteena on löytää terveiltä vaikuttavien ihmisten joukosta ne, joilla todennäköisesti on sairaus (Wilson & Junger 1968, 11). Seulonnan tarkoitus on luokitella seulotut ihmiset todennäköisesti sairaisiin ja epätodennäköisesti sairaisiin. Oireettoman ja oireellisen ihmisen tutkimisessa on eroa, sillä on pieni todennäköisyys sille, että oireettomalla ihmisellä on se sairaus, jota häneltä etsitään seulonnalla (Black & Welch 1997). Näin ollen seulonnalla ja oireisen henkilön diagnostiikalla on merkittävä ero – seulontaan osallistuva henkilö on hyvin todennäköisesti terve, mutta hänet tutkitaan siitä huolimatta, tai oikeastaan juuri siitä syystä.

Seulonnan tavoitteena on aikaistaa sairauden löytymistä ja diagnosointia siten, että sairaus löydetään seulonnan ansiosta ennen kuin se olisi löydettävissä esimerkiksi oireiden perusteella (Autier & Boniol 2018; Welch, Prorok, O'Malley & Kramer 2016). Se aika, jolloin sairaus luonnollisesti ilman seulontaa löydetäisiin, riippuu monista asioista, esimerkiksi terveydenhuollon saatavuudesta ja terveystietoudesta (Morrison 1985, 7). Seulonnassa ajatuksena on, että aikaisin hoitaminen viivästyttää tai pysäyttää sairauden etenemisen, kun myöhemmin aloitettuna hoito puolestaan olisi ollut lopputuloksen kannalta tehottomampi (Morrison 1985, 4). Tavoite voi olla myös se, että seulonnan ansiosta sairauden hoitamiseksi voitaisiin käyttää vähemmän kajoavia hoitoja (Autier & Boniol 2018). Seulonta ei käsitä pelkästään testaamista ja diagnoosin tekoa, vaan

seulontaohjelma on orginisoitua ja se sisältää myös esimerkiksi hoitoon ohjaamisen (Morrison 1985, 5).

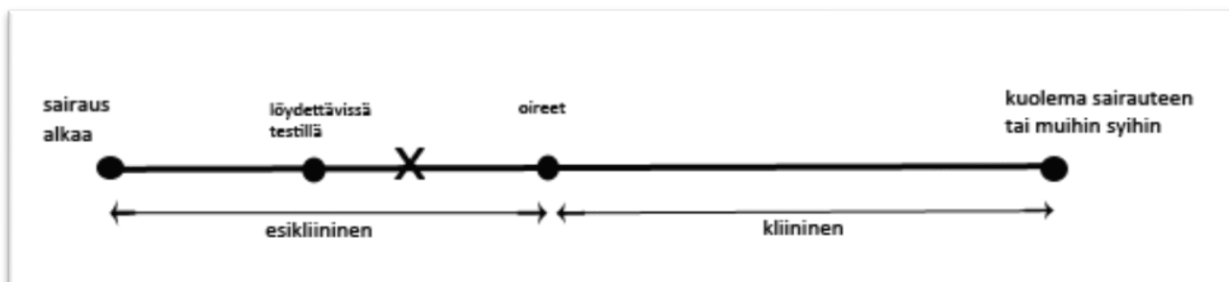
Syöpäseulonnan pääasiallinen tavoite on yleensä seulottavan sairauden sairauskuolleisuuden lasku. Jos aikainen hoito viivästyttää kyseisen sairauden kuolleisuutta, sairaskuolleisuus seulottujen joukossa pienenee. (Morrison 1985, 8–9.) Autier & Boniol (2018) tarkentavat kuitenkin, että mikäli seulonnalla on kyky laskea syöpäkuolleisuutta, täytyy syöpien aikaista havaitsemista seurata myös edenneiden syöpätapausten määrän lasku, joka ajan kuluessa johtaa syöpäkuolleisuuden laskuun. Seulonnan vaikuttavuutta voidaan siis arvioida myös edenneiden syöpien määrää tarkastelemalla ja tämän pitäisikin aina edeltää sairauskuolleisuuden laskua.

3.2.1 Sairauden luonnollinen kulku

Sairauden luonnollisella kululla (*engl. natural history of disease*) on suuri merkitys sen kannalta, voiko kyseisen sairauden seulonta olla vaikuttavaa (Morrison 1985, 21). Seulottavaksi sopiva sairaus on sellainen, jossa on selkeä esiklininen vaihe, jolloin sairaus on löydettävissä jollakin testillä, mutta ei vielä aiheuta oireita. Varhain aloitetun hoidon on myös oltava potilaan kannalta parempi kuin myöhemmin aloitetun hoidon. (Morrison 1985, 6–7; Welch & Black 1997.) Sairauden luonnollinen kulku jaetaan esikliniseen ja kliniseen vaiheeseen, klininen vaihe päättyy lopulta esimerkiksi parantumiseen tai kuolemaan (tässä esimerkissä kuolemaan). Esiklininen vaihe alkaa sairauden puhjettua – esimerkiksi silloin kun ensimmäiset syöpäsolut muodostuvat. Tästä kestää yleensä kauan siihen, että sairaus muuttuu kliniseksi, eli oireiden perusteella löydettävissä olevaksi. Ilman seulontaa sairaus havaitaan yleensä vasta, kun se aiheuttaa oireita. Sairautta ei useinkaan ole mahdollista löytää testillä heti esiklinisen vaiheen alettua, vaan on yleensä olemassa sellainen piste esiklinisen vaiheen sisällä, jolloin sairaus tulee testillä havaittavaksi. Tätä vaihetta voidaan kutsua havaittavissa olevaksi esikliniseksi vaiheeksi (*engl. detectable preclinical phase*). (Morrison 1985, 21–25; Welch & Black 1997.)

Mikäli sairautta ei hoideta, se usein johtaa ei-toivottuun lopputulokseen, kuten kuolemaan. Jotta seulonta voi olla vaikuttavaa, sairauden luonnollisessa kulussa on oltava kriittinen piste, jota ennen aloitettu hoito on olennaisesti vaikuttavampaa, kuin sen jälkeen aloitettu hoito. Syöpäsairauksissa kriittinen piste voisi olla esimerkiksi se kohta, jolloin syöpä leviää. Jos sairauden kriittinen piste on vasta sen jälkeen, kun sairaus on jo havaittavissa oireiden perusteella, on seulonta turhaa. (Wech & Black 1997.) Seulonnan periaatteiden mukaan

sairauden luonnollisen kulun on oltava hyvin tunnettu, ja sairaudella on oltava havaittavissa oleva esiklininen vaihe, jotta seulonta voi olla onnistunutta (Dobrow, Hagens, Chafe, Sullivan & Rabeneck 2018; Wilson & Junger 1986, 23–27, 29–30). Seulontatestin tulisi luotettavasti löytää esiklininen sairaus ennen sairauden kriittistä pistettä (Herman, Gill, Eng & Fajardo 2002).



Kuvio 1. Sairauden luonnollinen kulku (mukaillen: Black & Welch 1997)

Kuviossa 1. on nähtävillä sairauden alku, joka aloittaa myös esikliinisen vaiheen, jota kestää aina oireiden alkuun, jolloin sairauden kulku siirtyy kliiniseen vaiheeseen. Ennen kliinistä vaihetta on tässä esimerkissä piste, jossa sairaus tulee löydettäväksi testillä, esimerkiksi röntgenkuvauksella. Jos tällaista pistettä ei ole ennen oireiden alkua, ei seulonta voi onnistua. X-merkki kuvaa kohtaa, jossa sairaus tässä esimerkissä havaitaan. X:stä eteenpäin oireita kuvaavaan pisteeseen saakka seulonnalla tehty löydös aikaistaa diagnoosin tekoa. Varhainen löytäminen siis aikaistaa diagnoosia (*engl. lead time*), jolloin tällä tavoin löydetty sairaus on pidempikestoinen siitä syystä, että diagnoosi on asetettu ennen oireita. Kliinistä vaihetta kestää tässä esimerkissä kuolemaan saakka, joka voi tapahtua sairauteen tai muihin syihin. Tämän esimerkin sairauden vaiheiden kuvaus on toteutettu mukaillen Black & Welch (1997) kuvausta sairauden luonnollisesta kulusta.

Todellisuudessa sairauksien luonnollisen kulut ovat usein vaihtelevia, eivätkä ne seuraa näin yksinkertaista kaavaa (Black & Welch 1997). Esimerkiksi rintasyöpä on varsin heterogeeninen sairaus, ja se sisältääkin monia erilaisia tautimuotoja – rintasyövän nähdään nykyään olevan enemmänkin joukko erilaisia syöpäsairauksia, kuin yksi tietty sairaus (Di Cosimo & Baselga 2010; Espié 2014). Tämä aiheuttaa haasteita myöskin rintasyövän seulonnalle, sillä samanlainen lähestymistapa toisistaan poikkeavien sairauksien seulomiseksi ei välttämättä ole toimiva.

3.2.2 Seulonnan prosessi

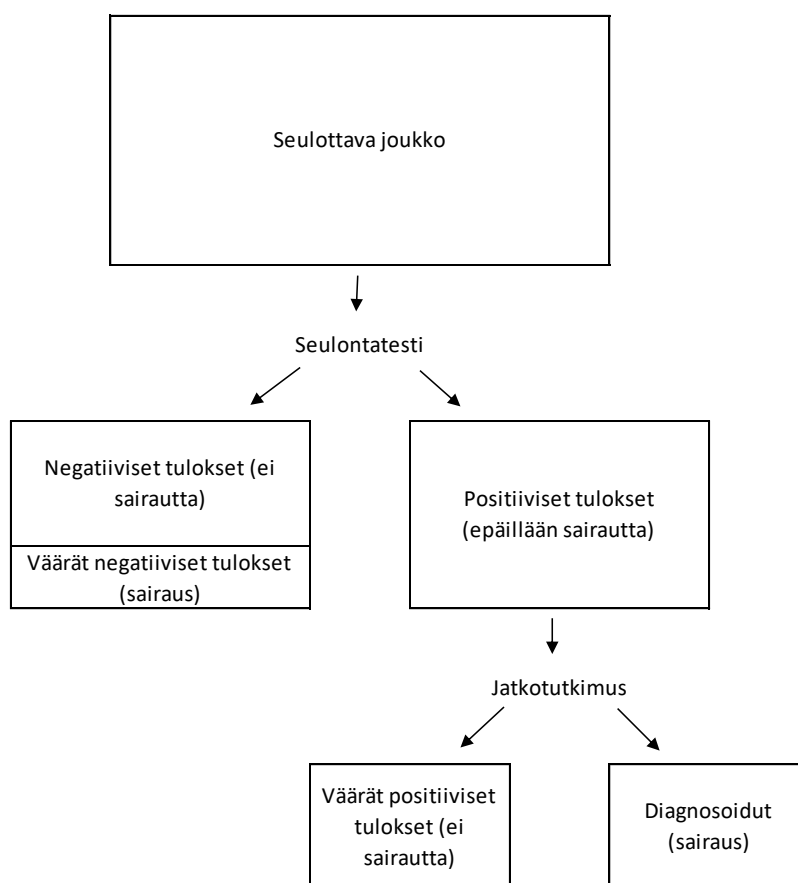
Seulonnan välitön tavoite on luokitella esiklinisesti sairastuneet ihmiset positiivisiksi, ja negatiivisiksi puolestaan ne, joilla ei ole esiklinistä sairautta. Seulonnassa positiivisen tuloksen saaneet tutkitaan tarkemmin diagnoosin asettamiseksi. (Morrison 1985, 3.) Kaikilla positiivisen tuloksen saaneella ei todellisuudessa ole etsittyä sairautta, jolloin kyseessä on väärä positiivinen testitulokse (Carter ym. 2015; Morrison 1985, 9–10, 142). Väärän positiivisen tuloksen saanut henkilö ohjataan eteenpäin jatkotutkimuksiin, joissa todetaan, ettei hänellä olekaan etsittyä sairautta (Morrison 1985, 9–10). Seulonnan periaatteiden mukaan hänet on siis turhaan luokiteltu siihen luokkaan ihmisiä, joilla todennäköisesti on etsitty sairaus.

Negatiivisen testituloksen saanutta puolestaan ei tutkita enempää, vaan hän saa seulonnasta niin sanotusti puhtaat paperit. Tulos ei kuitenkaan välttämättä ole oikea, vaan negatiivisen tuloksen saaneella voi todellisuudessa olla etsitty sairaus – tällöin kyseessä on väärä negatiivinen tulos. (Black & Welch 1997; Morrison 1985, 9-10.) Virheellinen testitulokse voi johtua testin ominaisuudesta – siis siitä, ettei mikään testi suoriudu tehtävästään täydellisesti. Tämän lisäksi virheellinen testitulokse voi johtua myös väärästä tulkinnasta. (Morrison 1985, 9.)

Seulottavan sairauden sairastavuus seulottavassa väestössä on merkityksellinen sen suhteen, kuinka paljon väärä positiivisia testituloksia seulonnassa tapahtuu (Black & Welch 1997; Morrison 1985, 18–20.) Seulottavassa väestössä tulisi olla riittävän korkea esiklinisen sairauden prevalenssi, sillä muutoin seulonta tuottaa runsaasti väärä positiivisia testituloksia (Herman ym. 2002; Black & Welch 1997). Tällöin seulonnan positiivinen ennustearvo, joka kertoo todennäköisyyden sille, että positiivisen testituloksen saaneella on todellisuudessa testattu sairaus, on pieni (Morrison 1985, 144–145). Jos positiivinen ennustearvo on pieni, on sairaus epätodennäköinen, vaikka ihminen saisikin testissä positiivisen tuloksen.

Väärät positiiviset testitulokset aiheuttavat turhaa huolta ja johtavat jatkotutkimuksiin. Rintasyöpäseulonnassa esimerkiksi positiivisen seulontatuloksen jälkeen potilas ohjataan jatkokuvauksiin, ultraan tai ohutneulanäytteenottoon (Plecha & Marshall 2016). Jatkotutkimusten tarkoitus on joko poissulkea sairaus tai varmistaa diagnoosi. Kuten aiemmin todettiin, seulontatestin tarkoitus on erotella ne, joilla todennäköisesti on sairaus niistä, joilla sitä ei todennäköisesti ole. Sen ei siis ole tarkoituksaan olla lopullinen

diagnostinen testi. Gray & Raffle (2007) kuvailevat seulonnan olevan nimensä mukaisesti isojen ihmismassojen laittamista sellaiseen seulaan, johon osa jää kiinni toisten päästessä läpi. Seulaan kiinni jääneet testataan tarkemmin lopullisen diagnoosin asettamiseksi, ja osalle nämä jatkotutkimukset osoittavat, ettei etsittyä sairautta olekaan – he ovat siis saaneet väärän positiivisen tuloksen. Seulonnan prosessi on kuvattu Kuviossa 2.



Kuvio 2. Seulonnan prosessi

Syöpäseulonnat voidaan jakaa ennaltaehkäisevään seulontaan ja varhaiseen havaitsemiseen perustuvaan seulontaan. Ennaltaehkäisevässä seulonnassa etsitään syövän esiasteita – esimerkiksi solumuutoksia, jotka voidaan poistaa. Poistamalla esiasteet, voidaan ehkäistä varsinaisen syövän kehittyminen. Ennaltaehkäisevän seulonnan tarkoituksena on vähentää sairauden insidenssiä, joka laskee myös sairautteen kuolleisuutta – mitä harvemmalla ihmisellä syöpä on, sen harvempi siihen voi myöskään kuolla. (Bretthaur & Kalager 2013.) Esimerkkinä ennaltaehkäisevä seulonnasta on kohdunkaulasyöpäseulonta, jossa etsitään syövän esiasteita, jotka hoidetaan ennen niiden

kehittymistä syöväksi (Lees, Erickson & Huh 2016). Varhaiseen havaitsemiseen perustuvassa seulonnassa, kuten rintasyöpäseulonnassa, tarkoituksena on puolestaan löytää jo kehittynyt syöpä mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Tavoitteena on vähentää sairauskuolleisuutta, sillä tähän menetelmään perustuvalla seulonnalla ei voida vähentää sairauden ilmaantuvuutta, päinvastoin, ilmaantuvuus jopa kasvaa yli diagnostiikan seurauksena. (Bretthaur & Kalager 2013.)

Vaikka seulonta vähentäisikin sairastavuutta ja kuolleisuutta tiettyyn sairauteen, seulonnalla on kuitenkin aina myös haittavaikutuksia (IARC 2002, 135). Myös väärät positiiviset ja negatiiviset tulokset aiheuttavat haittaa. Seulontaohjelmassa haittojen ja hyötyjen tulisi olla sopivassa suhteessa siten, että hyödyt ovat suuremmat kuin odotettavissa olevat haitat (Dobrow ym. 2018.) Ei siis riitä, että seulonnasta on hyötyä, vaan hyötyjen on ylitettävä haitat.

3.3 Seulonnan vaikutusten mittaaminen

Seulontatutkimuksissa yleisin vaikuttavuuden tunnusluku on sairauskohtainen kuolleisuus, jolloin vertaillaan siis sitä, kuinka sairauteen kuolleisuus eroaa esimerkiksi interventioryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Kuolleisuutta voidaan siis mitata sairauskohtaisella kuolleisuudella (*engl. disease specific-mortality rate*), esimerkiksi rintasyöpäkuolleisuudella. Sairauskohtainen kuolleisuusluku on kyseiseen sairauteen kuolleiden määrä suhteessa seurannassa kertyneeseen henkilöaikaan. (Black & Welch 1997.) Henkilöaikaan sisältyy tässä tapauksessa seuranta-aika, joka on kertynyt niiltä, joilla on kyseinen sairaus, mutta myös niiltä, joilla ei ole kyseistä sairautta (Morrison 1985, 26). On tärkeää erottaa rintasyöpäkuolleisuus ja tapauskuolleisuus (*engl. case fatality*) toisistaan. Tapauskuolleisuudella voidaan kuvailla, kuinka moni rintasyöpään sairastuneista kuolee kyseiseen sairauteen. (Morrison 1985, 26.)

Blackin & Welchin (1997) mukaan kokonaiskuolleisuuden (*engl. all-cause mortality*) vertailu esimerkiksi seulottujen ja vertailuryhmän jäsenten välillä antaa lisätietoa seulonnan vaikutuksista, vaikka yleensä tutkimuksissa ollaankin kiinnostuneita vain sairauskuolleisuudesta. Kokonaiskuolleisuutta tarkastelemalla voidaan huomata esimerkiksi sellaisia vaikutuksia, jotka eivät tule esiin pelkkää sairauskuolleisuutta tarkastellen. Tällainen vaikutus voisi olla esimerkiksi seulonnan itsessään aiheuttama haitta, joka lisää kuolleisuutta johonkin muuhun syyhyn kuin siihen sairauteen, jota seulotaan. (Black & Welch 1997.) Myös Prasad, Lenzer & Newman (2016) näkevät

kokonaiskuolleisuuden ensisijaisena mittarina arvioimaan seulonnan vaikutuksia, koska seulonnan ei voi väittää pelastavan ihmishenkiä, jos kokonaiskuolleisuus ei sen ansiosta laske. Kokonaiskuolleisuus on arvioitu luotettavammaksi seulonnan vaikutusta kuvaavaksi tunnusluvuksi myös siksi, koska se on vähemmän harhainen kuin sairauskohtainen kuolleisuus (Gøtzsche & Nielsen 2011; Pentson 2011).

Selviytyneisyys (*engl. survival*) kertoo, kuinka moni sairastuneista on elossa jonkin tietyn ajan sisällä, esimerkiksi 5 vuoden päästä diagnoosista (Welch & Schwartz 2000).

