

HALO-RYHMÄ:

KIMMO TAARI

professori, osastonylilääkäri
HUS, urologian klinikka

KRISTINA HOTAKAINEN

LT, erikoislääkäri
HUSLAB

MAIJA SAJONKARI

FM, lääketieteellinen kirjoittaja
THL, Finohta

RIITTA GRAHN

FM, informaattikko
THL, Finohta

JAANA LEIPÄLÄ

dosentti, ylilääkäri
THL, Finohta



PCA3-geenitesti eturauhas- syövän diagnostiikassa

Lähtökohdat

Eturauhassyövän diagnostiikassa ja seurannassa käytetään yleisesti seerumin PSA:n määrittystä, jonka heikkoutena on epäspesifisyys. Eturauhassyöpägeeni 3:n eli PCA3:n lähetti-RNA:n määrittystä virtsasta on ehdotettu kliiniseen käyttöön soveltuvaksi diagnostiseksi testiksi.

Tämän järjestelmällisen katsauksen tarkoituksena oli arvioida Suomessa kaupallisesti saatavana olevan PCA3-testin herkkyyttä ja spesifisyyttä eturauhassyövän osoittamisessa histologiseen tutkimukseen verrattuna ja testin korrelaatiota todettujen syöpien kokoon ja laatuun. Lisäksi arvioitiin, voidaanko PCA3-testin käytöllä vähentää eturauhasbiopsioiden ottamista.

Menetelmät

Järjestelmällisellä kirjallisuushaulla haettiin artikkeleita Medline-, Cochrane- ja Journals@Ovid-tietokannoista.

Tulokset

Kirjallisuushaussa löytyi 144 tutkimus- ja katsausartikkelia, joista 6 alkuperäistutkimusta vuosilta 2006–2008 täytti valintakriteerit. Tutkimuksissa raportoitiin joko eturauhasbiopsian tai radikaalin prostatektomian yhteydessä määritetyn PCA3-testin tuloksia, joita verrattiin joko biopsian tai poistetun kasvaimen histologiseen tutkimukseen tai seerumin kokonais- tai vapaan PSA:n pitoisuuteen. Positiivisen histologisen löydöksen ennustamisessa Receiver Operating Characteristic (ROC) -analyysissä PCA3-testin AUC-arvoiksi raportoitiin 0,66–0,78. PCA3-testin tulos korreloi kasvaimen kokoon ja eturauhaskapselin läpikasvuun. Missään tutkimuksessa ei raportoitu biopsian tai prostatektomian jälkeistä seuranta. Kirjallisuushaussa ei löydetty lainkaan tutkimuksia, joissa olisi seurattu eturauhassyövän ilmaantumista potilailla, joilla on suurentunut seerumin PSA-pitoisuus mutta pieni virtsan PCA3-pitoisuus.

Päätelmät

Näyttö PCA3-testin hyödyllisyydestä eturauhassyövän diagnostiikassa on toistaiseksi niukkaa. PCA3 ei todennäköisesti yksinään ole riittävän herkkä eturauhassyövän merkkiaine. PCA3-testistä voi olla muihin tutkimuksiin yhdistettynä hyötyä arvioitaessa eturauhassyövän todennäköisyyttä ja aggressiivisuutta.

Noin joka viidennellä miehellä todetaan eturauhasen syöpä ennen 80 vuoden ikää (kumulatiivinen ilmaantuvuus 80 vuoden ikään mennessä 18 %). Vuoden 2009 alussa Suomessa oli elossa 35 157 eturauhasen syöpää sairastavaa miestä (1). Eturauhassyövän aiheuttama kuolleisuus on vähentynyt viime vuosina, mutta edelleen vuosittain noin 800 miestä kuolee tautiin.

Eturauhassyövän diagnoosi perustuu histologiseen tutkimukseen. Varhaiseen diagnoosiin on yhä yleisemmin pyritty määrittämällä prostataspesifistä antigeenia (PSA) seerumista (2). PSA-määrityksen yleistynyt käyttö onkin lisännyt eturauhassyövän ilmaantuvuutta.