Selviytyneisyyttä käytetään yleensä hoitojen vaikutusten arvioinnissa, eikä selviytyneisyys olekaan hyvä mittari kuvaamaan seulonnan vaikutuksia (Black & Welch 1997).

Selviytyvyys ei ole sopiva mittari kuvaamaan seulonnan vaikutuksia varhennusharhan (*engl. lead time bias*) vuoksi (Black & Welch 1997; Bretthaur & Kalager 2013; Welch, Schwartz & Woloshin 2000). Varhennusajan kertyminen alkaa hetkestä, jolloin sairaus löydetään seulonnasta, ja päättyy siihen hetkeen, jolloin sairaus olisi ollut kliinisesti löydettävissä esimerkiksi oireiden perusteella (Black & Welch 1997; Bretthaur & Kalager 2013). Seulonnan tarkoituksena on aikaistaa sairauden löytymistä, ja täten myös diagnoosin asettamista. Aiemmin asetettu diagnoosi väistämättä pidentää laskennallisesti selviytymisaikaa, vaikka diagnoosista ei todellisuudessa olisi ollut potilaalle mitään hyötyä. (Bretthaur & Kalager 2013; Welch ym. 2000.) Seulonta varhentaa diagnoosin asettamista, sillä ilman seulontaa sairaus löydettäisiin yleensä vasta oireiden perusteella.

Selviytyneisyys ei ole hyvä mittari arvioimaan seulonnalla havaittujen ja kliinisesti havaittujen sairaustapausten eroja myöskään ylidiagnostiikkaharhan (*engl. overdiagnosis bias*) vuoksi (Black & Welch 1997). Ylidiagnosoitujen tapausten läsnäolo seulottujen joukossa aiheuttaa sen, että seulottujen ryhmässä on mukana sellaisia potilaita, joiden sairaus ei todellisuudessa olisi koskaan edennyt tai ollut kohtalokas. Selviytyvyys näyttäytyy parempana jo senkin takia, että mukana on potilaita, joiden sairaus ei olisi hoitamattomanakaan johtanut kuolemaan (Black & Welch 1997). Ylidiagnostiikkaharha vaikuttaisi vertailussa sairauden tapauskuolleisuuteen, mutta satunnaistetussa vertailututkimuksessa se ei kuitenkaan suoraan vaikuta sairauskuolleisuuteen vertailtavien ryhmien välillä. Myös pituusharha (*engl. length bias*) aiheuttaa harhaa selviytyvyteen – seulonnassa löydetään todennäköisemmin hitaasti kasvavat syöpäkasvaimet, jotka ovat havaittavissa pisimpään (Gøtzsche, Jørgensen, Zahl & Mæhlen 2011; Welch & Black 1997). Ylidiagnooseja onkin kuvattu pituusharhan äärimmäiseksi muodoksi, sillä ne ovat

havaittavissa johonkin muuhun syyhyn tapahtuvaan kuolemaan asti aiheuttamatta oireita (Duffy ym. 2008).

Vaikutusten arvioinnissa merkitystä on myös sillä, kuinka mitatut tulokset ilmoitetaan – absoluuttisin vai suhteellisin luvuin. Seulonnan vaikutuksia kuvaavissa tutkimuksissa ja potilasohjeissa kuvataan usein seulonnan vaikutuksia suhteellisilla luvuilla, jotka kertovat esimerkiksi sen, montako prosenttia sairauskuolleisuus vähenee seulonnan ansiosta. (Black & Welch 1997.) Olisi kuitenkin oleellisen tärkeää tietää myös se, millainen on kyseisen tapahtuman, esimerkiksi sairauskuolleisuuden riskin lähtötaso, eli millaisesta määrästä vähentymä tapahtuu (Citrome 2010). Suhteelliset luvut ovat sinänsä laskennallisesti oikein, mutta ne voivat johtaa tulkinnessa harhaan, koska lähtötason riski ei ole tiedossa (Black & Welch 1997). Esimerkiksi jos kerrotaan rintasyöpäseulonnan laskevan rintasyöpäkuolleisuutta 20 %, ei se itsessään kerro mitään siitä, kuinka suuri on todellinen riski kuolla rintasyöpään ilman seulontaa tai sen kanssa.

4. Rintasyöpäseulonnan vaikutukset

4.1 Rintasyöpä sairautena

Rintasyöpä (*engl. breast carcinoma / breast cancer*) on maailmanlaajuisesti syövästä toiseksi yleisin syöpä, sitä yleisempi on ainoastaan keuhkasyöpä. Naisten syövästä rintasyöpä on yleisin, ja siihen on arvioitu vuonna 2018 sairastuneen yli 2 miljoonaa naista maailmassa. Maailmanlaajuisesti rintasyöpään on arvioitu kuolleen vuonna 2018 yli 600 000 naista. (Ferlay ym. 2018.) Rintasyöpä yleistyy vaihdevuosi-ikässä, ja keski-ikä sairauden toteamisen aikaan on hieman yli 60 vuotta (SEER tilastot, luettu 19.10.2019). Suomessa rintasyöpä on yleisin syöpä naisilla ja siihen sairastui vuonna 2018 lähes 5 000 naista (Ferlay ym. 2018). Suomessa rintasyöpään kuoli vuonna 2017 hieman yli 900 naista (Suomen Syöpärekisteri 2017). Suomen noin 5000 vuosittaisesta rintasyöpätapauksesta noin 40 % löytyy seulonnassa, ja 60 % sen ulkopuolella (Suomen syöpärekisteri 2018b). Seulonnalla on arvioitu Suomessa noin 50 naisen vuosittain välttävän rintasyöpäkuoleman (Sosiaali- ja terveysministeriö, verkkosivusto).

Rintasyöpä on siis yleisin naisten syövästä, elinaikanaan siihen sairastuu esimerkiksi USA:ssa noin joka kahdeksas nainen. Riski sairastua rintasyöpään on suurinta iäkkäämmissä ikäluokissa, esimerkiksi 40-vuotiaan naisen riski sairastua rintasyöpään seuraavan 10 vuoden sisällä on 1/68, 50-vuotiaan 1/43, 60-vuotiaan 1/29 ja 70-vuotiaan 1/25. (American Cancer Society 2017). Siis vaikka keski-ikä sairauden puhjetessa onkin vähän yli 60 vuotta, kuten edellä todettiin, riski sairastua kasvaa iän myötä. Vaikka rintasyöpä on naisten yleisin syöpä, siltikään suurin osa naisista ei siihen elinaikanaan sairastu, ja sairastuneistakin vain varsin pieni osa kuolee rintasyöpään. Vaikka rintasyöpä on tunnettu sairaus, on naisten tietoisuus sen yleisyydestä puutteellista. Euroopassa tehdyn kyselytutkimuksen mukaan naisten tietoisuus rintasyövän riskistä ja seulonnasta on yllättävän vähäistä – reilusti yli puolet naisista yliarvioi moninkertaisesti oman riskinsä sairastua rintasyöpään (Wegwarth ym. 2018).

Varsinaisen rintasyövän lisäksi erityisesti seulonnassa löytyy kuitenkin myös paljon intraduktuaalista karsinoomaa (DCIS), joka on paikallinen, usein hyvin pieni, kasvain. DCIS:ää on kuvattu rintasyövän esiasteeksi, mutta nykyään se nähdään enemmänkin markkerina kohonneesta rintasyöpäriskistä (Welch, Woloshin & Schwartz 2008). Jos DCIS olisi syövän esiaste, joka ilman hoitoa etenee rintasyöväksi, olisi tällöin rintasyövän ilmaantuvuuden pitänyt seulonnan seurauksena laskea, mutta näin ei ole tapahtunut

(Esserman, Shieh & Thompson 2009.) Welch ja kumppanit (2008) toteavat, että ennen seulontaa näitä kasvaimia ei juuri havaittu, koska ne eivät yleensä oirehdi eivätkä ole tunnusteltavissa. On olemassa yhteisymmärrys siitä, että DCIS ei läheskään aina etene varsinaiseksi rintasyöväksi, mutta siitä kuinka usein se etenisi rintasyöväksi, ei ole varmuutta. Welchin ja kumppaneiden arvion mukaan reilusti alle puolet etenisi rintasyöväksi. Vaikka DCIS poistettaisiin, voi rintasyöpä kehittyä myös muualle kuin paikkaan, josta kyseinen kasvain poistettiin, tai toiseen rintaan. (Welch ym. 2008.) DCIS on siis melkoinen ongelma, koska se ei ole syöpäkasvain, eikä myöskään syövän esiaste, vaan ainoastaan markkeri kohonneesta rintasyöpäriskistä. Rintasyövät ja DCIS:t tilastoidaan syöpätilastoissa erillisinä sairauksina. Ennen seulontoja niitä ei havaittu juuri lainkaan, mutta esimerkiksi Suomessa vuonna 2016 DCIS diagnosoitiin noin 600 naisella (Syöpärekisteri tautitilastot, viitattu 18.10.2019). Tässä tutkielmassa rintasyöpäkuolleisuudella tarkoitetaan siis kuolleisuutta nimenomaan rintasyöpään, eikä DCIS sisälly tähän samaan luokkaan, koska se ei ole rintasyöpä.

Rintasyöpä on monitekijäinen sairaus, jonka riskitekijöitä tunnetaan useita. Riskitekijöitä ovat ainakin: aikaisin alkaneet kuukautiset, myöhäinen ikä ensiraskauden aikaan, synnyttämättömyys, myöhäinen menopaussin alku, vähäinen tai kokonaan puuttuva imetys, ylipaino tai lihavuus menopaussin jälkeen ja keskimääräistä pidempi pituus. Näiden lisäksi tunnetaan monia elintapoihin liittyviä riskitekijöitä, kuten: vähäinen fyysinen aktiivisuus, runsas alkoholinkulutus, jotkut hormoniterapialääkkeet ja altistuminen ionisoivalle säteilylle. Myös tiheäkudoksiset rinnat ja suvussa esiintyneet rintasyövät ovat riskitekijöitä rintasyöväälle. Pieni osa rintasyöivistä on perinnöllisiä ja on myös tunnistettu geenimutaatiota, jotka nostavat rintasyöpäriskiä merkittävästi. (IARC 2014, s. 53–73.) Myös tupakointi on viime aikoina todettu alkoholinkäytöstä erillisenäkin rintasyövän riskitekijäksi – haitallista on erityisesti se, jos nainen tupakoi ennen ensimmäistä synnytystä (Gaudet ym. 2017). Kuten aiemmin todettiin, rintasyövän ei enää ajatella olevan yksi yksittäinen sairaus, vaan on tunnistettu useampia erilaisia rintasyöpätyyppejä. On havaittu eroja myös siinä, mitkä riskitekijät altistavat millekin rintasyöpätyypille (Tamini ym. 2011). Tulevaisuudessa maailmanlaajuisen rintasyövän tautikuorman odotetaan kasvavan, sillä länsimainen elämäntapa – jossa rintasyövän riskitekijöitä esiintyy enemmän – yleistyy maailmalla, esimerkiksi Aasiassa (Youlden, Cramb, Dunn, Muller, Pyke & Baade 2012).

4.2 Tutkimustulokset rintasyöpäseulonnan hyödyistä

Rintasyöpäseulontaa on tehty jo monen kymmenen vuoden ajan. Suomessa seulonnat aloitettiin vuonna 1987 ja koko maassa seulonta aloitettiin vuonna 1992. Suomessa seulontaan kutsutaan kahden vuoden välein 50–69-vuotiaat naiset. (Suomen syöpärekisteri 2018b.) Rintasyöpäseulonnessa oireettomalle naiselle tehdään mammografia mahdollisen rintasyövän varhaiseksi havaitsemiseksi (IARC 2014, 87-88; Plecha & Marshall 2016). Mammografiassa kuvataan kaksiulotteinen röntgenkuva rinnasta, ja tästä kuvasta etsitään merkkejä rintasyövästä, kuten tietyn muotoisia massoja, vääristymiä, mikrokalkkeutumia, tai epäsymmetriaa oikean ja vasemman rinnan välillä (IARC 2014, 113; Plecha & Marshall 2016). Jos kuvissa havaitaan poikkeamia, nainen saa jatkotutkimuskutsun, jossa sairaus joko suljetaan pois tai varmistetaan (Suomen syöpärekisteri 2018b).

Rintasyöpäseulonnan on tehty paljon tutkimuksia – pieni osa niistä on tehty ennen joukkoseulontojen aloittamista. Näiden tutkimustuloksien perusteella seulontojen hyödyt on katsottu osoitetuiksi, ja laajat seulonnat aloitettu monissa maissa. Seuraavaksi tarkastellaan, millaisia tutkimustuloksia rintasyöpäseulonnan vaikutuksista on saatu. Satunnaistettua vertailututkimusta pidetään luotettavimpana tutkimusasetelmana osoittamaan seulonnan vaikutukset – tutkimusasetelma antaa todennäköisimmin luotettavia tuloksia, koska se eliminoi myös sellaiset tulokset sekoittavat tekijät, jotka eivät ole tunnettuja (Grimes & Scultz 2002; Morrison 1985, 16). Vaikka saatu tutkimustulos olisikin sisäisesti validi, on ongelmana silti vielä se, ovatko tulokset yleistettävissä (Grimes & Scultz 2002; Black & Welch 1997).

Satunnaistetut vertailututkimukset

Mammografia seulonnasta on tehty monta suurempaa satunnaistettua vertailukoetta: New York ”HIP” (1963), Kanada ”CNBSS-1” (1980a) ja ”CNBSS-2” (1980b), Englanti ”UK Age” tutkimus (1991), Tukholma (1981), Malmö 1 (1976) ja Malmö 2 (1978), Ruotsi ”Two country” (1977) ja Göteborg (1982). (Gøtzsche & Jørgensen 2013; Nelson ym. 2016.) Näiden lisäksi on tehty myös ainakin Edinburghin vertailukoe, mutta se on yleisesti arvioitu luotettavuudeltaan huonoksi, sillä tutkimuksen satunnaistusprosessi on monilta osin epäonnistunut, eikä tämän tutkimuksen tuloksia ole otettu mukaan monissakaan katsauksissa tästä syystä (Nelson ym. 2016; Gøtzsche & Jørgensen 2013). Tässäkään sitä ei käsitellä enempää.

Kaksi ensimmäistä tutkimusta olivat New Yorkin ”HIP” tutkimus, joka alkoi vuonna 1963 (Shapiro 1977) ja Ruotsin ”Two-Country” tutkimus, joka alkoi vuonna 1977 (Tabar, Fagerberg, Duffy & Day 1989). Barratin (2015) mukaan nämä kaksi tutkimusta UK:n Forrest Reportin myötä sysäsivät rintasyöpäseulontaohjelmat liikkeelle ensin USA:ssa 1980-luvun puolivälissä, ja myöhemmin monissa muissakin maissa. Barrat toteaa, että seulontoja aloitettaessa uskottiin vahvasti hyötyjen ylittävän haitat, eikä haittojen määrää edes arvioitu ensimmäisissä rintasyöpäseulontaa koskevissa tutkimuksissa. New Yorkin tutkimus raportoi rintasyöpäkuolleisuuden vähentyneen noin 30 % ensimmäisen 10 vuoden aikana (Shapiro 1997), ja Ruotsin ”Two-Country” tutkimus 31 % ensimmäisten 9 vuoden aikana (Tabar ym. 1989).

New Yorkin tutkimukseen osallistuneet olivat tutkimuksen alkaessa 40–64-vuotiaita. Sekä hoitoryhmään että kontrolliryhmään osallistui noin 31 000 naista, joista hoitoryhmässä oleville tehtiin kliininen rintojen tutkimus ja mammografia, mutta kontrolliryhmässä oleville ei kohdistettu minkäänlaisia toimenpiteitä tai ohjausta. Tuloksena rintasyöpäkuolleisuus laski tilastollisesti merkitsevällä tasolla vain 50–59-vuotiaiden ikäryhmässä. (Shapiro 1977.) Myöhemmin raportoitiin ensimmäisen kymmenen vuoden aikana rintasyöpäkuolleisuuden vähentyneen noin 30 % (Shapiro 1997). Huomioitavaa on kuitenkin se, että suurempi osa rintasyöpätapauksista löytyi tutkimuksessa kliinisen tutkimuksen perusteella – vain osa rintasyövistä löytyi pelkästään mammografialla, mutta ei kliinisen tutkimuksen perusteella (Shapiro 1977). Itsessään mammografian merkitys jäi siis varsin epävarmaksi.

Tätä ja muitakin ensimmäisistä satunnaistetuista vertailututkimuksista on kritisoitu myös siitä, että kontrolliryhmä ei tiennyt olevansa mukana tutkimuksessa (esim. Autier & Boniol 2018). Tässä tutkimusasetelmassa vain seulottujen ryhmään kuuluvat tietävät osallistuvansa tutkimukseen, ja kontrolliryhmänä toimii joukko ihmisiä, joihin ei tutkimuksen aikana koskaan oteta yhteyttä – heille ei siis anneta esimerkiksi tietoa rintasyövän oireista tai siitä, milloin tulisi hakeutua tutkimuksiin (Autier & Boniol 2018). Rintasyöpätietoisuus itsessään voi vaikuttaa rintasyöpäkuolleisuutta laskevasti (Rostgaard, Væth, Rootzén & Lynge 2010; Kalager, Adami, Bretthauer & Tamimi 2012), joten tämä tutkimusasetelma näyttäytyy ongelmallisena. Autier & Boniol (2018) toteavatkin, että tässä tutkimusasetelmassa on vaikea erottaa, kuinka paljon vaikutusta varsinaisella seulonnalla erillisenä toimenpiteenä on rintasyöpäkuolleisuuteen.

Ongelmaksi tämä tutkimusasetelma ei muodostune kuitenkaan pelkästään rintasyöpätietoisuuden suhteen. New Yorkin tutkimuksessa vain osa rintasyövistä löytyi

pelkästään mammografian perusteella, ja näiden syöpien tapauskuolleisuus todettiin matalammaksi, kuin esimerkiksi sekä kliinisissä tutkimuksissa että mammografiassa havaituissa tapauksissa (Shapiro 1977). Tämän perusteella voisi nähdä paljon epävarmuutta sen suhteen, kuinka paljon vaikutusta varsinaisella mammografialla toimenpiteenä oli yksistään. Autier & Boniol (2018) toteavat tämänkaltaisen tutkimusasetelman ongelmana olevan mahdollisesti myös sen, että interventoryhmälle annettu hoito tai hoitoon pääsy voi poiketa kontrolliryhmän hoidosta. Tämän tutkimuksen osalta avoimeksi jää siis monia kysymyksiä tulosten luotettavuudesta ja merkittävydestä – tutkija itsekin toteaa johtopäätöksissä, ettei rintasyöpäseulonnan hyötyjä pystytty tässä tutkimuksessa luotettavasti osoittamaan (Shapiro 1977).

Gøtzsche ja kumppanit (2011) kritisoivat Ruotsin ”Two-Country” tutkimusta, joka raportoi seulonnan laskeneen rintasyöpäkuolleisuutta jopa 31 %. Gøtzschen ja kumppaneiden mukaan havaitut erot syöpäkasvainten koossa hoitoryhmän ja kontrolliryhmän välillä olivat niin pieniä, ettei ole mahdollista, että rintasyöpäkuolleisuus olisi laskenut yli 30 %. He arvelevat joko syöpäkasvainten koon määrittelyssä tai kuolinsyiden arvioinnissa, tai molemmissa, olleen epäluotettavuutta. Gøtzschen ja kumppaneiden karkea arvio todellisesta rintasyöpäkuolleisuuden vähentymisestä on korkeintaan noin 12 %. (Gøtzsche ym. 2011.) Sekä New Yorkin tutkimus että Ruotsin tutkimus ovat siis saaneet osakseen kritiikkiä toteutuksestaan. Luultavasti nämä tutkimukset ovat yliarvioineet mammografian vaikutuksia rintasyöpäkuolleisuuteen, mutta näiden kahden tutkimuksen perusteella mammografiaseulonnat on kuitenkin päätetty aloittaa.

Luotettavimmiksi arvioiduissa satunnaistetuissa vertailututkimuksissa rintasyöpäseulonnan ei ole havaittu vähentävän rintasyöpäkuolleisuutta. Kanadan molemmat tutkimukset on arvioitu sisäiseltä validiteetiltaan hyväksi (Gøtzsche & Jørgensen 2013). Kanadan tutkimuksissa kontrolliryhmä ei jäänyt ilman huomiota, sillä kontrolliryhmässä olleet kutsuttiin tutkimuksen aluksi kliniseen tutkimukseen, ja heille annettiin myös tietoa rintasyövästä sekä ohjeet rintojen tunnusteluun (Miller, To, Baines & Wall 2000; Miller, To, Baines & Wall 2002). Kanadan ”CNBBS-1” tutkimuksessa ei keskimäärin 13 vuoden seurannan jälkeen havaittu seulonnan vähentäneen rintasyöpäkuolleisuutta, riskisuhteen ollessa 1,06 (95% lv 0,80 - 1,40). Tähän tutkimukseen osallistui yli 50 000 naista, jotka olivat tutkimuksen alkaessa 40–49-vuotiaita. (Miller ym. 2002). Myöskään Kanadan ”CNBBS-2” tutkimuksessa ei 13 vuoden seurannassa havaittu seulonnan vähentävän rintasyöpäkuolleisuutta, riskisuhde oli 1,02 (95% lv 0,78 - 1,33). Tässä tutkimuksessa

tutkimukseen osallistui lähes 40 000 naista, jotka olivat tutkimuksen alkaessa 50–59-vuotiaita. (Miller ym. 2000.)

Ruotsissa Malmössä vuonna 1976 aloitetussa tutkimuksessa, johon osallistui yli 42 000 naista, ei myöskään havaittu seulonnan laskevan rintasyöpäkuolleisuutta 9 vuoden seurannan aikana, riskisuhteen ollessa 0,96 (95% lv 0,68 - 1,35). Kyseisessä tutkimuksessa alle 55-vuotiailla rintasyöpäkuolleisuus oli jopa suurempaa seulottujen ryhmässä, riskisuhde oli 1,29 (95% lv 0,74 - 2,25), mutta pienempää yli 55-vuotiailla riskisuhteen ollessa 0,79 (95% lv 0,51 - 1,24), joskin erot eivät ole tilastollisesti merkitseviä. (Andersson ym. 1988.) Myöskään Englannin ”UK Age” tutkimuksessa, jossa seulontaan kutsuttiin 40-vuotiaita naisia, ei havaittu tilastollisesti merkitsevää laskua rintasyöpäkuolleisuudessa seulonnan ansiosta, riskisuhteen ollessa yli 10 vuoden keskimääräisen seulonnan jälkeen 0,83 (95% lv 0,66 - 1,04) (Moss ym. 2006). Luotettavimmiksi arvioidut tutkimukset eivät siis ole osoittaneet rintasyöpäseulonnan laskevan rintasyöpäkuolleisuutta.

Saquibin ja kumppaneiden (2015) systemaattisessa katsauksessa, jossa huomioitiin kaikkien rintasyöpäseulonnan tehtyjen satunnaistettujen vertailututkimusten tulokset, todettiin että näistä vain kahdessa oli havaittu rintasyöpäseulonnan laskevan rintasyöpäkuolleisuutta tilastollisesti merkitsevällä tasolla. Nämä tutkimukset olivat Ruotsin ”Two-Country” tutkimus ja Göteborgin tutkimus. (Saquib ym. 2015.) On siis aiheellista kyseenalaistaa, kuinka luotettavasti seulonnan rintasyöpäkuolleisuutta laskeva vaikutus on voitu satunnaistetuissa vertailututkimuksissa osoittaa.

Meta-analyysien tuloksia

Rintasyöpäseulonnan tutkimustuloksista on tehty myös monia meta-analyyseja, jotka perustuvat pitkälti aiemmin kerrottuihin satunnaistettuihin vertailututkimuksiin. Koska yksittäiset luotettavimmiksi arvioidut satunnaistetut vertailututkimukset eivät löytäneet tilastollisesti merkitsevää rintasyöpäkuolleisuuden vähentymistä, on tarpeen tarkastella löytyykö tämä vaikutus meta-analyysissa. Gøtzsche & Jørgensenin (2013) kattavassa Cochrane meta-analyysissa arvioitiin satunnaistetut vertailututkimukset luotettavuuden mukaan kahteen ryhmään. Luotettavimmiksi arvioidut satunnaistetut vertailututkimukset olivat: Malmö 1, Kanada ”CNBBS-1” ja ”CNBBS-2”, sekä Englanti ”UK Age” tutkimus. Loput tutkimukset arvioitiin kohtalaiseksi luotettavuudeltaan. Taulukossa 1. on esitetty tämän meta-analyysin perusteella saadut tulokset seulonnan vaikutuksesta

rintasyöpäkuolleisuuden riskiin. Luotettavimmiksi arvioidut tutkimukset tuottivat riskisuhteen seulonnan vaikutuksesta rintasyöpäkuolleisuuteen 13 vuoden seurannan jälkeen 0,90 (95% lv 0,79 - 1,02), eli näin ollen myöskään meta-analyysi näiden tutkimusten tuloksista ei osoittanut rintasyöpäkuolleisuuden vähentyvän tilastollisesti merkitsevällä tasolla. Kun kaikki tutkimukset yhdistettiin, saatiin tilastollisesti merkitsevä ero rintasyöpäkuolleisuudessa, mutta tätä ei voi pitää yhtä luotettavana kuin luotettavimmiksi arvioitujen tutkimusten tulosta. (Gøtzsche & Jørgensen 2013.)

Taulukko 1. Rintasyöpäkuolleisuus 13v seurannan jälkeen
(tulokset: Gøtzsche & Jørgensen 2013)

Tutkimukset	Rintasyöpäkuolleisuus Riskisuhde (95 % lv)
Malmö 1, Kanada 1 & 2, UK *	0,90 (0,79-1,02)
Göteborg, Two country, NY, Tukholma	0,75 (0,67-0,83)
Yhteensä	0,81 (0,74-0,87)

* Luotettavimmat tutkimukset

Taulukko 2. Rintasyöpäkuolleisuus, alle 50v
(tulokset: Gøtzsche & Jørgensen 2013)

Tutkimukset	Rintasyöpäkuolleisuus Riskisuhde (95 % lv)
Malmö 1, Kanada 1, UK *	0,87 (0,73-1,03)
Göteborg, Two country, NY, Tukholma	0,80 (0,64-0,98)
Yhteensä	0,84 (0,73-0,96)

* Luotettavimmat tutkimukset

Taulukko 3. Rintasyöpäkuolleisuus, yli 50v
(tulokset: Gøtzsche & Jørgensen 2013)

Tutkimukset	Rintasyöpäkuolleisuus Riskisuhde (95 % lv)
Kanada 2, Malmö 1 *	0,94 (0,77-1,15)
Göteborg, Two country, NY, Tukholma	0,70 (0,62-0,80)
Yhteensä	0,77 (0,68-0,86)

* Luotettavimmat tutkimukset

Tässä meta-analyysissä tuloksia tarkasteltiin myös ikäryhmittäin alle 50-vuotiaiden ja yli 50-vuotiaiden osalta. Taulukossa 2. on tulokset nuoremman ikäluokan osalta, ja taulukossa 3. vanhemman ikäluokan osalta. Näissäkään luotettavimmaksi arvioidut tutkimukset eivät löydä tilastollisesti merkitseviä eroja rintasyöpäkuolleisuudessa, mutta kun tuloksiin lisätään myös kohtalaisiksi arvioidut tutkimukset, ovat erot tilastollisesti merkitseviä. Tämän meta-analyysin vahvuutena on se, että se on tarkasti arvioinut kunkin satunnaistetun vertailututkimuksen luotettavuuden ja arvioinut tulokset erikseen luotettavimmiksi arvioitujen ja vähemmän luotettavaksi arvioitujen tutkimusten osalta. Näin nähdään selkeästi se, kuinka yhdistetyissä tuloksissa näkyy rintasyöpäkuolleisuuden vähentyminen, jos mukaan otetaan myös sellaiset tutkimukset, jotka katsotaan vähemmän luotettaviksi – tietysti vaikutus voisi olla toiseenkin suuntaan.

Tämän meta-analyysin perusteella tutkijat arvioivat näissä satunnaistetuissa vertailututkimuksissa seulonnan laskevan rintasyöpäkuolleisuutta korkeintaan hyvin maltillisesti. He arvioivat, että jos 2000 naista seulotaan 10 vuoden ajan, heistä yksi välttää seulonnan ansiosta rintasyöpäkuoleman. Tutkijat nostavat kuitenkin esiin, että satunnaistettujen vertailututkimusten tulokset eivät todennäköisesti ole päteviä enää tänä päivänä. (Gøtzsche & Jørgensen 2013.) Absoluuttisin vaikutuksin arvioituna seulonta laski tutkimuksissa rintasyöpäkuolleisuutta varsin vähän, eikä tätäkään pientä vaikutusta voi suoraan yleistää nykypäivän tilanteeseen. Tämän Cochrane meta-analyysin perusteella rintasyöpäseulonnan positiiviset vaikutukset rintasyöpäkuolleisuuden laskuun näyttävät olemattomilta.

Nelsonin ja kumppaneiden (2016) meta-analyysissä on niin ikään käsitelty satunnaistettujen vertailututkimusten tuloksia, mutta tuloksissa ei ole erotettu sitä kuinka luotettavaksi tutkimukset on arvioitu, mukaan on otettu kaikki vähintään kohtuullisiksi arvioidut tutkimukset. Luotettavuutta on siis arvioitu, mutta ainoastaan Edinburghin tutkimus on jätetty analyysistä pois. Alkuperäiset tutkimukset ovat samoja, kuin Gøtzsche & Jørgensenin meta-analyysissä. Tulokset on arvioitu kyseisistä tutkimuksista saatavilla olleiden mahdollisimman pitkien seuranta-aikojen mukaan, ja tuloksiin on laskettu myös absoluuttisten vaikutusten määrä. Tulokset on esitetty taulukossa 4. Tuloksien mukaan siis rintasyöpäkuolleisuus laskee seulonnan ansiosta ainakin 50–69-vuotiaiden ikäryhmässä tilastollisesti merkitsevällä tasolla. Absoluuttisesti tarkastellen nämä vaikutukset ovat kuitenkin maltillisia, jos 10 000 naista seulotaan 10 vuoden ajan, heistä 12,5 välttäisi tämän tuloksen mukaan rintasyöpäkuoleman. (Nelson ym. 2016.)

Taulukko 4. Rintasyöpäkuolleisuus (tulokset: Nelson ym. 2016)

Ikäryhmä	Vältetyt rintasyöpäkuolemat 10 vuoden seulonnan aikana n / 10 000 naista	Rintasyöpäkuolleisuus Riskisuhde (95 % lv)
39-49 vuotta	4/10 000	0,88 (0,73-1,003)
50-59 vuotta	8/10 000	0,86 (0,68-0,97)
60-69 vuotta	21/10 000	0,67 (0,54-0,83)
70-74 vuotta *	13/10 000	0,80 (0,51-1,28)
Yhteensä 50-69 v	12,5/10 000	0,78 (0,68-0,90)
* vain 3 tutkimusta		

Johtopäätöksenä Nelson ja kumppanit (2016) toteavat, että rintasyöpäseulonta vähentää rintasyöpäkuolleisuutta, mutta vain vähäisesti. He tiedostavat yleistettävyyden olevan mahdollisesti ongelma, sillä tutkimukset on tehty aikana, jolloin hoidot ja tekniikat olivat erilaisia. Tämän meta-analyysin vahvuutena oli ainakin se, että tulokset oli esitetty informatiivisesti myös absoluuttisten vaikutusten osalta. Huomioitavaa on kuitenkin se, että tulosten luotettavuutta voidaan kritisoida, koska mukana arvioissa on luotettavuudeltaan eri tasoiksi arvioituja tutkimuksia.

Kokonaiskuolleisuus

Rintasyöpäkuolleisuus on yleisin vaikutuksen mittari, jota satunnaistetuissa vertailututkimuksissa on käytetty. Rintasyöpäkuolleisuus voi kuitenkin olla huono mittari seulonnan vaikutusten arvioimiseksi, koska mitattuun sairauskohtaiseen kuolleisuuteen vaikuttaa se, kuinka todenmukaisesti kuolinsyyt tunnistetaan ja raportoidaan (Gøtzsche & Nielsen 2011; Penston 2011). Penston (2011) toteaaakin kokonaiskuolleisuuden olevan luotettavampi mittari, koska se on riippuvainen vain ja ainoastaan kokonaisuudessaan tietyn ajan sisällä kuolleiden määrästä. Sairauskohtainen kuolleisuus mittarina voi olla huono senkin vuoksi, että se ei ota huomioon mahdollisuutta siihen, että seulonta itsessään voi aiheuttaa lisääntyntä kuolleisuutta muihin syihin kuin rintasyöpään (Penston 2011; Black & Welch 1997; Gøtzsche & Jørgensen 2013).

Steele & Brewster (2011) esittävät vastakkaisen näkemyksen sopivista mittareista todeten, että kokonaiskuolleisuus ei sovi seulonnan vaikutusten mittaamiseen, koska seulonnan tarkoituksaan ei ole laskea kokonaiskuolleisuutta, vaan ainoastaan sairauskohtaista kuolleisuutta. Lisäksi jotta tutkimus voisi löytää eroja kokonaiskuolleisuudessa, olisi tutkittavan joukon oltava todella suuri. (Steele & Brewster 2011.) Penston (2011) vastaa

esitettyyn kritiikkiin todeten, ettei ole viitteitä siitä, että isokaan tutkimus voisi löytää eroja kokonaiskuolleisuudessa, koska seulonnoista tehdyt lukuisat suuret tutkimukset ovat osoittaneet, ettei seulonnalle ole vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen. Gøtzsche & Jørgensen (2013) meta-analyysi antaa kolmen luotettavimman tutkimuksen osalta riskisuhteeksi 13 vuoden seurannan jälkeen 0,99 (95% lv 0,95 - 1,03), eli seulonta ei vaikuta kokonaiskuolleisuuteen tilastollisesti merkitsevästi edes, vaikka usean luotettavaksi arvioidun tutkimusten tulokset yhdistetään. Nelsonin ja kumppaneiden (2016) katsauksessa ei myöskään todettu kokonaiskuolleisuuden laskevan, riskisuhteen ollessa 0,99 (95% 0,94 - 1,002).

Rintasyöpähoidot

Gøtzschen & Jørgensenin (2013) meta-analyysissä rintojen poistoleikkausten (mastektomia) ja osittaisten rinnanpoistoleikkausten (lumpektomia) määrä oli suurempi seulottujen ryhmässä. Seulonta siis lisäsi näiden leikkausten riskiä, riskisuhteen ollessa 1,31 (95% lv 1,22 - 1,42) luotettavimmiksi arvioiduissa tutkimuksissa, ja 1,42 (95% lv 1,26 - 1,61) muissa tutkimuksissa. Pelkästään mastektomioiden kohdallakin seulonta lisäsi kyseisen leikkauksen riskiä, riskisuhteen ollessa 1,20 (95% lv 1,08 - 1,32) luotettavimmissa tutkimuksissa, ja 1,21 (95% lv 1,06 - 1,38) muissa tutkimuksissa. Myös sädehoito oli yleisempää seulottujen ryhmässä. Seulonta siis lisäsi rinnanpistoleikkauksen ja sädehoidon riskiä. Kyseinen lisäys hoidoissa olisi Gøtzschen & Jørgensenin mukaan ollut ymmärrettävää tutkimuksen alussa, jolloin ensimmäiset seulontakerrat tehtiin, koska tällöin on odotettavaa havaita runsaasti hoitoihin johtavia löydöksiä. Seulonta kuitenkin lisäsi hoitojen riskiä pidemmässäkin seurannassa. (Gøtzsche & Jørgensen 2013.) Hoitojen lisääntynyt määrä seulottujen ryhmässä kuvastanee nimenomaan ylidiagnooseja ja niistä johtuvaa ylimääräistä hoitotaakkaa.

4.3 Tulosten yleistettävyyys

Rintasyöpäseulonnan tehtyjen satunnaistettujen vertailututkimusten luotettavuutta on kritisoitu, vain muutama tutkimuksista on arvioitu riittävän luotettavaksi ja muissa on havaittu vakavia metodologisia ongelmia (Gøtzsche & Olsen 2000; Gøtzsche & Jørgensen 2013). Myös Autier & Boniol (2018) kritisoivat satunnaistettujen vertailukokeiden tuloksia todeten, että nämä tutkimukset ovat yliarvioineet seulonnan vaikutuksia rintasyöpäkuolleisuuteen. He näkevät tutkimusten nimenomaan yliarvioineen kuolleisuusvaikutuksia, koska todellisuudessa mitattuna edenneiden rintasyöpien määrä ei ole seulotuissa väestöissä laskenut. Myöskään sellaisten maiden ja alueiden välillä, joissa

on suuria eroavaisuuksia seulontojen käyttöönoton ajankohdassa ja niihin osallistumisessa, ei ole havaittu eroja rintasyöpäkuolleisuudessa. (Autier & Boniol 2018.) Kriitikkiä on saanut osakseen myös se, että rintasyöpäseulonnan vaikutuksia arvioitaessa käytetään aina samoja jo vuosikymmeniä sitten toteutettuja satunnaistettujen vertailututkimusten tuloksia (Biller-Andorno & Jüni 2014).

Tutkimusasetelmaan liittyvien ongelmien lisäksi on nostettu esiin yleistettävyyden ongelma. Vaikka rintasyövän hyötyjä on arvioitu satunnaistetuissa vertailututkimuksissa, se ei kuitenkaan tarkoita sitä, että mahdolliset hyödyt realisoituisivat, kun seulonta implementoidaan todellisiin olosuhteisiin (Kalager, Zelen, Langmark & Adami 2010). Ei ole selvää myöskään voiko vanhojen tutkimusten tuloksia yleistää nykypäivään, sillä rintasyövän taudinkuvan tuntemus ja mahdollisuus hoitaa sitä, ovat kehittyneet merkittävästi. Leikkaus eli rintojenpoisto on ollut käytössä rintasyövän hoidossa jo vuosisatojen ajan, mutta tämän lisäksi muut rintasyövän hoidot ovat kehittyneet dramaattisesti viimeisten vuosikymmenien aikana (IARC 2014, 79-81). Erityisesti 1990-luvun lopulla ja 2000-luvun alkupuolella rintasyövän hoidossa on tapahtunut merkittävää edistystä, eikä leikkaus ole enää ainoa keino hoitaa rintasyöpää (IARC 2014, 74). Leikkausten lisäksi rintasyöpää hoidetaan liitännäishoidoilla, kuten kemoterapialla ja hormonitoimintaa estävällä hoidolla (Chew 2001). Viimeisempänä kehityksenä on ollut uusien kohdennettujen syöpähoitojen löytyminen erilaisille rintasyöpätyypeille (IARC 2014, 79-81; Espié 2014). Erityisesti ensimmäisten satunnaistettujen vertailututkimusten aikaan rintasyöpähoidot olivat tähän päivään verrattuna siis vielä hyvin kehittymättömiä.