Suurin osa varhaisen eturauhassyöpädiagnoosin saaneista ei kuitenkaan kuole tautiinsa: paikallista eturauhassyöpää sairastavista 90 % on elossa 10 vuoden kuluttua taudin toteutumisesta. PSA-määritysten perusteella löytyy siis paikallisia pieniä syöpiä, joista suuri osa on kliinisesti merkityksettömiä. Ylidiagnostiikka johtaa turhiin hoitoihin ja merkittäviin haittavaikutuksiin, kuten virtsainkontinenssiin ja erektiohäiriöön.

PSA-määritys ennustaa syöpää huonosti: jopa 75 %:ssa PSA-arvon (2,5–10,0 µg/l) ja/tai sormitunnustelun perusteella otetuista eturauhasen koepaloista ei todeta syöpää (3).

Euroopan urologiyhdistys (EAU) suosittelee

VERTAISARVIOITU



P = miehet, joille tehdään eturauhasbiopsia, uusintabiopsia aiemman negatiivisen tuloksen jälkeen tai radikaali prostatektomia biopsian perusteella

I = PCA3-geenitesti

C = eturauhasbiopsian histologinen tutkimus

O = herkkyys ja spesifisyys, uusinta-biopsioiden väheneminen, korrelaatio todettujen syöpien kokoon ja laatuun

uusintabiopsian ottoa negatiivisen biopsiatuloksen jälkeen kliinisten löydösten tai PSA-arvon perusteella (4). Noin 80 % uusintabiopsioista on negatiivisia (3). Biopsioiden otto aiheuttaa paitsi haittoja potilaille (huolta, epämukavuutta, verenvuotoa ja infektoita) myös kustannuksia terveydenhuollolle. Diagnostiikan parantamiseksi ja biopsioiden vähentämiseksi on etsitty PSA:ta spesifisempiä eturauhassyövän merkkiaineita. Yksi ehdokas on eturauhassyöpägeeni 3:n eli PCA3:n lähetti-RNA.

PCA3:n määrittäminen

PCA3:n (tai PCA3^{DD3} tai DD3^{PCA3}) proteiinia koodaamaton lähetti-RNA (mRNA) ilmentyy eturauhassyöpäkudoksessa monikymmenkertaisesti normaaliin ja hyvinlaatuisesti suurentuneeseen eturauhaskudokseen verrattuna, eikä sitä juuri ilmenny muissa kudoksissa (5,6,7). PCA3-geenin ilmentyminen on siis hyvin spesifistä eturauhassyöväälle.

PCA3-testissä PCA3:n ja PSA:n mRNA:n määrä mitataan kokovirtsan eturauhasen sivelyn jälkeen erittyneistä soluista nukleiinihappomonistuksen avulla. Toisin kuin PCA3, PSA-mRNA ilmentyy yhtä voimakkaasti eturauhassyöpäsoluissa kuin hyvinlaatuisessa eturauhaskudoksessa, joten PSA-mRNA:n määrä kuvastaa eturauhasperäisten solujen määrää näytteessä ja PCA3/PSA-mRNA-suhde korreloituu syöpäsolujen osuuteen. PCA3-testin tulos annetaan PCA3- ja PSA-kopioiden määrän suhteena (PCA3-pisteet), joka laskeaan kaavalla $\text{PCA3-pisteet} = [\text{PCA3-kopiot/ml/PSA-kopiot/ml}] \times 1000$ (8).

Ensimmäiset PCA3/PSA-mRNA-suhteen määrittämiseksi käytetyt kvalitatiiviset testit (uPM3) perustuivat nukleiinihappomonistukseen (9,10). Ns. toisen sukupolven testeissä (DD3^{PCA3}) sovellettiin kvantitatiivista käänteiskopiointi-polymeraasiketjureaktiomenetelmää (RT-PCR) (7,11). Ns. kolmannen sukupolven testeissä kohdesekvenssin puhdistus ja monistus tapahtuvat GenProben teknologialla (12). Kaikki nämä menetelmät eroavat toisistaan sekä RNA-eristyksen että nukleiinihappomonistuvaiheen suhteen. Tässä katsauksessa käsitellään vain ainoaa Suomessa kaupallisesti saatavilla olevaa testiä eli GenProben Progensa PCA3-testiä. Termillä PCA3-testi viitataan tästä eteenpäin vain Progensa PCA3-testiin.