Vaikka mammografialla olisikin varhaisten satunnaistettujen vertailututkimusten aikaan ollut vaikutusta rintasyöpäkuolleisuuteen, tämän vaikutuksen on epäilty pienentyneen rintasyöpähoitojen parannuttua merkittävästi (Welch ym. 2016). Welchin ja kumppaneiden (2016) tutkimuksessa arvioitiin kahden kolmasosan todellisuudessa havaitusta rintasyöpäkuolleisuuden vähentymästä johtuvan parantuneiden hoitojen vaikutuksista, ja korkeintaan yhden kolmasosan voivan selittyä seulonnan vaikutuksilla. Myös Berryn ja kumppaneiden (2005) tutkimuksessa arvioitiin, kuinka suuri osuus havaitusta rintasyöpäkuolleisuuden laskusta johtuu seulonnasta, ja paljonko puolestaan parantuneesta hoidosta. Tässä tutkimuksessa arvioitiin hoidon vaikutuksen olevan keskimäärin noin 50% havaitusta kuolleisuuden laskusta. On siis arvioitu kehittyneiden hoitojen selittävän noin puolet tai kaksi kolmannesta tosielämässä havaitusta rintasyöpäkuolleisuuden laskusta. Autier, Boniol, Koechlin, Pizot & Boniol (2017) arvioivat

tutkimuksessaan rintasyöpäkuolleisuuden Alankomaissa laskeneen 23 vuoden rintasyöpäseulonnan aloittamisen jälkeen vain 0–5 %. Tutkijat arvelevat nimenomaan kehittyneiden hoitojen vaikuttaneen alentuneeseen rintasyöpäkuolleisuuteen, eivätkä he näe seulonnalla olleen tässä merkittävää osuutta. Autier & Boniol (2018) muistuttavat, että yhä kehittyneet hoidot heikentävät hyötyjen ja haittojen suhdetta – seulonnalla saavutettavissa olevien hyötyjen määrä pienenee ja vastaavasti suhteellisesti haittojen osuus kasvaa suuremmaksi.

Tuloksia ei-kokeellisista tutkimuksista

Rintasyöpäseulonnan vaikutuksia on arvioitu myös ei-kokeellisin tutkimuksin, joissa on esimerkiksi vertailtu rintasyöpäkuolleisuutta ominaisuuksiltaan mahdollisimman samanlaisten alueiden tai maiden välillä, jotka eroavat toisistaan sen suhteen onko niissä käytössä kattava rintasyöpäseulontaohjelma vai ei. Näitä arviointimetoja on kuvattu tarkoituksenmukaiseksi keinoksi arvioida seulontaohjelman vaikutuksia (esim. IARC 2002; 129–134, 176–176). Mikäli seulontaohjelma olisi vaikuttava, tulisi väestötasolla mitatun rintasyöpäkuolleisuuden kääntyä laskuun, kun seulontaohjelma on ollut käytössä riittävän pitkään (IARC 2002, 26–27). Ennen rintasyöpäkuolleisuuden laskua tulisi havaita edenneiden rintasyöpätapausten määrän lasku (IARC 2002, 126–127, 175–176; Autier & Boniol 2018.) Näin ollen mikäli seulonta on vaikuttavaa, rintasyöpäkuolleisuuden laskun pitäisi olla sopivassa suhteessa vähentyneiden edenneiden rintasyöpien määrän kanssa (Autier & Boniol 2018; Welch ym. 2016). Edenneiden rintasyöpien määrän vaihteluun ei vaikuta esimerkiksi rintasyöpän hoitojen kehittyminen, joten se on luotettavampi mittari kuin rintasyöpäkuolleisuus yksinään, koska jälkimmäiseen vaikuttaa suuresti myös esimerkiksi hoidoissa tapahtuneet muutokset (Autier & Boniol 2018).

Norjassa tehdyssä tutkimuksessa mammografiaseulonnan aloittamisen jälkeen pienten syöpien määrä kasvoi merkittävästi, mutta edenneiden syöpien määrässä ei kuitenkaan havaittu muutoksia (Lousdal, Kristiansen, Møller & Støvring 2016). Myöskään Autierin ja kumppaneiden (2017) tutkimuksessa edenneiden syöpien määrä ei vähentynyt, vaikka rintasyöpäkuolleisuus tippuikin. Myöskään Harding, Burmistrov, Welch, Abebe & Wilson (2015) eivät tutkimuksessaan havainneet edenneiden syöpäkasvainten vähentyneen seulonnan ansiosta USA:ssa, eikä rintasyöpäkuolleisuus myöskään pienentynyt. Saman suuntaiseen tulokseen päätyivät myös Jørgensen ja kumppanit (2017) tutkimuksessaan, jossa Tanskassa ei havaittu edenneiden rintasyöpien määrän vähentyneen seulontojen vaikutuksesta. Welch ja kumppanit (2016) muistuttavat, että vaikka seulonnan jälkeen

suurien kasvainten osuus kaikista rintasyövistä on pienentynyt, tämä johtui pääasiassa siitä, että seulonnalla havaitaan niin paljon ylimääräisiä pieniä syöpiä, joita ei ennen seulontoja löydetty. Näin ollen osuutena tarkastellen pienten ja suurten kasvainten jakauma on kyllä muuttunut, mutta absoluuttista muutosta ei silti ole tapahtunut lainkaan tai juuri lainkaan. (Welch ym. 2016.) Seulonnan ei siis ole ainakaan näissä tutkimuksissa havaittu laskevan edenneiden rintasyöpätapausten määrää, näin ollen vaikuttaisi mahdottomalta havaita myöskään rintasyöpäkuolleisuuden laskeneen – ainakaan seulonnan ansiosta.

Jørgensenin, Zahlin & Gøtzschen (2010) tutkimuksessa tarkasteltiin rintasyöpäkuolleisuuden muutoksia Tanskassa, jossa rintasyöpäseulonnat otettiin käyttöön vain kahdella alueella 1990-luvulla. Näiden alueiden rintasyöpäkuolleisuutta verrattiin muuhun Tanskaan, jossa seulonnat eivät olleet käytössä. Tutkimuksessa havaittiin rintasyöpäkuolleisuuden hieman yllättäen laskeneen enemmän alueilla, joissa rintasyöpäseulontaa ei ollut käytössä. Alueilla joissa seulonta oli käytössä, rintasyöpäkuolleisuus laski vuosittain noin 1 %. Sen sijaan alueilla joissa seulonta ei ollut käytössä, rintasyöpäkuolleisuus laski vuosittain noin 2 %, eli jopa hieman enemmän. Rintasyöpäkuolleisuus laski myös enemmän ikäryhmissä, joihin seulonta ei ulottunut. Löydösten perusteella voitiin päätellä, että jotkin muut syyt – kuten rintasyövän riskitekijöiden vähentyminen tai parantuneet hoidot – olivat tosiasiasa laskeneiden rintasyöpäkuolemien taustalla, eikä seulonnalla ollut tässä merkittävää roolia. (Jørgensen ym. 2010.) Myöskään Mukhtarin, Yatesin & Goldarcen (2013) tutkimuksessa Englannissa ei havaittu, että rintasyöpäkuolleisuus olisi laskenut enemmän sen ikäisillä naisilla, jotka olivat osallistuneet seulontaan. Tutkimuksessa rintasyöpäkuolleisuus laski eniten nuoremmilla naisilla, jotka eivät kuuluneet seulonnan kohderyhmään. Rintasyöpäkuolleisuuden onkin nähty yleisesti laskevan, mutta tästä ei voi tehdä johtopäätöstä siitä, että rintasyöpäkuolleisuus laskisi seulonnan ansiosta.

Vertailua on tehty myös eri maiden välillä, sillä sairauskuolleisuudessa pitäisi näkyä eroja alueiden ja maiden välillä sen mukaan, onko niissä käytössä seulontaohjelma – sairauskuolleisuuden pitäisi siis laskea enemmän alueilla tai maissa, joissa seulonta on yleistä (IARC 2002, 129–134). Autierin, Boniolin, Gavinin & Vattenin (2011) tutkimuksessa tarkasteltiin muutoksia rintasyöpäkuolleisuudessa sellaisten Euroopan maiden välillä, joissa seulonnat otettiin käyttöön eri aikoina (noin 10 – 15 vuotta aikavälillä), ja jotka muilta ominaisuuksiltaan – kuten terveystalvujärjestelmältään ja rintasyövän riskitekijöiltä –

muistuttivat mahdollisimman paljon toisiaan. Tutkimuksessa todettiin, että rintasyöpäkuolleisuudessa maiden välillä ei juurikaan ollut eroja – rintasyöpäkuolleisuus yleisesti ottaen laski riippumatta siitä, milloin maassa oli aloitettu laajat rintasyöpäseulonnat. Rintasyöpäseulonnalla ei vaikuttanut olevan suoraa vaikutusta laskeneisiin rintasyöpäkuolemiin. (Autier ym. 2011.)

Näiden tutkimusten mukaan siis eri maiden ja alueiden välillä ei ole löydetty eroa rintasyöpäkuolleisuudessa, vaikka maissa seulonnan toteuttaminen on vaihdellut suuresti. Myöskään ei näytä siltä, että rintasyöpäkuolleisuus olisi laskenut sen ikäisillä naisilla, jotka ovat osallistuneet seulontaa, vaan ennemminkin ikäryhmissä, joita ei todennäköisesti ole seulottu. Esserman ja kumppanit (2009) näkevätkin vuosikymmenien seulonnan tulokset huolestuttavina: syöpiä löydetään enemmän, yhä useampia potilaita hoidetaan, mutta edenneiden aggressiivisten syöpien määrä ei ole merkittävästi vähentynyt. Esitetty huoli vaikuttaa aiheelliselta, rintasyöpäseulonnalla ei ole saavutettu toivottuja hyötyjä.

5. Rintasyöpäseulonnan haitat

5.1 Yleisimmät haitat ja niiden seuraukset

On siis mahdollista, että rintasyöpäseulonnasta ei ole ainakaan kovin suurta hyötyä – ainakaan se ei vaikuttaisi täyttäneen sille asetettuja odotuksia. Mahdollisten hyötyjen lisäksi on erityisen tärkeää tarkastella millaisia haittoja seulonta aiheuttaa. Erityisen tärkeää haittojen arviointi on myös siksi, että tavalliset ihmiset eivät useinkaan osaa ottaa huomioon, että seulonnalla on aina haittoja. Eräässä tutkimuksessa nimittäin yli 70 % naisista ei tiennyt, että seulonnalla on haittoja (Wegwarth ym. 2018). Rintasyöpäseulonnan ongelmat ja haitat vaihtelevat vakavuudeltaan suuresti, osa on lyhytkestoisia, mutta toiset vakavampia ja pahimmillaan jopa kuolemaan johtavia. Seulonnasta täytyy olla enemmän hyötyjä kuin haittoja, jotta sitä voidaan pitää hyväksyttävänä (Morrison 1985, 6; IARC 2014, 88). Siispä mitä pienemmät hyödyt, sen pienempiä on myös haittojen oltava.

5.1.1 Väärä positiivinen tulos

Väärät positiiviset tulokset ovat seulotuilla yleisiä, sillä Hubbardin ja kumppaneiden (2011) tutkimuksessa arvioitiin, että jos joka toinen vuosi tehtävä seulonta aloitetaan 40-vuotiaana, on todennäköisyys saada ainakin yksi jatkotutkimuskutsu seulonnan aikana noin 40 %. Tässä tutkimuksessa todennäköisyys ei eronnut huomattavasti, vaikka seulonta aloitettaisiin vasta 50-vuotiaana. Norjassa tehdyssä tutkimuksessa väärän positiivisen kumulatiivinen riski puolestaan arvioitiin pienemmäksi, sillä todennäköisyys oli noin 20 % jos seulonta aloitetaan 50-vuotiaana seulontavälin ollessa kaksi vuotta, ja seulonnan keston kaksi vuosikymmentä (Hofvind, Thoresen & Tretli 2004). Tästäkin huolimatta siis joka viides nainen saisi vähintään yhden väärän positiivisen tuloksen. Norjan tutkimus on todennäköisesti lähempänä totuutta myös suomalaisessa seulonnassa, sillä yhden seulontakerran väärän positiivisen riski on Suomessa samanlainen kuin Norjan tutkimuksessa, Suomessa se on noin 3 % (Suomen syöpärekisteri 2018b) ja Norjan tutkimuksessa 2–3,5 % riippuen siitä monesko seulontakerta oli kyseessä (Hofvind ym. 2004).

Väärä positiivinen tulos aiheuttaa erityisesti psyykkisiä haittavaikutuksia. Tostesonin ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa väärän positiivisen tuloksen saaneet naiset kokivat ahdistuneisuutta, jonka vaikutus jäi kuitenkin lyhytaikaiseksi. Brettin, Austokerin & Ongin (1998) tutkimuksessa sen sijaan havaittiin negatiivisten psykologisten seurausten olevan

pitkäkestoisia, sillä vaikutukset olivat nähtävissä jopa vielä kolmen vuoden kuluttua seulonnasta. Brewerin, Salzin & Lillien (2007) systemaattisessa katsauksessa, jossa tarkasteltiin useiden tutkimusten tuloksia, todettiin väärän positiivisen tuloksen saaneiden naisten olevan jonkin verran ahdistuneempia kuin normaalin tuloksen saaneet naiset, mutta erityisesti väärän positiivisen tuloksen saaneet naiset olivat enemmän huolissaan omasta rintasyöpään sairastumisestaan.

Bondin, Garsiden & Hyden (2015) tutkimuksessa selvitettiin väärän positiivisen tuloksen saaneiden naisten kokemuksia ja sitä, millaisia psykologisia vaikutuksia väärällä positiivisella tuloksella on ollut naisten elämässä ja kuinka pitkään vaikutukset ovat jatkuneet. Jatkotutkimuskutsu oli aiheuttanut naisille voimakasta pelkoa: seulontaan oli menty kokien itsensä terveeksi, ja jatkotutkimuskutsun saatuaan naiset joutuivat yllättäen pelkäämään pahinta – kuolemaa. Myös jatkotutkimustulosten odottelu oli naisten mielestä raskasta. Joillakin naisilla pelot helpottivat, kun he saivat puhtaat paperit, mutta joillekin pelot omasta terveydestä jäivät päälle pitkäkestoisesti. (Bond ym. 2015.) Lindbergin, Svedsenin, Dømgardin & Brodersenin (2013) tutkimuksessa jatkotutkimuskutsun saaneet naiset identifioivat itsensä syöpäpotilaaksi ja pelkäsivät kuolemaa, seuraukset olivat pitkäaikaisia. Saatuaan puhtaat paperit, naiset olivat helpottuneita ja kiitollisia seulontaohjelmaa kohtaan. Tutkijat arvelivat, että väärän positiivisen tuloksen jälkeen naisille jää käsitys siitä, että he ovat jatkuvassa sairausriskissä. Puhtaat paperit saaneet naiset halusivat yhä enemmän tutkimuksia, kuten seulontaa, vakuuttuakseen terveydestään. (Lindberg ym. 2013.)

Väärän positiivisen tuloksen psyykkiset haittavaikutukset vaikuttavat olevan varsin aliarvostettuja, vaikka ne ovatkin seulotuilla yleisiä koettuja haittavaikutuksia. Eikö psyykinen kuormitus ole riittävän vakava haitta huomioonotettavaksi seulonnan haittoja ja hyötyjä punnittaessa? Näiden psyykkisen haittojen lisäksi väärä positiivinen tulos altistaa myös lisätutkimuksesta johtuville fyysisille haitoille, joiden määrää ei tässä tarkemmin kuitenkaan käsitellä. Yleisimmät jatkotutkimukset ovat uusintakuvaus ja rinnan ultraäänitutkimus (Plecha & Marshall 2016), tällöin haittavaikutuksena on lisäkuvien osalta lisääntynyt ionisoivasäteilyannos (ks. luku 5.1.4). Neulanäyteotot ovat harvinaisempia jatkotutkimuksia, niiden haittavaikutuksena voivat olla mustelmat, tulehdus ja toimenpiteen jälkeinen kipu (Eisenberg 2016). Psyykkisille haitoille tulisi antaa niiden ansaitsema arvostus. Lyhytaikainen psyykinen kuormituskin on merkittävä haitta, mutta erityisen huolestunut tulisi olla siitä, kuinka joillekin vaikutukset jäävät pitkäkestoisiksi.

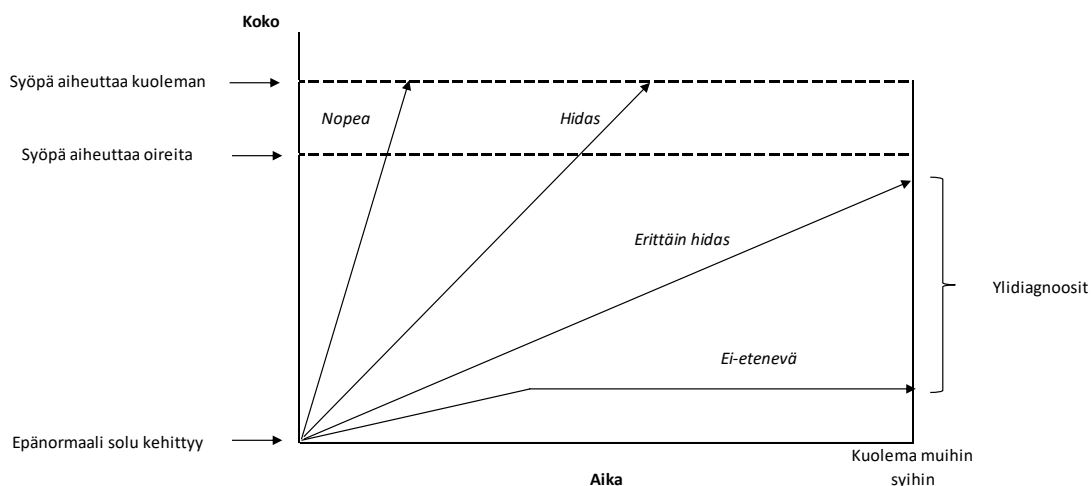
5.1.2 Väärä negatiivinen tulos

Vääriä negatiivisia tuloksia mammografiaseulonnassa tulee huomattavasti vähemmän, kuin vääriä positiivisia tuloksia. Väärien negatiivisten tulosten määrä yhdessä tutkimuksessa oli 1,0–1,5 tuhatta naista kohtaan yhden seulontakierroksen aikana (Nelson ym. 2016). Mammografia ei löydä kaikkia syöpiä, vaikka mammografia tehtäisiin naiselle jolla on rintasyövän oireita – tämä voi viivästyttää hoidon aloitusta (Given-Wilson, Layer, Warren & Gazette 1997). Kaikkia rintasyöpiä ei löydetä yhtä helposti mammografiassa, esimerkiksi sellaiset syöpätyypit, jotka tunkeutuvat kudoksiin muodostamatta kasvainmassaa, eivät useinkaan ole havaittavissa tällä menetelmällä (Arpino, Bardou, Clark & Elledge 2004).

Lähtökohtaisesti oireettomien naisten seulonnassa väärät negatiiviset tulokset ovat verrattain harvinaisia – onhan syövänkin todennäköisyys yhdellä seulontakerralla vähäinen. Blackin & Welchin (1997) mukaan väärän negatiivisen tuloksen haittana voi kuitenkin olla valheellinen turvallisuudentunne, jonka vuoksi diagnoosin asettaminen ja hoito voivat viivästyä, vaikka naiselle tulisi sellaisia rintasyövän oireita, joiden perusteella muutoin syöpää epäiltäisiin. Siispä myös väärä negatiivinen tulos näyttäytyy seulonnan potentiaalisena haittavaikutuksena. On myös mahdollista, ettei monikaan seulontaan osallistuva nainen tiedä, että negatiivinen testitulos ei ole tae siitä, ettei rintasyöpää todellisuudessa ole, tai ettei se kehittyisi pian seulontakerran jälkeen. Siispä seulonta voi tuudittaa naisen valheelliseen turvallisuudentunteeseen.

5.1.3 Ylidiagnostiikka ja ylihoito

Welch & Black (2010) huomauttavat ettei syöpää tulisi enää nähdä aina eteneväksi ja lopulta kuolemaan johtavaksi sairaudeksi, vaan syöpäsairaudet sisältävät laajan joukon erilaisia syöpiä, joiden luonnollinen kulku on vaihteleva. Syövät voikin heidän mukaansa jakaa karkeasti kehityksensä osalta neljään luokkaan: nopeisiin, hitaisiin, todella hitaisiin ja ei-eteneviin syöpiin (kuvio 3). Näistä erityisesti kaksi viimeistä voivat helposti edustaa ylidiagnooseja – niitä ei olisi tarpeen löytää, koska ne eivät aiheuta ihmisen elinaikana oireita ja ihminen kuolee lopulta muihin syihin. (Welch & Black 2010.) Welch (2018) kuvaakin ylidiagnosoitujen syöpien olevan niin hyviä ja kilttejä syöpäkasvaimia, että potilaan kannalta olisi parempi, jos niitä ei olisi koskaan löydetty. Ylidiagnoosit ovat siis usein hitaasti eteneviä tai ei lainkaan eteneviä syöpiä, mutta myös nopeasti etenevän syövän löytäminen voi olla ylidiagnostiikkaa, jos se havaitaan potilaalla, jonka elinajanodote on lyhyt (Carter & Barrat 2017; Welch & Black 2010).



Kuvio 3. Syövän kehitys (mukaillen: Welch & Black 2010)

Ajatus harmittomasta syövästä on ehkä intuition vastainen, mutta vaikuttaisi siltä, että syöpä ei läheskään aina ole etenevä kohtalokas sairaus. Folkmanin & Kallurin (2004) artikkelissa tuodaan esiin, kuinka ihmisillä on kehossaan mikroskooppisia pieniä syöpäkasvaimia, joista monikaan ei koskaan tulisi ihmisen tietoisuuteen, ellei niitä nimenomaisesti etsittäisi. Tutkijat olettavat ihmiskehossa olevan jonkinlaisen puolustusmekanismin, joka estää näiden mikroskooppisten syöpäkasvaimien kasvun esimerkiksi katkaisemalla verenkierron kyseiseen kasvaimeen, jolloin se ei voi enää kasvaa – aina tämä mekanismi ei kuitenkaan toimi. (Folkman & Kalluri 2004.) Voikin kenties olla niin, että monille ihmisille syöpä lähtee kehittymään, mutta tämä esitetty mekanismi katkaisee sen etenemisen ja kehittymisen. Tällaista kasvainta ei tietenkään ole hyödyllistä löytää ja hoitaa. Tätä tulosta tukee osaltaan monien syöpien kohdalla havaittu sairausreservin olemassaolo.

Sairausreservin olemassaolo on ensimmäinen ehto sille, että ylidiagnooseja voi tapahtua. Sairausreservi kuvastaa sitä, kuinka ihmisten kehossa on oireeton syöpä tai syöpiä, jotka olisivat löydettävissä testimenetelmien avulla. Sairausreservin kokoa on arvioitu tekemällä ruumiinavaustutkimuksia muihin syihin kuolleille ihmisille. Näissä tutkimuksissa onkin löydetty merkittävä määrä oireettomia syöpiä, huomattavasti suurempi määrä kuin syöpiä tulee elinaikana keskimäärin oireiseksi. (Welch & Black 2010.) Esimerkiksi eturauhassyöpä on ruumiinavaustutkimuksissa varsin yleinen löydös iäkkäämmillä miehillä, jotka ovat kuolleet muihin syihin (Bell, Del Mar, Wright, Dickinson & Glasziou 2015). Welch & Black (2010) korostavat, että pelkkä sairausreservin olemassaolo ei vielä

johda yli diagnostiikkaan, vaan tämän lisäksi tarvitaan sellaisia toimenpiteitä, kuten seulontaa, joka tuo esiin sairausreservissä olevia syöpiä.

Seulonnan alkaessa on luonnollista, että sairauden ilmaantuvuus nousee, mutta ilmaantuvuuden pitäisi tasaantua takaisin seulontaa edeltävään aikaan, jos oletetaan että sairauden riskitekijät ovat pysyneet suunnilleen samanlaisina. Jos ilmaantuvuus ei laskekaan, voi iso osa seulonnassa löydetyistä ylimääräisistä syöivistä olla yli diagnostiituja. (Autier & Boniol 2018; Barrat 2015) Sairauden ilmaantuvuuden nousu johtuu siitä, että seulonnalla havaitaan sellaisia syöpäkasvaimia, joita ei ilman seulontaa olisi koskaan löydetty. Welchin ja kumppaneiden (2016) mukaan se määrä havaittuja pieniä kasvaimia, joka ylittää suurten kasvainten laskun, arvioi yli diagnostiikan määrää karkeasti väestötasolla. Welchin ja kumppaneiden tekemässä tutkimuksessa suurten kasvainten määrä laski 30 tapauksella 100 000 naista kohtaan, ja pienten syöpien määrä nousi 162 tapauksella 100 000 naista kohtaan – tämän tutkimuksen perusteella yli diagnostiituja syöpiä oli siis 132 tapausta 100 000 naista kohtaan ($162 - 30 = 132$). (Welch ym. 2016.) Kuten tutkijat itsekin toteavat, on tämä arvio varsin karkea, mutta osoittaa kuitenkin sen, että yli diagnooseja tapahtunee merkittävän paljon.

Jørgensenin & Gøtzschen (2009) tutkimuksessa arvioitiin yli diagnoosien määrän olevan varsin suuri väestöissä, joissa rintasyöpäseulontaa järjestetään joukkoseulontana. Tämän tutkimuksen mukaan DCIS:t (eli paikalliset kasvaimet, jotka eivät ole varsinaisia rintasyöpäkasvaimia) mukaan lukien yli diagnoosien määrä oli keskimäärin 52 %. Jos DCIS:iä ei otettu arvioon mukaan, edusti noin joka kolmas havaituista varsinaisista rintasyöivistä yli diagnooseja. Tutkijoiden mukaan oli kuitenkin perusteltua sisällyttää mukaan myös DCIS:t, sillä ne nykyisellään hoidetaan rintasyövän tapaan. Myös Autier ja kumppanit (2017) arvioivat tutkimuksessaan yli diagnoosien määrän seulonnalla havaituista syöpätapauksista, olevan noin 52 %, jos arvioon lasketaan mukaan myös paikalliset kasvaimet, kuten DCIS:t (Autier ym 2017). Paikalliset kasvaimet mukaan lukien näiden tutkimusten perusteella siis jopa yli puolet seulonnassa havaituista kasvaimista on yli diagnostiituja. Nämä ovat luultavasti korkeimmat yli diagnoosien määrästä esitetyt arviot.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin varsinaisten rintasyöpien yli diagnoosien määrää, arvioitiin yli diagnoosien määrän olevan noin 15 %–25 %, eli 2500 seulontaan kutsutusta naisesta noin 6–10 naista saa syöpädiagnoosin, joka on yli diagnostiitu (Kalager, Adami, Bretthauer & Tamimi 2012). Kanadan satunnaistettuun vertailututkimukseen osallistuneita on seurattu 25 vuoden ajan, ja on havaittu varsinaisista rintasyöpätapauksista noin 22 %:n

olleen yli-diagnosoituja. Tämä tarkoittaa sitä, että jokaista 424 seulontaan osallistunutta naista kohtaan yksi nainen sai yli-diagnosoidun rintasyöpä-diagnoosin. (Miller, Wall, Baines, Sun, To & Narod 2014.) Toisaalta jotkut ovat arvioineet yli-diagnoosien määrän huomattavaksi vähäisemmäksi, yhdessä arviossa sen arvioitiin olevan 1 %–10 % seulonnalla havaituista rintasyövistä (Puliti ym. 2012). Arviot yli-diagnoosien määrästä siis vaihtelevat, eikä niiden määrästä olekaan olemassa yhteisymmärrystä. Se sisällytetäänkö arvioon paikalliset kasvaimet vai pelkästään rintasyövät, vaikuttaa luonnollisesti arvion määrään merkittävästi. Kuitenkin Jørgensenin & Gøtzschen (2009) huomio siitä, että paikalliset kasvaimet tulisi huomioida arvioitaessa yli-diagnoosien määrää, koska myös ne hoidetaan rintasyövän tavoin, on varsin perusteltu. Yli-diagnoosien määrää seulontaohjelmissa tulisikin tarkastella mukaan lukien kaikki sellaiset löydökset, jotka lähtökohtaisesti johtavat rintasyöpähoitoihin. Näin saadaan totuudenmukainen kuva siitä, kuinka paljon ylihoitoa on odotettavissa.

Gøtzschen & Jørgensenin (2013) aiemmin esiteltyssä Cochrane meta-analyysissä arvioitiin yli-diagnoosien määrä seuraavasti: jos 2000 naista seulotaan 10 vuoden ajan, heistä yksi välttää seulonnan ansiosta rintasyöpäkuoleman ja vastaavasti 10 naiselle yli-diagnosoidaan rintasyöpä, ja yli 200 naista saa väärän positiivisen testituloksen. Onkin todettu olevan todennäköisempää, että seulonnassa naiselle diagnosoidaan yli-diagnosoitu rintasyöpä, kuin että naiselle diagnosoitaisiin aiemmin kasvain, jonka oli määrä edetä (Welch ym. 2016). Paradoksaalisesti yli-diagnoosit kuitenkin nostavat seulonnan suosiota, vaikka ne todellisuudessa ovatkin seulonnan merkittävin haitta. Nimittäin mitä enemmän yli-diagnosoituja syöpätapauksia seulonnalla löydetään, sitä useampi ihminen näennäisesti selviytyy kyseistä syövästä, ja tästä selviytymisestä kiitetään seulontaa. (Adami, Kalager, Valdimarsdottir, Bretthauer & Ioannidis 2019; Brodersen ym. 2018a.) Yli-diagnosoidut potilaat olisivat selviytyneet muutenkin, koska heidän sairautensa ei olisi koskaan aiheuttanut heille oireita tai kuolemaa. Kuitenkin seulontaa kiitetään hengen pelastamisesta, vaikka henki ei olisi koskaan todellisuudessa ollutkaan vaarassa.

Yli-diagnostiikan määrästä kiistellään näistä haittavaikutuksista luultavasti eniten, ja se on myös haittavaikutus, jonka haitat ovat – ainakin fyysisesti – vakavimpia. Vaikka yli-diagnostiikan määrästä väitellään, alkaa jo vallita jonkinlainen yhteisymmärrys siitä, että yli-diagnoosit ovat seulonnan yksi merkittävimmistä ongelmista. Yli-diagnoosi johtaa useimmiten ylihoitoon. Ei ole mahdollista luotettavasti erottaa seulonnalla havaituista löydöksistä niitä, jotka todennäköisesti etenisivät niistä syövistä, jotka eivät etenisi, joten

hoito annetaan lähtökohtaisesti kaikille (Autier & Boniol ym. 2018; Welch & Black 2010). Tilanne on sama DCIS:n kohdalla, joka ei siis itsessään ole henkeä uhkaava sairaus, mutta se hoidetaan samalla tavalla kuin rintasyöpäkin (Barrat 2015). Ylidiagnoosin ja siitä seuraavan ylihoidon välittömiä seurauksia naisella ovat tarpeeton syöpäpotilaaksi luokittelu, tarpeeton kehon silpominen, psykologiset haitat ja sosiaaliset ja seksuaaliset seuraukset. Pitkäaikaiset seuraukset voivat puolestaan olla pahimmillaan jopa hengenvaarallisia. (Autier & Boniol 2018).

Ylihoidon vakavin taakka aiheutunee kuitenkin ylidiagnoosien hoidosta, jolloin naiselta hoidetaan rintasyöpää tai DCIS:ää, jota ei olisi ilman seulontaa koskaan löydetty. Varhaisen rintasyövän hoitona käytetty sädehoito voi jopa kaksinkertaistaa naisen riskin kuolla keuhkosityöpään ja ruokatorven syöpään (Clarke ym. 2005). Rintasyövän hoidossa käytetty sädehoito lisää naisen sydänsairausriskiä, kuten riskiä saada sydäninfarkti tai riskiä kuolla iskeemiseen sydänsairauteen. Lisääntynyt riski kestää ainakin 20 vuotta saadun hoidon jälkeen ja riski kasvaa sen mukaan kuinka suuren annoksen säteilyä nainen on hoitojen aikana saanut. (Darby ym. 2013.) Näin ollen ylidiagnosoidun rintasyövän hoitaminen lisää muiden vakavien sairauksien riskiä naisen tulevaa elämää ajatellen – näin tietysti tapahtuu myös silloin kun hoidetaan todellista haitallista rintasyöpää, mutta jälkimmäisessä tapauksessa hoidosta saadut hyödyt lienevät melko kiistattomasti näitä haittoja suurempia.

5.1.4 Säteilyn vaikutukset

Mammografiassa nainen altistuu ionisoivalle säteilylle, joka lisää riskiä rintasyöpään ja rintasyöpäkuolleisuuteen (Miglioretti ym. 2016; Yaffe & Mainprize 2011). Mammografiassa saadun säteilyn vaikutuksista naisten rintasyöpäriskiin ja rintasyöpäkuolleisuusriskiin on olemassa erilaisia arvioita. Yaffe & Mainprize (2011) arvioivat, että jos vuosittainen seulonta aloitetaan 40-vuotiaana kestäen 50-vuotiaaksi asti, jonka jälkeen seulontaa jatketaan joka toinen vuosi 74-vuotiaaksi, aiheuttaisi säteily 100 000 naista kohden 86 rintasyöpätapausta ja 11 rintasyöpäkuolemaa. Miglioretin ja kumppaneiden (2016) tutkimuksessa arvioitiin vuosittaisen seulonnan samassa ikäluokassa aiheuttavan 125 rintasyöpää 100 000 naista kohtaan ja 16 rintasyöpäkuolemaa. Riski oli pienempi, jos seulonta tehtiin kahden vuoden välein yli 50-vuotiaille naisille. Toisaalta riski oli suurempi niille naisille, jotka tarvitsivat lisäkuvia seulonnan aikana. Esimerkiksi suuririntasilta naisilta on otettava enemmän kuvia mammografian aikana, jolloin riski lisääntyy huomattavasti, ja säteilyn arvioidaan aiheuttavan 266 rintasyöpää ja 35 rintasyöpäkuolemaa 100 000 naista

kohden. (Miglioretti ym. 2016.) Seulontaohjelman aikana ionisoivalle säteilylle altistuminen siis lisää naisen riskiä sairastua rintasyöpään tai kuolla siihen.

Suomessa mammografia tehdään seulontaohjelmassa kahden vuoden välein, alkaen 50-vuotiaasta ja päättyen 69-vuotiaaseen, mutta yli 60 % alle 50-vuotiaista on käynyt itse opportunistisessa mammografiaseulonnassa (Heikkinen ym. 2016). Vaikutuksen suuruutta on vaikea arvioida tarkalleen, mutta on ilmeistä, että säteily kuitenkin aiheuttaa lisääntyntä riskiä rintasyövälle ja rintasyöpäkuolleisuudelle. Mammografiassa saadun säteilyn vaikutukset rintasyövän ilmaantuvuuteen tai siihen kuolleisuuteen ovat melko pieniä, mutta toisaalta kun seulonnan hyödytkin vastaavasti vaikuttavat pieniltä, nousee vaikutusten osuus suhteellisesti suureksi. On paradoksaalista, että rintasyöpäkuolleisuuden laskemiseksi tehtävä mammografia itsessään toimenpiteenä hieman lisää rintasyöpäkuolleisuuden riskiä.

Ylihoitona voi ajatella myös itsessään mammografian – suurimmalle osalle sen tekemisestä ei ole mitään hyötyä, joten siitä aiheutuu näille naisille pelkästään haittaa. Mammografia aiheuttaa ohimenevää kipua – suurin osa naisista kokee mammografian kivuliaana, ja joka kolmanneksen mukaan kipu on vakavaa, joskin kipu lakkaa suurimman osan mielestä kuitenkin nopeasti tutkimuksen jälkeen (Sapir 2003). Todella monen naisen kokemaa kipua mammografian aikana ei tulisi unohtaa haittoja pohdittaessa, tämän haitan kokee suurin osa mammografiassa käyvistä naisista, ja mikäli mammografian teko ei hyödytä naista, on aiheutettu kipu täysin turhaa.

5.2 Hyötyjen ja haittojen suhde

Tärkeämpää kuin hyödyt ja haitat erillisinä asioina, on kuitenkin se, millainen on hyötyjen ja haittojen välinen suhde – siis se, ylittävätkö hyödyt selvästi haitat. Welch & Passow (2014) arvioivat hyötyjen ja haittojen suhdetta rintasyöpäseulonnassa. He arvioivat rintasyöpäseulonnan pessimistisesti arvioiden vähentävän rintasyöpäkuolleisuutta 5 % ja positiivisesti arvioiden 30 %, eli 1000 naisesta, jota seulotaan 10 vuoden ajan, 0,3–3,2 välttää rintasyöpäkuoleman seulonnan ansiosta. Tätä hyötyä vasten he arvioivat vähintään 490–670 naisen saavan vähintään yhden väärän positiivisen tuloksen, ja 3–14 naista joutuvan yli diagnosoiduksi ja ylihoidetuksi. (Welch & Passow 2014.) Tämä arvio auttaa ymmärtämään hyötyjen ja haittojen suhdetta, mutta kuten Welch & Passow (2014) itsekin toteavat, se sisältää epävarmuutta esimerkiksi väärin positiivisten tulosten määrän suhteen, sillä niiden arvio perustui Amerikassa tapahtuvan rintasyöpäseulonnan väärin

positiivisten tulosten määrään. Muissa maissa, esimerkiksi Norjassa, on arvioitu väärin positiivisten määrän olevan pienempi, kuten luvussa 5.1.1. todettiin. Joka tapauksessa, tähän peilaten on vaikea nähdä seulonnan hyötyjen selkeästi ylittävän haittoja.

Arvioita nettovaikutuksista

Sen paremmin seulonnan hyötyjen kuin haittojenkaan määrästä ei ole yhteisymmärrystä, mutta esitettyihin tutkimustuloksiin vedoten pystyy kuitenkin muodostamaan jonkinlaisen käsityksen näistä molemmista. Kuten edellä on todettu, rintasyöpäkuolleisuus mittarina seulonnan vaikutuksia arvioitaessa nähdään varsin ongelmallisena, koska se ei ota huomioon esimerkiksi mahdollisia seulonnan haittavaikutusten aiheuttamia kuolemia. Olennaista tuskin on se, moniko kuolee nimenomaan rintasyöpään, vaan se pelastaako seulonta ylipäätään ihmishenkiä. Näin ainakin kansanterveyden näkökulmasta tulisi ehdottomasti olla.