Näytteenotto ja rajoitukset

PCA3-testin luotettavuuteen vaikuttaa suuresti näytteen riittävyys ja näytteenottotekniikan on oltava oikea.

Potilasta pyydetään juomaan noin puoli litraa vettä. Juuri ennen virtsanäytteen ottamista eturauhasen molempia lohkoja sivellään tyvestä kärkeen kolme kertaa lateraalipuolelta aloittaen. Eturauhasta ei ole tarkoitus hieroa vaan painaa niin, että sen pinta painuu noin senttimetrin verran. Tällöin eturauhasen soluja kulkeutuu tiehytjärjestelmän kautta virtsaputkeen ja ne voidaan kerätä talteen virtsaamisen alussa. Välttämättä eturauhasen painamisen jälkeen erittyvä virtsa (20–30 ml) kerätään säilöntäaineettomaan, suljettavaan keräysastiaan. Testi vaatii vähintään 2,5 ml virtsaa, mutta koko virtsamäärä käytetään, ellei potilas pysty lopettamaan virtsaamista. Virtsa sekoitetaan kääntelemällä näyteastiaa viidesti ylösalaisin. Näytteestä 2,5 ml siirretään valmistajan toimittamaan siirtoputkeen, jonka sisältämä liuos hajottaa solut ja stabiloii RNA:n määrittämiseksi asti. Siirtoputken korkki suljetaan ja putkea käännettäen jälleen viidesti ylösalaisin. Näin käsitelty virtsanäyte on toimitettava analyysipaikkaan viiden päivän kuluessa niin, ettei näytteen lämpötila ylitä 30 °C. Tämän jälkeen näytteitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 14 päivän ja pakastettuna (-20 °C) 90 päivän ajan sekä sulattaa ja pakastaa enintään viisi kertaa (13).

Testiä ei suositella tehtäväksi potilaille, jotka käyttävät seerumin PSA:han vaikuttavia lääkkeitä (esim. finasteridi, dutasteridi) tai saavat antiandrogeenihoitoa, koska näiden lääkkeiden vaikutuksia PCA3:n ilmentymiseen ei tunneta. Lisäksi eturauhaskudokseen vaikuttavat toimenpiteet (prostatektomia, biopsia, sädehoito) saattavat aiheuttaa muutoksia geenien ilmentymisessä ja häiritä testin tulkintaa. Kuitenkaan Haesen ym. mukaan aiemmat biopsiat eivät heikennä PCA3-testin luotettavuutta (3).

Käytäntö ja ohjeistus

PCA3-testi on Suomessa ollut saatavana vain Medix Laboratoriot Oy:sta (nykyisin Yhtyneet Medix Laboratoriot). Eturauhassyövän Käypä hoito -suosituksessa (14) PCA3-testiä ei mainita. Euroopan urologiyhdistyksen ja Yhdysvaltain kliinisen biokemian tuoreet suositukset

Kirjallisuutta

- 1 Suomen Syöpärekisteri, www.syoparekisteri.fi, päivitetty 03.02.2010
- 2 Ruutu M, Rannikko A, Malmi H, Vasarainen H, Mikkola A. Hyväennusteisen paikallisen eturauhassyövän hoidosta voi olla enemmän haittaa kuin hyötyä. *Duodecim* 2009;125:1516–23.
- 3 Haese A, de la Taille A, van Poppel H ym. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081–8.
- 4 Heidenreich A, Aus G, Bolla M ym. Guidelines on prostate cancer. [Noudettu 20.11.2009]. Saatavilla: HYPERLINK "http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf" http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf .
- 5 Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW ym. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975–9.
- 6 de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW ym. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695–8.
- 7 Hesselts D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I ym. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8–15.
- 8 PROGENSA™ PCA3/PSA Proficiency Panel-taitopaneelit; käyttöohje. [Noudettu 12.11.2009]. Saatavilla: HYPERLINK "http://www.gen-probe.com/pdfs/pi/500617-Fl-RevC.pdf" http://www.gen-probe.com/pdfs/pi/500617-Fl-RevC.pdf.
- 9 Fradet Y, Saad F, Aprikian A ym. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64:311–5.
- 10 Tinzi M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine—a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182–6.
- 11 van Gils MP, Hesselts D, van Hooij O ym. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007;13:939–43.
- 12 Groskopf J, Aubin SM, Deras IL ym. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089–95.
- 13 PROGENSA™ PCA3 -määritys. [Noudettu 30.11.2009]. Saatavilla: HYPERLINK "http://www.gen-probe.com/pdfs/pi/501377-Fl-RevA.pdf" http://www.gen-probe.com/pdfs/pi/501377-Fl-RevA.pdf .
- 14 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Urologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Eturauhassyöpä. Käypä hoito -suositus, päivitys 14.11.2007. www.kaypahoito.fi

TAULUKKO 1.

Kirjallisuushaussa kriteerit täyttäneiden kliinisten tutkimusten asetelmat ja aineistot.

Tutkimus	Asetelma	Aineisto	PSA, µg/l
Groskopf ym. 2006	PCA3-pisteet vs. biopsiatulos, vertailu PSA:han	3 ryhmää: biopsia 70, terveet 52, radikaali prostatektomia 21; biopsia + terveet: riittävä näyte 110	vähintään 2,5
Marks ym. 2007	PCA3 uusintabiopsiaa otettaessa, vertailu PSA:han	233, joista 226 riittävä näytettä: 60 syöpää, 166 negatiivista biopsiaa	vähintään 2,5
Deras ym. 2008	PCA3 vs. biopsiatulos	570 (kaikilta ei kaikkea dataa); 277:llä ensimmäinen biopsia, 280:lla aiempi negatiivinen biopsia	vähintään 2,5
Haese ym. 2008	PCA3 uusintabiopsiaa otettaessa, vertailu vapaaseen PSA:han	470, joista 463 riittävä näytettä	ei ilmoitettu
Nakanishi ym. 2008	PCA3 vs. Gleason-pisteet ja tuumorikoko biopsioitaessa tai radikaaliprostatektomiassa	biopsia 59, radikaali prostatektomia 83	vähintään 2,5
Whitman ym. 2008	PCA3 vs. syövän ekstrakapsulaarinen leviäminen ja tuumorin koko radikaaliprostatektomiassa	72, kaikilla syöpä ja radikaali prostatektomia	1–32 (ennen leikkausta)

(4,15) mainitsevat PCA3-määrityksen olevan tutkimuskäytössä.

Katsauksen tavoite ja menetelmät

Tämän järjestelmällisen katsauksen tarkoituksena oli arvioida PCA3-testin herkkyyttä ja spesifisyyttä eturauhassyövän osoittamisessa histologiseen tutkimukseen verrattuna ja korrelaatiota todettujen syöpien kokoon ja laatuun. Lisäksi tavoitteena oli arvioida PCA3-testiin liittyviä haittoja ja selvittää, voidaanko PCA3-testin käytöllä vähentää eturauhassyöpien ottamista.

Mukaan otettiin laadukkaat järjestelmälliset katsaukset ja kliiniset tutkimukset, joiden tutkimusasetelma määriteltiin seuraavasti:

- Potilaina ovat miehet, joille tehdään eturauhassyövän biopsia suurentuneen PSA-arvon tai muun syyn takia, joille tehdään eturauhasen uusintabiopsia, kun aiempi biopsia on ollut negatiivinen, tai miehet, joille tehdään biopsiatuloksen perusteella radikaali prostatektomia.
- Interventio on PCA3-geenitesti virtsasta (kaupallisesti saatavilla oleva ProgenSA PCA3).

- Vertailutesti on eturauhassyövän histologinen tutkimus.
- Tulosuuttajat ovat testin herkkyys ja spesifisyys eturauhassyövän osoittamisessa, korrelaatio todettujen syöpien kokoon ja laatuun sekä uusintabiopsioiden määrän väheneminen.

Kirjallisuushaku ja kirjallisuuden laadun arviointi

Virtsasta tehtävän PCA3-geenitestin vaikuttavuutta eturauhassyövän diagnostiikassa arvioivia artikkeleita haettiin Medline-, Cochrane- ja Journals@Ovid tietokannoista touku-kuussa 2009 hakusanoilla prostate cancer ja PCA3. Hakuja täydennettiin lääketieteellisillä asiasanoilla, rinnakkaistermeillä ja tuotenimellä (Liitetaulukko 1, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 18/2010). Lisäksi haettiin meillä olevia tutkimuksia ClinicalTrials.gov/- ja metaRegister of Controlled Trials (mRCT) -tietokannoista.