Gøtzsche & Olsen (2000) eivät pidäkään rintasyöpäseulontaa oikeutettuna, sillä heidän arvionsa mukaan on mahdollista, että vaikka seulonta vähentäisikin rintasyöpäkuolleisuutta vähän, voi kokonaiskuolleisuus vastaavasti hieman nousta seulonnan haittavaikutusten vuoksi. Kuten aiemmin todettiin, yli diagnoosista ja ylihoidosta aiheutuvat turhat hoidot lisäävät riskiä kuolla tiettyihin muihin syöpiin ja sydänsairauksiin. Hyötyjen ja haittojen suhdetta on kvantifioinut esimerkiksi Baum (2013), jonka arviossa on suhteutettu seulonnan vaikutuksia haittavaikutusten kuolleisuusvaikutuksiin: jos 10 000 iältään 50–70-vuotiasta naista seurataan 10 vuoden ajan, heistä 200 sairastuu rintasyöpään. Näistä 200 naisesta nykyisellä hoidolla vain 20 kuolee rintasyöpään, loput selviytyvät. Jos seulonnan arvioidaan vähentävän rintasyöpäkuolleisuutta 15–20 %, pelastuisi seulonnan ansiosta tästä joukosta 3–4 naista. Tätä vastaan on peilattava haittoja. Baum arvioikin, että ylihoidosta aiheutuva ylimääräinen syöpä- ja sydänsairausriski johtaa noin 3–9 naisen kuolemaan 10 000 seulottua naista kohden. Baum (2013) toteaaakin, että näiden arvioiden valossa on vaikea nähdä seulonnan nettohyötyjä. Myös Gøtzsche (2015) päätyy artikkelissaan samaan lopputulokseen: rintasyöpäseulonnalla ei luultavasti ole saavutettavissa nettohyötyjä – pienet hyödyt rintasyöpäkuolleisuudessa voivat pyyhkiytyä pois, kun seulonta lisää kuolleisuutta muihin syihin. Rintasyöpäseulonnalla saavutettujen hyötyjen ja haittojen suhde ei siis vaikuta edulliselta myöskään kuolleisuutta tarkastellen. Näiden jopa kuolemaan johtavien haittavaikutusten lisäksi seulonta aiheuttaa valtavan määrän muitakin haittoja.

Vaikka seulonnalla ei toimenpiteenä olisikaan toivotusti hyötyjä, voidaan sen kuitenkin nähdä hyödyttäneet muillakin tavoilla rintasyöpää sairastavia. Seulontaohjelmien olemassaolo on aktivoinut yhteiskunnan eri tahot toimimaan yhdessä yhteisen päämäärän eteen – rintasyöpätietoisuus on noussut sekä naisten että ammattilaisten osalta, ja myös potilaiden hoitopolut ovat kehittyneet. (Autier & Boniol 2018.) Toisaalta Gøtzsche ja kumppanit (2011) eivät katso rintasyöpätietoisuuden kohentuneen ainakaan pelkästään seulontojen alettua, vaan heidän mukaansa rintasyöpätietoisuus on luultavasti noussut jo ennen seulontojen aloittamista. Oli seulonta sitten syynä rintasyöpätietoisuuden lisääntymiseen tai ei, on varmaan selvää, että tietoisuutta olisi voitu ja voitaisiin yhä lisätä muillakin tavoilla, kuin järjestämällä rintasyöpäseulontaa.

5.3 Rintasyöpäseulonnan ongelmat

Gøtzsche ja kumppanit (2011) erittelevät artikkelissaan syitä sille, miksi rintasyöpäseulonta ei ole täyttänyt sille ensimmäisten satunnaistettujen vertailututkimusten tulosten jälkeen asetettuja odotuksia. Yhtenä syynä he, kuten muutkin (ks. esim. Autier & Boniol 2018), näkevät sen, että ensimmäisten satunnaistettujen vertailututkimusten luotettavuus oli kyseenalainen, eikä niiden pohjalta olisi pitänyt tehdä pysyviä päätelmiä seulonnan vaikutuksista. Rintasyöpäseulonnalle asetetut odotukset olivat alunalkaenkin liian suuria. Toisena syynä Gøtzsche ja kumppanit (2011) näkevät sen, että vaikka vanhoissa satunnaistetuissa vertailututkimuksissa seulonta olisikin hieman vähentänyt rintasyöpäkuolleisuutta, ei tuo vaikutus päde enää tämän päivän tilanteessa esimerkiksi kehittyneiden hoitojen vuoksi.

Esserman ja kumppanit (2013) toteavat alkuperäisen näkemyksen seulonnan eduista perustuneen myös siihen, että varhaisten rintasyöpien selviytyneisyys oli tutkimuksissa nähty olevan korkea – näin pääteltiin, että löytämällä rintasyövät varhaisessa vaiheessa voitaisiin varmistaa potilaan selviytyminen. Tämä päätelmä perustui kuitenkin käsitykseen rintasyövästä yksittäisenä sairautena, eikä ottanut huomioon sitä mitä nyt rintasyövästä tiedetään. Oletus ei toimi, koska kaikki rintasyövät eivät etene ja toisaalta jotkut etenevät varsin aggressiivisesti ja nopeasti. Jälkimmäiset löydetään yleensä seulontakertojen välissä oireiden perusteella, eikä niiden ennustetta voi nykyisellä seulonnalla parantaa – paremmat räätälöidyt hoidot voisivat tuoda enemmän toivoa. (Esserman ym. 2013.) Rintasyöpäseulonta on siis aloitettu ajatellen rintasyöpää erilaisena sairautena, kuin millaiseksi se on osoittautunut. Oikeastaan seulonnat itsessään ovat osoittaneet sen, etteivät kaikki rintasyövät etenisi, jos niitä ei löydettäisi ja hoidettaisi. Näitä yli diagnooseja

ei juurikaan olisi tapahtunut ilman seulontaa, joten seulonnan voi tätä kautta katsoa lisänneen tietoisuutta rintasyövästä sairautena.

Gøtzsche ja kumppanit (2011) ovat arvioineet satunnaistetuissa vertailututkimuksissa raportoitujen seulonnassa ja sen ulkopuolella havaittujen rintasyöpien kokoon perustuen, kuinka paljon pienempiä seulonnassa havaitut rintasyövät ovat kliinisesti esimerkiksi oireiden tai rintojen palpoinnin perusteella löydettyihin rintasyöpiin verrattuna. Tämä ero syöpäkasvainten koossa oli varsin pieni, keskimäärin noin 5mm. He arvioivatkin, että seulonta voisi olla vaikuttavaa vain, jos keskimäärin viiden millimetrin ero syöpäkasvaimen koossa olisi ratkaiseva sen kannalta, kuinka onnistuneesti syöpä voidaan hoitaa. Jotta seulonta voisi olla vaikuttavaa, tulisi todella suuren osan syövästä siis levitä juuri tuossa pienessä aikaikkunassa, jonka aikana syöpä kasvaa seulonnalla havaittavan kokoisesta kliinisesti havaittavaan kokoon – tätä tutkijat eivät pidä uskottavana. Heidän mukaansa monet syövät leviävät jo ennen kuin ne voidaan havaita seulonnassa, ja vastaavasti jotkut eivät leviä lainkaan – myös näiden väliin mahtuu monenlaisia erilaisia syöväen luonnollisia kulkuja. (Gøtzsche ym. 2011.) Rintasyöväen kriittisen pisteen sijainti ei siis ole seulontaa ajatellen useinkaan oikeassa kohdassa – siis havaittavissa olevan pisteen jälkeen, mutta ennen kliinistä pistettä (ks. kuvio 1 luvussa 3.2.1). Joidenkin rintasyöpätapausten kohdalla näin voi olla, mutta se tuskin riittää siihen, että väestötasolla seulonta voisi olla vaikuttavaa. Näin rintasyöväen heterogeenisyys asettuu suureksi ongelmaksi seulonnan onnistumista ajatellen.

Tutkimuksissa onkin todettu seulonnassa löydettävän enemmän rintasyöpiä, joiden molekyyliset piirteet ovat suotuisempia – ne siis kasvavat hitaammin ja niillä on pienempi riski levitä muualle vartaloon (Baré ym. 2015; Drukker ym. 2014). Monet erityisesti aggressiiviset syövät löytyvät puolestaan seulonnan ulkopuolella. Intervallisyöpä on seulonnan ulkopuolella yleensä oireiden perusteella etsitty ja löydetty syöpä (Autier & Boniol 2018; Baré ym. 2015). Intervallisyövät ovat useammin ominaisuuksiltaan aggressiivisia ja kooltaan suurempia kuin seulonnassa havaitut rintasyövät (Baré ym. 2015). Luultavasti nämä syövät ovat siis jo alkujaan niin aggressiivisia, että niiden luonnollinen kulku ei ole suotuisa varhaisen havaitsemisen kannalta. Jos ne leviävät ennen kuin ne olisi mahdollista havaita mammografiassa, sijaitsee niiden kriittinen piste ennen havaittavissa olevaa pistettä.

Seulonnan yksi ongelma on se, että seulonta löytää todennäköisimmin vähemmän aggressiiviset syövät, näin tapahtuu jo pelkästään pituusharhan vuoksi – nämä syövät ovat

pisimpään havaittavissa. Koska nämä syövät usein ovat hitaasti kasvavia tai ei lainkaan eteneviä kasvaimia, niiden löytämisestä ei luultavasti ole hyötyä (Welch & Black 2010.) Juuri nämä syövät voivat olla myös yli diagnooseja. Kenties rintasyöpäseulonta ei ole täyttänyt odotuksia myöskään siksi, että seulontoja aloitettaessa ei ole ymmärretty kuinka suuri ongelma yli diagnoosit, tai siihen aikaan valesairaudet, voivat todellisuudessa olla. Syöpä – siis muukin kuin rintasyöpä – on paljon arvaamattomampi ja heterogeenisempi sairaus, kuin alun perin on ajateltu. Sana syöpä kuulostaa edelleen pelottavalta ja se yhdistetään helposti kuolemaan, kuitenkin tämä kategoria syöväälle on aivan liian ehdoton – läheskään aina syöpä ei ole sellainen sairaus, joka johtaa kuolemaan. Nickle, Moynihan, Barrat, Brito & McCaffery (2018) ehdottavatkin, että matalariskiset kasvaimet nimettäisiin uudelleen paremmin kuvaavalla nimellä – joidenkin kasvainten kohdalla näin onkin jo heidän mukaansa tehty. Olisikin varmasti tarpeen määritellä syövän käsite kokonaan uudelleen, mutta tämä edellyttänee parempaa tietoa siitä millaiset syövät potentiaalisesti etenevät, ja mitkä eivät.

Rintasyöpäseulonnan tulevaisuutta ajatellen Esserman, Ozanne & van't Veer (2013) ehdottavat seulonnan mahdollisuudet arvioitavaksi kokonaan uudelleen – nykyinen varhaiseen havaitsemiseen perustuva rintasyöpäseulonta ei voi toimia, kun rintasyöpä on osoittautunut joukoksi hyvin erilaisia syöpäsairauksia. He esittävät joitakin keinoja, joiden avulla seulontaa voitaisiin kehittää – yksi olennaisista on se, että pitäisi kyetä erottamaan potentiaalisesti vaaralliset ja etenevät kasvaimet niistä, jotka eivät etenisi. Nykyisellään huomio seulonnassa on kaikissa poikkeavuuksissa, joka onkin yksi suuri yli diagnooseihin ja ylihoitoon johtava ongelma. (Esserman ym. 2013.) Kyky tunnistaa sellaiset kasvaimet, jotka eivät todennäköisesti ole vaaraksi, olisi tietysti olennaista seulonnan kannalta, mutta tämäkään ei yksistään poistaisi muita rintasyöpäseulonnan ongelmia.

Resurssien kohdentaminen

Tässä tutkielmassa keskityttiin rintasyöpäseulonnan inhimillisiin haittoihin, mutta seulontaan käytetään myös paljon resursseja. Näiden kohdennettujen resurssien vastapainoksi odotettavissa on vain vähän hyötyjä. Sosiaali- ja terveysministeriö arvioi seulonnan avulla vältettävän Suomessa 50 rintasyöpäkuolemaa vuodessa (Sosiaali- ja terveysministeriö, verkkosivusto). On vaikea arvioida tämän väitteen luotettavuutta, koska sivustolla ei kerrota mihin tutkimustuloksiin arvio perustuu, mutta tämän tutkielman tulosten valossa arvioon voi suhtautua kriittisesti, todellinen luku lienee tätä merkittävästi pienempi. Vaikka luku olisikin 50, vaikuttaa se silti rintasyöpäseulonnan laajuuteen nähden

varsin pieneltä hyödyttä väestötasolla ajateltuna. Resursseja ajatellen voikin pohtia, kuinka järkevää resurssien kohdentamista rintasyöpäseulonnan järjestäminen on. Suomessa seulontaan osallistuu vuosittain lähes 310 000 naista (Suomen syöpärekisteri 2019), ja tuloksena on mahdollisesti 50 rintasyöpäkuoleman välttäminen vuosittain. Luultavasti vaikutukset ovat tätäkin pienemmät, ja vastapainona resursseja kuluu esimerkiksi ylidiagnoosien hoitoon. Vastapuolella ovat myös muut seulonnan haitat, jotka epäilemättä kuluttavat myös resursseja.

Suorat kustannukset seulontaohjelmasta ovat Suomessa noin 10 miljoonaa euroa (Suomen syöpärekisteri 2018b). Kustannusten suhteen tulisi toki arvioida myös esimerkiksi ylihoidon kustannukset, jotka luultavasti ovat varsin merkittäviä. Vaikka tässä tutkielmassa tärkeänä pidettiin nimenomaan inhimillisiä vaikutuksia, ei rahallisia kustannuksiakaan voi täysin unohtaa, koska lopulta niidenkin vaikutus palautuu inhimillisyyteen. Kuten Glasziou ja kumppanit (2013) huomauttavat, liiallinen terveydenhoito on haitallista myös muillekin kuin ylidiagnoosien ja ylihoidon uhreille – myös ne kärsivät, joiden hoito viivästyy tai jotka jäävät vaille hoitoa sen takia, että resursseja kohdennetaan sairauksien etsimiseen ja hoitamiseen terveiltä. Laajemman kokonaisuuden näkökulmasta voikin pohtia, kuinka paljon resursseja kohdentuu vaikuttamattomiin terveystarkastuksiin, seulontoihin tai hoitoihin. Rintasyöpäseulonta on tästä vain yksi esimerkki. Jos ajatellaan pelkästään rintasyöpäseulontaa, voisi myös pohtia olisiko järkevämpää kohdentaa resurssit oikea-aikaiseen ja hyvään hoitoon niille, joilta rintasyöpä löydetään oireiden perusteella tai kenties rintasyövän tutkimukseen hoitomuotojen kehittämiseksi.

6. Pohdinta

Johtopäätökset

Tässä tutkielmassa pyrittiin selvittämään, onko rintasyöpäseulonta vaikuttavaa ja ylittävätkö sen haitat hyödyt. Tarkoituksena ei ollut tulla lopulliseen arvioon hyötyjen ja haittojen tarkoista määristä, vaan ennen kaikkea pohtia suhdetta näiden välillä.

Tutkielmassa oltiin kiinnostuneita selvittämään, onko rintasyöpäseulonta tutkimuksissa osoitettu niin hyödylliseksi, että sitä on oikeutettua toteuttaa joukkoseulontana tai opportunistisena seulontana naisille, joilla lähtökohtaisesti on pieni riski sairastua tai kuolla rintasyöpään. Haitoille haluttiin antaa tarkastelussa erityistä huomiota, sillä pelkkä mahdollisten hyötyjen selvittäminen ei olisi antanut kokonaiskuvaa seulonnan vaikutuksista. Tutkimusten perusteella tultiin johtopäätökseen siitä, että nykyisessä rintasyöpäseulonnassa hyödyt eivät selkeästi ole haittoja suurempia. Tämä johtuu siitä, että hyödyt ovat positiivisestikin arvioituna erittäin pieniä, mutta myös siitä, että haitat ovat yleisiä ja laadultaan vakavia.

Päätelmään päädyttiin tutkielmassa esiteltyjen tutkimustulosten perusteella.

Tutkimustuloksia rintasyöpäseulonnan vaikutuksista oli runsaasti, satunnaistettujen vertailututkimusten pohjalta tehdyt meta-analyysit antoivat keskenään osin hieman erilaisia tuloksia riippuen siitä, mitä tutkimuksia niissä tarkasteltiin. Näiden pohjalta oli kuitenkin mahdollista muodostaa käsitys siitä, että näissä tutkimuksissa rintasyöpäseulonta on vähentänyt rintasyöpäkuolleisuutta vain hieman. Monet tutkijat kuitenkin kyseenalaistivat näiden tutkimustulosten yleistettävyyden etenkin nykytilanteeseen, koska rintasyöpähoidot ovat kehittyneet niin olennaisesti näiden tutkimusten jälkeen. Tämä argumentti on uskottava, sillä tutkimuskirjallisuus tuki rintasyöpähoitojen olennaista kehittymistä erityisesti viimeisten vuosikymmenten aikana. Lisäksi ei-kokeelliset tutkimukset osoittivat, että rintasyöpäseulonnan aloittamisen jälkeen edenneiden syöpätapausten määrä ei ole laskenut. Rintasyöpäkuolleisuus ei ole myöskään laskenut muita alueita enempää sellaisissa maissa tai alueilla, joissa seulontaa on laajasti toteutettu pidemmän aikaa. Jos seulonta olisi vaikuttavaa, pitäisi väestössä mitattuna näkyä edenneiden syöpätapausten vähentyminen ja rintasyöpäkuolleisuuden lasku niillä alueilla, joissa seulonta on laajasti käytössä (IARC 2002, 129–134).

Tukea päätelmään rintasyöpäseulonnan vaikuttamattomuudesta toi myös tutkimuskirjallisuus, jossa rintasyövän luonnollinen kulku osoitettiin moninaiseksi – rintasyöpä osoittautui heterogeeniseksi sairaudeksi. Rintasyöpä ei sairautena sovellu kovinkaan hyvin seulottavaksi nykyisin menetelmin. Jotta seulonta voisi olla toimivaa, tulisi sairauden kriittisen pisteen sijaita ennen kliinisen vaiheen alkua (ks. esim. Black & Welch 1997), mutta näin ei rintasyövän kohdalla vaikuttaisi useinkaan olevan. Welchin & Blackin (2010) havainnollistava esimerkki syöpien jakamisesta nopeisiin, hitaisiin, todella hitaisiin ja ei-eteneviin auttaa ymmärtämään sitä, miksi varhaiseen havaitsemiseen perustuvaan seulontaan liittyy suuria ongelmia. Nopeita syöpiä ei ehditä havaita seulonnassa ennen niiden leviämistä, tai ne eivät välttämättä ole millään testillä löydettävissä ennen kriittistä pistettä. Seulonnalla olisi mahdollista todennäköisimmin löytää hitaat, todella hitaat ja ei-etenevät syövät. Näistä kuitenkin vain hitaiden löytäminen voisi olla hyödyllistä, ja muiden kohdalla kyse on enemmänkin ylidiagnosoinnista. Myöskään hitaan syövän löytäminen ei välttämättä ole hyödyllistä, jos sen aiemmasta havaitsemista ei ole etua lopputulosta ajatellen. Jos siis hoito toimisi yhtä hyvin, vaikka se olisi aloitettu myöhemmin, ei syövän aiempi löytäminen ollut hyödyllistä. (Welch & Black 2010.) Syövän aiemmin löytämisen voi tässä tapauksessa nähdä jopa haitallisena, koska tällöin potilas joutuu elämään pidempään syövän kanssa ja kokemaan hoidot aiemmin, ilman että lopputulos muuttui lainkaan.