Neljä kirjoittajaa (KT, KH, MS, JL) luki hauras löytyneiden tutkimusten tiivistelmät toisistaan riippumatta ja valitsi kokonaisina alkuperäisjulkaisuina tilattavat julkaisut. Katsaus-

- 15 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH ym. Use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. [Noudettu 13.1.2009]. Saatavilla: <http://www.aacc.org/members/nac/b/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/major/Documents/TumorMarkersMajor09.pdf>
- 16 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
- 17 Deras IL, Aubin SM, Blase A ym. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
- 18 Marks LS, Fradet Y, Deras IL ym. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-5.
- 19 Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA ym. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-9.
- 20 Whitman EJ, Groskopf J, Ali A ym. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008;180:1975-8.
- 21 Downes MR, Byrne JC, Pennington SR, Dunn MJ, Fitzpatrick JM, Watson RW. Urinary markers for prostate cancer. *BJU Int* 2007;99:263-8.
- 22 Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM ym. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
- 23 Finne P, Auvinen A, Maattänen L ym. Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a prostate-specific antigen level of <3.0 microg per liter. *Eur Urol* 2008;54:362-70.
- 24 Laxman B, Morris DS, Yu J ym. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:645-9.

Sidonnaisuudet

Kimmo Taari on osallistunut kongresseihin terveydenhuoltoalan yritysten (Ferring, Pfizer, Sanofi-Aventis) kustantamana, antanut asiantuntija-apua palkkiota vastaan (Astellas, GlaxoSmithKline) ja toiminut kutsuttuna luennoitsijana koti- ja ulkomaisissa tilaisuuksissa lääkealan yrityksen (GlaxoSmithKline) kustantamana. Kristina Hotakainen on toiminut kutsuttuna luennoitsijana koti- ja ulkomaisissa tilaisuuksissa lääkealan yrityksen (Abbott Oy) kustantamana. Maija Sajonkari: ei sidonnaisuuksia Riitta Grahne: ei sidonnaisuuksia Jaana Leipälä: ei sidonnaisuuksia

TAULUKKO 2.

Progenssa PCA3 -testin diagnostiset ominaisuudet eri julkaisujen mukaan.

	Raja-arvo	Herkkyys, %	Spesifisyys, %	PCA3 Positiivisen biopsialöydöksen todennäköisyys, %	ROC AUC (95 %-n LV) positiivisen biopsia- löydöksen ennustamisessa	S-PSA ROC AUC
Groskopf ym. 2006	50 80	69 56	79 94		0,746 (0,574-0,918)	
Marks ym. 2007	5 10 35 ² 50 100	87 87 58 47	28 28 72 81	12 50	0,678 (0,597-0,759)	0,524
Deras ym. 2008	5 35 ² 50 70 100	54 54 40 26	74 74 83 92	14 69	0,686	0,547
Haese ym. 2008	20 35 ² 50 < 35 > 35	73 73 47 35 82	51 51 72 82	22 39	0,658	
Nakanishi ym. 2008					0,757 ¹	0,632 ¹
Whitman ym. 2008	47	57	94		0,725	0,732

¹ ROC AUC suhteessa pieneen tuumoritilavuuteen, ei positiiviseen biopsialöydökseen
² Raja-arvo, jolla saavutetaan paras diagnostinen tarkkuus (artikkelin kirjoittajien ilmoittama)

ryhmän yhteisellä päätöksellä valittiin katsauksen aineistoksi kokotekstiaartikkelista ne, jotka täyttivät mukaanottokriteerit.

Kaksi kirjoittajaa (MS, JL) keräsi tiedot taulukoihin sekä arvioi toisistaan riippumatta tutkimusten laadun käyttäen muunneltuja QUADAS-kriteerejä (16). Toiset kaksi kirjoittajaa (KH, KT) tarkastivat taulukoinnin ja tutkimusten laadun arvioinnin. Epäselvyydet ja erimielisyydet ratkaistiin koko ryhmän konsensuspäätöksin.