Tutkimustulosten pohjalta muodostui kokonaisvaltainen käsitys siitä, miksi rintasyöpäseulonta on kiistanalainen keino taistelussa rintasyöpää vastaan. Tähän päätelmään ei olisi voinut tulla pelkästään yksittäisen satunnaistetun vertailututkimuksen tulosten perusteella, mutta runsas tutkimuskirjallisuus tuki käsitystä siitä, että rintasyöpäseulonnassa haittojen tulisi olla käytännössä olemattomat, jotta sitä voisi pitää hyväksyttävänä ja oikeutettuna. Seulonnan haittoja koskevien tutkimustulosten tarkastelu osoitti, että haitat ovat varsin yleisiä ja vakavia. Ylidiagnoosit näyttäytyivät ylihoitoon johtavana vakavimpana haittana, mutta myös esimerkiksi väärin positiivisten aiheuttama psyykinen kuormitus on yleisyytensä vuoksi merkittävä seulonnan haittavaikutus. Väärin positiivisten tulosten ilmaantuminen seulonnassa on helppo osoittaa toteen, ainoastaan niiden määrästä erilaisissa olosuhteissa oli toisistaan poikkeavia arvioita. Tämän tarkastelun pohjalta ei voinutkaan tässä yhteydessä päätyä luotettavaan johtopäätökseen siitä, paljonko elinaikainen riski väärälle positiiviselle löydökselle on esimerkiksi

Suomessa, todennäköisin arvio lienee Hofvindin ja kumppaneiden (2004) tutkimuksen mukainen, eli noin joka viides nainen kokee väärän positiivisen tuloksen vähintään kerran.

Ylidiagnoosien määrää on vaikeampi arvioida, sillä yksilötasolla ei ole tällä hetkellä mahdollista tunnistaa kuka on tullut ylidiagnosoiduksi. Tässä tutkielmassa esitetyt tutkimustulokset ylidiagnostiikan määrästä vaihtelivat, mutta kohtalaisen luotettavasti voitiin päätellä ainakin se, että ne vaikuttavat olevan huolestuttavan yleisiä. Ylidiagnoosien määrä vaikuttaa tietysti siihen, kuinka paljon ylihoitoa tapahtuu. Ylihoidon haittavaikutusten määrän arvioihin, kuten Baumin (2013) arvioon, kannattaakin ehkä suhtautua enemmän suuntaa antavana, kuin absoluuttisena totuutena – näin hän itsekin toteaa. On kuitenkin erityisen tärkeää huomata, että ylihoidon seuraukset voivat olla jopa kuolemaan johtavia, vaikka riski siihen onkin yksilötasolla pieni. Toisaalta yksilötasolla riski hyötyä seulonnasta on niin ikään pieni.

Kokonaisuutena tarkastellen oli ilmeistä, että rintasyöpäseulonta sisältää merkittäviä haittoja, ja parhaimmillaan varsin pieniin tai jopa olemattomiin hyötyihin nähden nämä ovat liian suuria. Voikin väittää, että seulonta ei ole paras keino taistelussa rintasyöpää vastaan. Esserman ja kumppanit (2013) korostavat ennaltaehkäisyä parempana lähestymistapana, koska tällä hetkellä rintasyöpään ei ole olemassa vaikuttavaa seulontatapaa. On totta, että esimerkiksi primääripreveniolla voisi olla enemmän potentiaalia saavuttaa laskua rintasyöpien ilmaantuvuudessa, ja tätä kautta myös rintasyöpäkuolleisuudessa. Kun nainen havaitsee itsellään rintasyövän oireita, on myös hoitoon pääsyn oltava nopeaa, ja sitä seuraavan tutkimus- ja hoitopolun toimiva. Näidenkin lisäksi rintasyövän vastaisessa kamppailussa on muitakin osa-alueita, kuten esimerkiksi kehittyvien hoitojen potentiaali, jotka kenties ansaitsisivat seulontaa enemmän huomiota ja resursseja.

On todennäköisempää, että osallistumalla seulontaan joutuu haittavaikutusten uhriksi, kuin hyötyisi seulonnasta (Welch ym. 2016). Vaikka rintasyöpä on naisten yleisin syöpä, ei suurin osa naisista silti siihen sairastu, ja vielä harvempi kuolee siihen. Valitettavasti rintasyöpäseulonta ei laske rintasyövän ilmaantuvuuden riskiä millään tavalla, se itseasiassa jopa nostaa sitä. Kuten Gøtzsche ja kumppanit (2011) ovat – ehkä hieman kärjistäen – todenneet, paras keino yksilölle laskea omaa riskiä saada rintasyöpädiagnoosi on olla osallistumatta rintasyöpäseulontaan. Vaikkakin toteamus vaikuttaa provokatiiviselta, on se itse asiassa totta – osallistumalla rintasyöpäseulontaan nainen kasvattaa omaa riskiään saada rintasyöpädiagnoosi.

Tutkielman alussa kuvattiin laajempaa liiallisen lääketieteen ja medikalisaation teemoja, mikä on rintasyöpäseulonnan suhde näihin ilmiöihin? Rintasyöpäseulonta vaikuttaisi olevan liiallista lääketiedettä – siis jotain, jossa hyödyt eivät ylitä haittoja. Sen voi nähdä aiheuttavan todellista haittaa naisille, jotka olisivat tältä haitalta välttyneet, jos he eivät olisi osallistuneet seulontaan. Naiset kuitenkin osallistuvat seulontaan varsin yleisesti, eikä monikaan edes tiedä, että seulonta sisältää haittavaikutuksia. Osaltaan myös lääketieteellistynyt yhteiskunta ja kulttuuri varmaankin vaikuttavat siihen, että ihmiset haluavat tulla tutkituksi ja testatuksi – näin medikalisaatio epäsuorasti lisää ylihavaintoon perustuvien ylidiagnoosien määrää. Liiallisen lääketieteen voi nähdä eettisenä ongelmana inhimillisellä tasolla, mutta myös resurssien turhana hukkaamisena.

Tutkielmassa esitettyihin tutkimustuloksiin perustuen on oikeutettua kysyä, onko järkeä kohdentaa niin paljon resursseja rintasyöpäseulontaan, jonka vaikutukset parhaimmillaankin ovat vähäiset, tai jopa olemattomat? Terveystieteiden kustannusten noususta keskustellaan julkisesti, ja maalataan uhkakuvia siitä, kuinka yhteiskunnat eivät enää pysty ylläpitämään terveystieteiden järjestelmiään. Suomessa tuoreeltaan on nostettu esiin myös terveystieteiden priorisointikeskustelu, jossa pohditaan kuinka resurssit tulisi oikeudenmukaisesti kohdentaa ja kuinka vaikuttamattomista toimenpiteistä tulisi luopua (ks. Varhila 2019). Rintasyöpäseulonta voi olla yksi niistä toimenpiteistä, joiden vaikuttavuus tulisi riippumattomasti ja rehellisesti arvioida uudelleen, eikä tätä arviota voi perustaa pelkästään vanhojen satunnaistettujen vertailututkimusten varaan. Myös haitoille olisi annettava arvoisensa painotus tässä tarkastelussa.

Rintasyöpäseulontojen lopettaminen

Ei ole ihme, että rintasyöpäseulontoja onkin vaadittu lopetettavaksi, vaikka toisaalta niitä yhä myös kiivaasti puolustetaan. Esimerkiksi Gøtzsche ja kumppanit (2011) vaativat harkittavan uudelleen sitä, kannattaako rintasyöpäseulontoja jatkaa. Baum (2015) ehdottaa suoraan rintasyöpäseulonnoista luopumista, hän näkee rintasyöpäseulonnan olleen epäonnistunut kokeilu – odotukset eivät ole täyttyneet ja resurssit tulisi kohdentaa toimenpiteisiin, jotka oikeasti edistävät naisten terveyttä. Baum näkee syöpäseulontojen alkaneen hyvässä uskossa, ja perustuneen vahvaan uskoon siitä, että syöpä etenee johdonmukaisesti ja leviää vasta kasvaessaan riittävän suureksi ajan kuluessa. Tämä oletus vaikuttaisi olevan väärä tässäkin tutkielmassa esitettyihin tutkimustuloksiin perustuen, rintasyöpä ei useinkaan noudata tätä kaavaa.

Gøtzschen (2011) ja kumppaneiden mukaan on mahdollista, että jotkut yksittäiset ihmiset hyötyvät seulonnasta – tätä he eivät kuitenkaan pidä hyvänä argumenttina rintasyöpäseulonnan puolesta. Hyvä argumentti tämä ei toki olekaan, sillä joukkoseulonta ei voi perustua ajatukselle, jossa aina toisinaan joku yksittäinen henkilö hyötyy, ja kaikki muut joutuvat haittavaikutusten uhreiksi. Haittavaikutukseksi riittää pelkkä mammografiakuvauksen aiheuttama kipukin, joka kuitenkin haittavaikutuksista lienee yksi pienimmistä. Gøtzsche (2015) havainnollistaa ajatusta kuvaamalla, kuinka esimerkiksi lääkkeet poistetaan markkinoilta, vaikka ne hyödyttäisivät monia, jos käy ilmi niiden aiheuttaneen vakavia haittoja muutamalle yksittäiselle potilaalle. Seulonnassa he näkevät tilanteen olevan juuri päinvastoin. Hyötyä tulee siis harvalle, mutta haittoja puolestaan tätä suuremmalle joukolle. (Gøtzsche 2015.) Seulontaa ylläpitäessä ei pitäisikään luottaa enää hyvänä pidettyyn lähtöajatukseseen tai osin vanhentuneisiin ristiriitaisiin tutkimustuloksiin, jotka keskittyvät seulonnan hyötyihin. Tärkeämpää olisi kiinnittää huomiota siihen, mitä voidaan pitää hyväksyttävänä hyötyjen ja haittojen suhteena. Tähän tuskin on olemassa absoluuttista oikeaa vastausta, mutta pidän ilmeisenä, että suhde ei nykyisellään vaikuta hyväksyttävältä.

Jotkut tahot ovatkin suosittaneet rintasyöpäseulontojen lopettamista, aiheuttaen täten valtavan kohun. Sveitsin lääketieteellinen lautakunta oli ensimmäinen virallinen taho, joka ehdotti omassa maassaan seulonnoista luopumista, pitkälti samoihin johtopäätökseen vedoten, joihin tässäkin tutkielmassa on päädytty (ks. esim. Biller-Anderno & Jüni 2014). Seulonnan lopettaminen ei tunnu kuitenkaan saavan suurta suosiota taakseen. Onko seulonnan ja laajemminkin terveille tehtävien tarkastusten hyvältä vaikuttava idea iskostettu niin syväälle meihin, että ajatuskin niiden hyödyttömyydestä tai haitallisuudesta aiheuttaa sellaisen vastareaktion, jossa argumentit pohjautuvat enemmänkin tunteisiin kuin tutkimustuloksiin? Luotettava tutkittu tieto ei ollut tärkein syy, jonka perusteella seulontaohjelmia on otettu käyttöön, joten kenties tutkimustieto ei ole myöskään se, jonka vuoksi seulontoja päätetään ylläpitää.

Tässä tutkielmassa pohdittiin seulontojen historiaa vain lyhyesti, mutta näiden esille nostettujen asioiden pohjalta voi päätellä ainakin sen, että silloin kun seulontaohjelmia, kuten rintasyöpäseulontoja on aloitettu, on tutkimustieto niiden vaikutuksista ollut hataraa. Näin voikin päätellä, että vahva ehkä ideologinenkin usko varhaiseen havaitsemiseen on seulontojen käyttöönoton taustalla enemmän, kuin vahvat tutkimusnäytöt. Valitettavasti näyttää kuitenkin myös siltä, että tilanne ei tästä ole muuttunut – vaikka tieto seulonnan

hyötyjen ja haittojen huonosta suhteesta kumuloituu, ei seulonnoista luopumista ole harkittu ilmeisesti kovinkaan laajasti. Rintasyöpäseulonnan kohdalla ainakin arkikeskusteluista päätelleen voi nähdä seulonnasta tulleen jonkinlaisen tasa-arvokysymyksen, joka liitetään osaksi nimenomaan naisten terveydestä ja kehosta huolehtimista. Rintasyöpäseulonnan tuskin ollaan valmiita luopumaan, vaikka se osoitettaisiin vaikuttamattomaksi.

Joukkoseulontojen lopettaminen ei ole yksinkertaista myöskään siksi, että tämä johtaisi todennäköisesti siihen, että naiset hakeutuvat opportunistiseen seulontaan, ainakin jos edelleen uskovat seulonnan edistävän heidän terveyttään. Chiolero & Rodondi (2014) ovatkin todenneet, ettei seulontaohjelmista tule niin vain luopua, koska opportunistinen seulonta tuottaisi vielä vähemmän hyötyä kuin joukkoseulonta. Näin toki väestötasolla ajatellen onkin – näin seulonnassa kävisivät ehkä entistä enemmän ne naiset, joiden rintasyöpäriski on vähäisin. Tällöin seulonnasta olisi odotettavissa yhä vähemmän vaikutuksia rintasyöpäkuolleisuudelle väestötasolla mitattuna. Yksiotasolla tämä ei kuitenkaan sinänsä vaikuttaisi yksittäisen naisen saamaan hyötyyn tai haittaan seulonnasta. On vaikea nähdä kuinka, kuinka seulontaan osallistuvien naisten määrä vaikuttaa yksittäisen naisen hyötyyn tai haittaan. Onko siis oikein vaatia, että nainen usein tietämättään altistaa itseään seulonnan haitoille, vain hyödyttääkseen väestötasolla laskennallisesti muita? Tai onko oikein, että naisia patistetaan osallistumaan seulontaan tämän vuoksi?

Jatkotutkimusaiheita

Tutkielman teon aikana nousi esiin huoli siitä, millaista tietoa rintasyöpäseulonnan naisille annetaan ja kuinka he sitä tulkitsevat. Seulonnan vaikutusten arviointi on monimutkaista, ja näihin sisältyy monenlaisia harhoja, jotka voivat vääristää tulosten tulkintaa. Intuitiivisesti voisi esimerkiksi ajatella, että pidentynyt selviytyvyys on hyvä todiste siitä, että seulonta on vaikuttavaa, mutta näin ei kuitenkaan ole.

Jatkotutkimusaiheena nousikin esiin: onko annettu tieto linjassa laajemman tutkimustiedon kanssa ja onko tieto esitetty siten, että vaikutusten absoluuttista määrää on mahdollista arvioida? Tämän pohjalta olisi tärkeää pohtia erityisesti sitä, kuinka tämä tieto vaikuttaa naisten päätöksentekoon seulontaan osallistumisesta. Suomessa seulontaan osallistuu yli 82% naisista, joka on huomattavasti enemmän kuin monissa muissa maissa (OECD tilastot haettu 20.10.2019). Miksi osallistuminen juuri Suomessa on yleisempää?

Onko taustalla jokin kulttuurinen tekijä vai onko rintasyöpäviestinnässä jotain, joka lisää osallistumista?

Liiallinen lääketiede ja sen osana ylidiagnostiikka on noussut tiedeyhteisössä polttavaksi tutkimusaiheeksi viimeisen 10 vuoden aikana, mutta meillä Suomessa aihe on ollut vielä toistaiseksi hieman vähemmän esillä. Olisi tärkeää selvittää kuinka suomalaiset naiset suhtautuvat esimerkiksi rintasyöpäseulonnan hyötyihin ja haittoihin, miten he ymmärtävät ylidiagnostiikan ja millaisen määrän haittoja he olisivat valmiita hyväksymään.

Rintasyöpäseulonnan edellytyksiä tulisi harkita uudelleen, ja tässä olisi varsin perusteltua pohtia hyväksyttävien hyötyjen ja haittojen suhdetta myös rintasyöpäseulonnan kohderyhmän kannalta. Tämän lisäksi tulisi tarkastella myös sitä, kuinka naiset tekevät päätöksiä seulontaan osallistumisesta. Perustuuko päätös annettuun tietoon, vai esimerkiksi enemmän tunnepohjaiseen harkintaan? Vai voiko olla jopa niin, ettei päätöstä seulontaan osallistumisesta edes tarkemmin pohdita, ainakaan kun se järjestetään joukkoseulontana? Asioita on kansainvälisesti tutkittu jonkin verran (ks. esim. Rosenbaum 2014; Scherer & Fagerlin 2019), mutta olisi ehdottoman tärkeää näiden osalta tarkastella nimenomaan suomalaisten naisten näkemyksiä, jotka voivat joko erota tai olla samankaltaisia muissa maissa saatujen tutkimustulosten kanssa.

Yhteenveto

Rintasyöpäseulonnassa hyödyt eivät ylitä haittoja. On osoittautunut, että rintasyöpä sairautena ei sovi nykyisin menetelmin seulottavaksi heterogeenisyytensä vuoksi – vain tietynlaisten syöpien kohdalla varhaisemmasta havaitsemisesta voisi olla hyötyä, mutta nämä ovat valitettavasti juuri niitä syöpätyyppejä, jotka löydetään oireiden perusteella. Rintasyövän hoito on kehittynyt ja kuolleisuus rintasyöpään onkin tämän ansiosta laskenut – näin myös seulonta, jos sen näkee olevan hyödyllistä, on käynyt yhä turhemmaksi. Rintasyöpäseulonnan jatkamista tulisi arvioida uudelleen riippumattomasti ja tutkittuun mahdollisimman luotettavaan tietoon perustuen.

Lähteet

Adami, H. , Kalager, M. , Valdimarsdottir, U. , Bretthauer, M. & Ioannidis, J. P. (2019), Time to abandon early detection cancer screening. *Eur J Clin Invest*, 49: e13062. doi:10.1111/eci.13062

American Cancer Society (2017). *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017. luettu 19.10.2019

Andersson, I., Aspegren, K., Janzon, L., Landberg, T., Lindholm, K., Linell, F., ... Sigfússon, B. (1988). Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 297(6654), 943–948. doi:10.1136/bmj.297.6654.943

Arpino, G., Bardou, V., Clark, G., Elledge, R. (2004). Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Research* 2004;6(3): R149-56. Epub 2004 Feb 17. DOI: 10.1186/bcr767

Autier, P. & Boniol, M. (2018). Mammography screening: A major issue in medicine. *European Journal of Cancer* 90 (2018) 34-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.002>

Autier, P., Boniol, M., Gavin, A., Vatten, L.J. (2011). Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011; 343: d4411.

Autier, P., Boniol, M., Koechlin, A., Pizot, C., & Boniol, M. (2017). Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the netherlands: Population based study. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 359.

Baum, M. (2013). Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included *BMJ* 2013; 346: f 385.

Baum M. (2015). 'Catch it early, save a life and save a breast': this misleading mantra of mammography. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 108(9), 338–339. doi:10.1177/0141076815603563

Baré, M., Torà, N., Salas, D. ym. (2015). Mammographic and cilinical characteristics of dirrenet phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154:403-15.

Barratt, A. (2015). Overdiagnosis in mammography screening: A 45 year journey from shadowy idea to acknowledged reality. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 350.

Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*, 137(7), 1749–1757. doi:10.1002/ijc.29538

Bennet, R., Sellars, S. & Moss, S. (2011). Interval cancers in the NHS breast cancer screening programme in England, Wales and Northern Ireland. *British Journal of Cancer* 104, 57-577.