Eturauhassyöpien ja -biopsioiden määrä

Uusien eturauhassyöpien vuosittaiset määrät otettiin Suomen syöpärekisteristä (1). Eturauhassyöpien määrät selvitettiin HUSLABin patologian tietokannasta (Nordling S, Sankila A, henkilökohtainen tiedonanto 18.11.2009).

Tulokset

Kirjallisuushaussa löytyi 144 tutkimus- tai katsausartikkelia ja yksi meneillään oleva tutkimus. Tiivistelmien perusteella hankittiin kokonaisina teksteinä 60 julkaisua. Näistä valittiin 6 kliinistä tutkimusta, jotka oli julkaistu vuosina 2006-2008 (3,12,17-20). Järjestelmällisiä katsauksia löytyi yksi (21), mutta sen kirjallisuushaku käsitti vain helmikuuhun 2006 mennessä julkaistut artikkelit eli ei yhtään tämän katsauksen aineistoiksi valituista kliinisistä tutkimuksista.

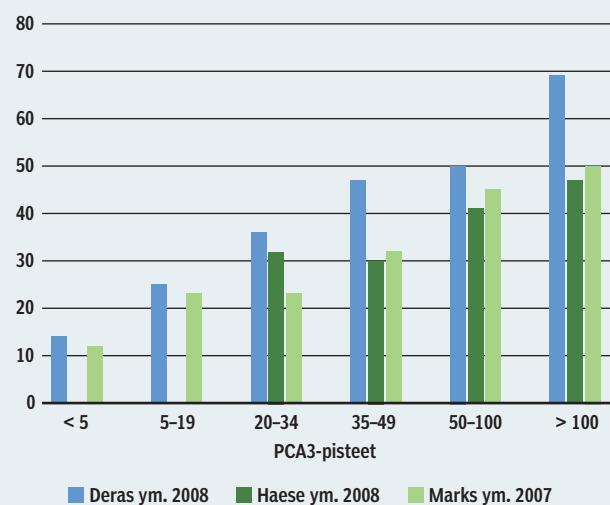
PCA3-testi eturauhassyövän osoittamisessa

Mukaan otettujen kliinisten tutkimusten asetelmat ja potilasaineistot on kuvattu taulukossa 1. Tutkimusten laadun arvioinnin kriteerit

KUVIO 1.

Eturauhassyöpään viittaavan biopsiatuloksen osuus suhteessa PCA3-pisteisiin.

Biopsiapositiivisten osuus (%)



ja tulokset on kuvattu Liitetaulukossa 2 (www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 18/2010). Mitä suuremmat PCA3-pisteet, sen suurempi on positiivisen biopsiatuloksen todennäköisyys (taulukko 2 ja kuvio 1). Kliinistä käyttöä ajatellen on kolmessa tutkimuksessa optimaaliseksi PCA3-pisteiden raja-arvoksi määritetty 35, jolloin herkkyudet olivat 58 % (18), 54 % (17) ja 47 % (3) spesifisyyden ollessa yli 70 %.

Receiver Operating Characteristic (ROC) -analyysissä positiivisen histologisen löydöksen ennustamisessa PCA3-testin AUC-arvoiksi (area under the curve) on eri tutkimuksissa raportoitu 0,66–0,78 (taulukko 2). PCA3-testiä ja seerumin PSA-määritystä biopsiatuloksen ennustamisessa on verrattu kolmessa tutkimuksessa. Derasin ym. (17) tutkimuksessa AUC-arvot PCA3:lle ja seerumin PSA:lle olivat 0,69 ja 0,55, Whitmanin ym. (20) tutkimuksessa 0,72 ja 0,73 ja Marks ym. (18) tutkimuksessa vastaavasti 0,68 ja 0,52. Seerumin vapaan PSA:n määrittäminen parantaa diagnostista osuvuutta seerumin kokonais-PSA-määrittämiseen verrattuna (22,23). PCA3-testiä on verrattu vapaan PSA:n määrittämiseen yhdessä tutkimuksessa (3), jossa vapaan PSA:n AUC-arvo oli 0,58 ja PCA3:n

0,66, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kun testin herkkyys oli 90 %, PCA3:n spesifisyys oli 25 % ja vapaan PSA:n spesifisyys 16 % (3).