- Bond, M., Garside, R. and Hyde, C. (2015), A crisis of visibility: The psychological consequences of false-positive screening mammograms, an interview study. *Br J Health Psychol*, 20: 792-806. doi:10.1111/bjhp.12142
- Biller-Andorno, N., & Jüni, P. (2014). Abolishing mammography screening programs? A view from the swiss medical board. *The New England Journal of Medicine*, 370(21), 1965-1967.
- Black, W. & Welch, G. (1997). Screening for Disease. *AJR*; 168:3-11 0361-803X/97/1681-3.
- Brett, J. & Austoker, J. & Ong, G. (1998). Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast creening result groups five months after their last breast screening appointment. *Journal of public health medicine*. 20. 396-403.
- Bretthauer, M. & Kalager, M. (2013). Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer. *Br J Surg*, 100: 55-65. doi:10.1002/bjs.8995
- Brewer, N.T., Salz, T. & Lillie, S.E. (2007). Systematic Review: The Long-Term Effects of False-Positive Mammograms. *Ann Intern Med*. 2007;146:502–510. doi: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00006
- Brodersen, J., Kramer, B. S., Macdonald, H., Schwartz, L. M., & Woloshin, S. (2018a). Focusing on overdiagnosis as a driver of too much medicine. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 362.
- Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, O’Sullivan, J., Aranson, J., Woloshin, S. (2018b) Overdiagnosis: what it is and what it isn’t. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018;23:1-3.
- Broom, H. & Woodward, R. (1996). Medicalisation reconsidered: toward a collaborative approach to care. *Sociology of Health & Illness Vol 18 No. 3 1996* ISSN 0141-9889, pp. 357-378.
- Carter, S.M. & Barratt, A. (2017). What is overdiagnosis and why should we take it seriously in cancer screening? *Public Health Res Pract*. 2017;27(3):e2731722.
- Carter, S.M., Rogers, W., Heath, I., Degeling, C., Doust, J., Barratt, A. (2015). The challenge of overdiagnosis begins with its definition. *BMJ* 2015; 350 :h869
- Chew H. K. (2001). Adjuvant therapy for breast cancer: who should get what? *The Western journal of medicine*, 174(4), 284–287. doi:10.1136/ewjm.174.4.284
- Chiolero, A. & Rodondi, N. (2014). Lessons from the Swiss Medical Board Recommendation Against Mammography Screening Programs. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1541–1542. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4197
- Citrome, L. (2010) Relative vs. absolute measures of benefit and risk: what’s the difference? *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:94-102. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.1449.x

Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, V., Godwin, J. ym. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet. Dec 17;366(9503):2087-106*. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7

Conrad, P. (1992). Medicalization and Social Control. *Annual Review of Sociology*, 18, 209-232.

Darby, S. C., Marianne, E., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Brønnum Dorthe, . . . Hall, P. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 368(11), 987-998.

Di Cosimo, S., & Baselga, J. (2010). Management of breast cancer with targeted agents: Importance of heterogeneity. *Nature Reviews.Clinical Oncology*, 7(3), 139-47.

Dobell, H. (1861). Lectures on the Germs and Vestiges of Disease, and on the Prevention of the Invasion and Fatality of Disease by Periodical Examinations. London: Churchill; 1861.

Dobrow, M. J., Hagens, V., Chafe, R., Sullivan, T., & Rabeneck, L. (2018). Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 190(14), E422–E429. doi:10.1503/cmaj.171154

Drukker, C.A., Schmidt, M.K., Rutgers, E.J.T., Kerlikowske, K., Esserman, L., van Leeuwen, F., Pijnappel, R., Slaets, L., Bogaerts, J., van't Veer, L. (2014). Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancers. *Breast Cancer Res Treat (2014)* 144: 103.

Duffy, S. W., Nagtegaal, I. D., Wallis, M., Cafferty, F. H., Houssami, N., Warwick, J., ym. Lawrence, G. (2008). Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *American Journal of Epidemiology*, 168(1), 98-104. doi:10.1093/aje/kwn120

Eisenberg, J. (2016). Center for Clinical Decisions and Communications Science. Having a Breast Biopsy: A Review of the Research for Women and Their Families. 2016 May 26. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Consumers [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005-. Saatavilla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368364/>

Espié, M. (2014). The management of breast cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging. Volume 95, issues 7-8, 06_08, 2014*, P. 740-744. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.04.003>

Esserman, L., Ozanne, E., & van't Veer, L. (2013). Will early detection for breast cancer ever work? *Clinical Chemistry*, 59(1), 190-3.

Esserman L, Shieh Y. & Thompson I. (2009) Rethinking Screening for Breast Cancer and Prostate Cancer. *JAMA*. 2009;302(15):1685–1692. doi:10.1001/jama.2009.1498

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., Bray, F. (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon,

France: International Agency for Research on Cancer. Saatavilla: <https://gco.iarc.fr/today>, haettu [01.09.2019].

Folkman, J. & Kalluri, R. (2004) Cancer without disease. *Nature*. 2004 Feb 26;427(6977):787. DOI: 10.1038/427787a

Gaudet, M. Carter, B., Brinton, L. Falk, R., Gram, I. Luo, J., Milne, L. ym. (2017). Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies, *International Journal of Epidemiology*, Volume 46, Issue 3, June 2017, 881–893, <https://doi.org/10.1093/ije/dyw288>

Given-Wilson, R., Layer, G., Warren, M & Gazette, J-C. (1997) False negative mammography: causes and consequences. *The Breast*. Volume 6, Issue 6, Dec 1997, 361-366.

Glasziou, P., Moynihan, R., Richards, T. & Godlee, F. (2013). Too much medicine; too little care. *BMJ* 2013;347:f4247 doi: 10.1136/bmj.f47247.

Gray, J. A., Patnick, J., & Blanks, R. G. (2008). Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7642), 480–483. doi:10.1136/bmj.39470.643218.94

Grimes, D. & Scultz, K. (2002). Epidemiology series: An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359: 57-61.

Gøtzsche P. C. (2015). Mammography screening is harmful and should be abandoned. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 108(9), 341–345. doi:10.1177/0141076815602452

Gøtzsche P.C. & Jørgensen K.J. (2013). Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.

Gøtzsche P.C, Jørgensen K.J., Zahl, Mæhlen, J. (2011). Why mammography screening has not lived up to expectations from the randomised trials. *Cancer Causes & Control*, January 2012, Volume 23, Issue 1, 15-12.

Gøtzsche, P.C, Olsen, O. (2000) Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129–134

Gøtzsche P.C. & Nielsen, M. (2011). Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub4.

Harding, C., Pompei, F., Burmistrov, D., Welch, H.G., Abebe, R., Wilson, R.. (2015). Breast Cancer Screening, Incidence, and Mortality Across US Counties. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1483–1489. doi:10.1001/jamainternmed.2015.3043

Heikkinen, S., Miettinen, J., Koskenvuo, M., Huovinen, R., Pitkaniemi, J., Sarkeala, T. & Malila, N. (2016) Proportion of women with self-reported opportunistic mammography before organized screening, *Acta Oncologica*, 55:7, 865-869, DOI: 10.3109/0284186X.2016.1171392

- Helsingen, L., Vandvik, P., Jodal, H., Agoritsas, T., Lytvyn, L., Anderson, J. ym. (2019) Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline *BMJ* 2019; 367 :l5515
- Herman, C., Gill, H., Eng, J. & Fajardo, L. (2002). Screening for Preclinical Disease: Test and Disease Characteristics. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179: 825-831. 10.2214/ajr.179.4.1790825
- Hoffman, J.R. & Cooper, R.J. (2012). Overdiagnosis of Disease: A Modern Epidemic. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1123–1124. doi:10.1001/archinternmed.2012.3319
- Hoffman, B. (2016). Medicalization and overdiagnosis: different but alike. *Med Health Care and Philos* (2016) 19:253-264. DOI 10.1007/s11019-016-9693-6.
- Hofvind, S., Thoresen, S. & Tretli, S. (2004), The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*, 101: 1501-1507. doi:10.1002/cncr.20528
- Hubbard, R., Karlikowska, K., Flowers, C., Yankaskas, B., Welwei, Z., Migloretti, D. (2011). Cumulative Propability of False-Positive Recall or Biopsy Recommendation After 10 years of Screening Mammography: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):481-492.DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00004
- IARC (2002). *Breast Cancer Screening, volume 7*. IARC Handbooks of Cancer Prevention. ISBN 978-92-832-3007-6
- IARC (2014). *Breast cancer screening, volume 15*. IARC Handbooks of Cancer Prevention. ISBN 978-92-832-3015-1
- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. (2013) Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
- Illich I. (1975). The medicalization of life. *Journal of medical ethics*, 1(2), 73–77. doi:10.1136/jme.1.2.73
- Jørgensen, K. J. & Gøtzsche, P.C.(2009). Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends *BMJ* 2009; 339 :b2587
- Jørgensen, K. J., Zahl, P., & Gøtzsche, P.,C. (2010). Breast cancer mortality in organised mammography screening in denmark: Comparative study. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 340.
- Jørgensen, K.J., Gøtzsche, P.C., Kalager, M. ym. (2017). Breast Cancer Screening in Denmark: A Cohort Study of Tumor Size and Overdiagnosis. *Ann Intern Med*. 2017;166:313–323. doi: 10.7326/M16-0270
- Kalager, M., Adami, H., Bretthauer, M., Tamimi, R.M. (2012) Overdiagnosis of Invasive Breast Cancer Due to Mammography Screening: Results From the Norwegian Screening Program. *Ann Intern Med*. 2012;156:491–499. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00005

Kalager, M., Zelen, M., Langmark, F. & Adami, H-O. (2010). Effect of Screening Mammography on Breast-Cancer Mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363:1203-1210 DOI:10.1056/NEJMoa1000727

Krogsbøll, L.T., Jørgensen, K.J., Gøtzsche, P.C. (2019). General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD009009. DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub3.

Lees, B., Erickson, B., Huh, W. (2016). Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 214, Is 4, April 2016, 438-443.

Lindberg, L., Svendsen, M., Dømgård M., & Brodersen J. (2013) Better safe than sorry: a long-term perspective on experiences with a false-positive screening mammography in Denmark, *Health, Risk & Society*, 15:8, 699-716, DOI: 10.1080/13698575.2013.848845

Lousdal, M. L., Kristiansen, I. S., Møller, B., & Støvring, H. (2016). Effect of organised mammography screening on stage-specific incidence in Norway: population study. *British journal of cancer*, 114(5), 590–596. doi:10.1038/bjc.2016.8

Miglioretti, D.L, Lange, J., van den Broek, J.J, ym. (2016). Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Ann Intern Med*. 164:205–214. doi: 10.7326/M15-1241

Miller, A. B., To, T., Baines, C.J. & Wall, C. (2000). Canadian National Breast Screening Study-2: 13-Year Results of a Randomized Trial in Women Aged 50-59 Years. *JNCI*, Volume 92, Issue 18, 20 September 2000, 1490-1499. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.18.1490>

Miller, A. B., To, T., Baines, C. J., & Wall, C. (2002). The Canadian National breast screening study-1: Breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up: A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Annals of Internal Medicine*, 137(5), 305-12.

Miller, A. B., Wall, C., Baines, C.J., Sun, P, To, T., Narod, S. ... (2014). Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial *BMJ* 2014; 348 :g366

Morrison, A. (1985) *Screening in Chronic Disease*. Monographs in epidemiology and biostatistics volume 7. Oxford University Press. ISBN 0-19-503505-4.

Moss, S., Cuckle, H., Evans, A., Johns, L., Waller, M., Bobrow, L. ym. (2006) Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *The Lancet*. Volume 368, Issue 9552, P2053-2060. Dec 09,2006. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69834-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69834-6)

Moynihan, R., Doust, J., & Henry, D. (2012). Preventing overdiagnosis: How to stop harming the healthy. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 344 doi:<http://dx.doi.org.libproxy.tuni.fi/10.1136/bmj.e3502>

Mukhtar, T. K., Yeates, D. R., & Goldacre, M. J. (2013). Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-

based study. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 106(6), 234–242.
doi:10.1177/0141076813486779

Mäkelä, M. & Autti-Rämö, I. (2014). teoksessa: Sauni, Riitta (toim.) *Seulonnat Suomessa 2014. Terveysthuollon seulontojen nykytila ja tulevaisuuden näkymät*. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2014:17. ISBN 978-952-00-3534-1.

Nelson, H., Cantor, A., Humphrey, L., ym. (2016). Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan. (Evidence Syntheses, No. 124.) Saatavilla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343819/>

Nickel, B., Moynihan, R., Barratt, A., Brito, J. P., & McCaffery, K. (2018). Renaming low risk conditions labelled as cancer. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 362.

OECD. Health Care Utilisation: Screening Statistics: stats.oecd.org/ Haettu 20.10.2019

Penston, J. (2011). Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? Yes *BMJ* 2011; 343 :d6395

Plecha, D. & Marshall, H. (2016). Current Controversies and Changing Standards in Mammography. *Journal of Radiology Nursing. Volume 35, Issue 2, June 2016*. 74-84.
<https://doi.org/10.1016/j.jradnu.2016.02.002>

Prasad, V., Lenzer, J., & Newman, D. H. (2016). Why cancer screening has never been shown to "save lives"-and what we can do about it. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 352 doi:<http://dx.doi.org.libproxy.tuni.fi/10.1136/bmj.h6080>

Puliti, D., Duffy, S. W., Miccinesi, G., De Koning, H., Lynge, E., Zappa, M., & Paci, E. (2012). Overdiagnosis in Mammographic Screening for Breast Cancer in Europe: A Literature Review. *Journal of Medical Screening*, 19(1_suppl), 42–56.
<https://doi.org/10.1258/jms.2012.012082>

Raffle, A. & Gray, M. (2007). *Screening: Evidence and practice*. Oxford university press. ISBN 978-0-19-921449-5.

Rogers, W. & Mintzker, Y. (2016). Getting clearer on overdiagnosis. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 22 (2016) 580-587. doi: 10.1111/jep.12556.

Rosenbaum, L. (2014). Invisible risks, emotional choices — mammography and medical decision making. *The New England Journal of Medicine*, 371(16), 1549-1552.
doi:<http://dx.doi.org.libproxy.tuni.fi/10.1056/NEJMms1409003>

Rostgaard, K., Væth, M., Rootzén, H. & Lynge E. (2010) Why did the breast cancer lymph node status distribution improve in Denmark in the pre-mammography screening period of 1978–1994?, *Acta Oncologica*, 49:3, 313-321, DOI: 10.3109/02841861003602074

Sapir R. (2003). Does mammography hurt? *J Pain Symptom Manage* 2003;25(1):53– 63.

Saquib, N., Saquib, J & Ioannidis, J. (2015) Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *International Journal Of Epidemiology*, 2015, 264-277. doi: 10.1093/ije/dyu140.

Scherer, L. & Fagerlin, A. (2019) A Bias for Action in Cancer Screening? *Journal of Experimental Psychology: Applied*. Issue: Volume 25(2), June 2019, 149-161 DOI: 10.1037/xap0000177

SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> Luettu 19.10.2019

Shapiro, S. (1977). Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer*. Volume 39, Issue 6, June 1977, 2772-2782. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197706\)39:6<2772::AID-CNCR2820390665>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197706)39:6<2772::AID-CNCR2820390665>3.0.CO;2-K)

Shapiro, S. (1997). Periodic Screening for Breast Cancer: The HIP Randomized Controlled Trial, *JNCI Monographs*, Volume 1997, Issue 22, January 1997, 27–30, <https://doi.org/10.1093/jncimono/1997.22.27>

Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus, Rintasyövän seulonta, verkkosivusto: <https://stm.fi/seulonnat/rintasyovan-seulonnat>

Steele, R. & Brewster, D. (2011). Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? *No BMJ* 2011; 343 :d6397

Suomen Syöpärekisteri (2017). Tilastot: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/> luettu 19.10.2019

Suomen Syöpärekisteri (2018a). Verkkosivusto: Kohti uutta suolistosyövän seulontaa! <https://syoparekisteri.fi/2018/06/11/kohti-uutta-suolistosyovan-seulontaa/>

Suomen syöpärekisteri (2018b). Rintasyövän seulontaohjelma, Vuosikatsaus 2018. Saatavilla: <https://syoparekisteri.fi/seulonta/rintasyovanseulonta/>

Suomen syöpärekisteri (2019). Rintasyövän seulonta (tilastot), verkkosivusto: <http://stats.cancerregistry.fi/joukkistilastot/rinta.html> Luettu 20.10.2019

Tabar, L., Fagerberg, G., Duffy, S. W., & Day, N. E. (1989). The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *Journal of epidemiology and community health*, 43(2), 107–114. doi:10.1136/jech.43.2.107

Tamimi, R. M., Colditz, G. A., Hazra, A., Baer, H. J., Hankinson, S. E., Rosner, B., ... Collins, L. C. (2012). Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 131(1), 159–167. doi:10.1007/s10549-011-1702-0

Tikkanen, K. A. O., Dahm, P., Lytvyn, L., Heen, A. F., Vernooij, R. W. M., Siemieniuk, R. A. C., . . . Agoritsas, T. (2018). Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A clinical practice guideline. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 362 doi:<http://dx.doi.org.libproxy.tuni.fi/10.1136/bmj.k3581>

Tosteson, A., Fryback, D., Hammond, C., ym. (2014). Consequences of False-Positive Screening Mammograms. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):954–961. doi:10.1001/jamainternmed.2014.981

US Preventive Services Task Force. (2018). Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(18):1901–1913. doi:10.1001/jama.2018.3710

van Dijk, W., Faber, M. J., Tanke, M. A., Jeurissen, P. P., & Westert, G. P. (2016). Medicalisation and Overdiagnosis: What Society Does to Medicine. *International journal of health policy and management*, 5(11), 619–622. doi:10.15171/ijhpm.2016.121

Varhila, K. (2019). Tarvitsemme terveydenhuollon priorisointiin yhteiset periaatteet (kolumni). Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, julkaistu 9.10.2019 https://stm.fi/artikkeli/-/asset_publisher/tarvitsemme-terveydenhuollon-priorisointiin-yhteiset-periaatteet

Wegwarth, O., Schwartz, LM., Woloshin, S., Gaissmaier, W. & Gigenzer, G. (2012). Do Physicians Understand Cancer Screening Statistics? A National Survey of Primary Care Physicians in the United States. *Ann Intern Med.* 2012;156:340–349. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00005

Wegwarth, O., Widschwendter, M., Cibula, D. (2018). What do European women know about their female cancer risks and cancer screening? A cross-sectional online intervention survey in five European countries *BMJ Open* 2018;8:e023789. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023789

Welch, H.G. (2018). The heterogeneity of cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2018) 169: 207. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4691-4>

Welch, H. G. & Black, W. (2010). Overdiagnosis in Cancer, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 102, Issue 9, 5 May 2010, 605–613*, <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>

Welch, H.G. & Passow, H.J. (2014). Quantifying the Benefits and Harms of Screening Mammography. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):448–454. doi:10.1001/jamainternmed.2013.13635

Welch, H. G., Prorok, P. C., O'Malley, A. J., & Kramer, B. S. (2016). Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med*, 375(15), 1438-1447. doi:10.1056/NEJMoa1600249

Welch, H.G., Schwartz, L.M., Woloshin, S. (2000). Are Increasing 5-Year Survival Rates Evidence of Success Against Cancer? *JAMA.* 2000;283(22):2975–2978. doi:10.1001/jama.283.22.2975

Welch, H. G., Woloshin, S., Schwartz, L. (2008). The Sea of Uncertainty Surrounding Ductal Carcinoma In Situ—The Price of Screening Mammography, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 100, Issue 4, 20 February 2008,228–229*, <https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1093/jnci/djn013>

Wilson, J.M.G. & Jungner, G. (1968). *Principles and practice of screening for disease* Geneva: WHO; 1968.

Yaffe, M. & Mainprize, J. (2011). Risk of Radiation-induced Breast Cancer from Mammographic Screening. *Radiology* 2011 258:1, 98-105

Yudkin, J. S., & Montori, V. M. (2014). The epidemic of pre-diabetes: The medicine and the politics. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 349
doi:<http://dx.doi.org.libproxy.tuni.fi/10.1136/bmj.g4485>

Youlten, D., Cramb, S., Dunn, N., Muller, J., Pyke, C. & Baade, P. (2012). The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality, *Cancer Epidemiology, Volume 36, Issue 3, 2012, 237-248*, ISSN 1877-7821, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.007>

Zola, I. (1972). Medicine as an institution of social control. *Sociological Review*, 20, 487–504.