PCA3-pisteet eivät suurene hyvänlaatuisessa eturauhasen liikakasvussa kuten seerumin PSA-pitoisuus (3,6,17). PCA3-pisteiden, kuten seerumin PSA:nkin, on kuvattu korreloivan kasvaimen koon (19,20) ja eturauhaskapselin läpikäsven (20) kanssa.

Tutkimuksissa ei raportoitu näytteenotosta aiheutuvia haittoja. Näytteenotto eturauhasen sivelyineen saattaa kuitenkin aiheuttaa potilaalle lyhytaikaista epämukavuutta tai kipua.

Eturauhassyöpien ja -biopsioiden määrä

Suomessa todettiin vuosina 2001–2005 keskimäärin 4 483 uutta eturauhassyöpää vuosittain (36 % miesten kaikista uusista syövistä). Vuonna 2006 todettiin 4 640 (34 % kaikista) ja vuonna 2007 puolestaan 4 183 (32 % kaikista) uutta eturauhassyöpää (1).

Vuonna 2008 Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS; HYKS, Jorvi, Peijas, Hyvinkää, Lohja, Porvoo) otettiin 1 713 eturauhasen neulabiopsiaa 1 615 potilaalta. 483 näistä oli uusintabiopsioita (näyte otettiin alle viiden vuoden kuluessa ensimmäisestä biopsiasta). Uusintabiopsioiden osuus oli siis 30 % (483/1 615) (Nordling S, Sankila A, henkilökohdainen tiedonanto 18.11.2009).

Kustannukset

PCA3-testin hinta on 500 euroa (Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy). Vuonna 2008 Suomessa tehtiin 39 PCA3-testiä (Horelli-Kuitunen N, henkilökohtainen tiedonanto 2.6.2009). Koska menetelmä ei ole ollut yleisessä käytössä, sen näytteenotolle ei ole määritelty hintaa. Ilman näytteenottokuluja, pelkästään testin hinnan perusteella laskien, Suomessa kului PCA3-määrittäykseen 19 500 euroa vuonna 2008.

Kaikututkimuksen yhteydessä tehtävän eturauhasbiopsian (TRUS + biopsia) kunnalta laskuttava hinta HUS:ssa on 250 euroa ja biopsian histologisen tutkimuksen hinta 100 euroa. Kun mukaan lasketaan poliklinikkakäynnin hinta, eturauhastutkimuksesta kunnalta ja potilaalta laskutettu yhteishinta on 458 euroa. Vuonna 2008 HUS:ssa tehdyistä 1 713 eturauhastutkimuksesta laskutettiin siis yhteensä noin 785 000 euroa.

**Näyttöä siitä,
että PCA3-testi
vähentäisi
biopsioita, ei ole.**

Pohdinta

Seerumin PSA-määrittystä käytetään laajasti pyrittäessä toteamaan eturauhassyöpä varhain. PSA-määrittelyn heikkous on sen epäspesifisyys syövän osoittamisessa; seerumin PSA-pitoisuus suurenee myös eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa ja tulehduksissa. Virtsaasta tehtävää PCA₃-testiä on pidetty lupaavana uutena menetelmänä, koska se on hyvin spesifinen eturauhassyöpäkudokselle. PCA₃-testi vaatii eturauhasen standardoidun sivelyn ennen virtsanäytteen ottoa.

Tähän järjestelmälliseen HALO-katsaukseen löydettiin kuusi laadukasta kliinistä tutkimusta eikä yhtään aiempaa järjestelmällistä katsausta, joka olisi sisältänyt nämä tutkimukset. PCA₃-testin herkkyys syövän osoittamisessa vaihteli näissä tutkimuksissa välillä 47–58 %, kun PCA₃-pisteiden raja-arvo oli 35. Mitä suuremmat pisteet, sitä suurempi oli positiivisen biopsian todennäköisyys. Testin diagnostiseen tarkkuuteen eivät vaikuttaneet merkittävästi potilaan ikä, aiempien biopsioiden lukumäärä, kokonais-PSA-taso tai eturauhasen koko.

Biopsiatuloksen ennustamisessa PCA₃-testiä ja PSA-määrittystä oli verrattu kolmessa tutkimuksessa (17,18,20). PCA₃-testin spesifisyys oli näissä tutkimuksissa parempi kuin PSA-määrittelyn. Seerumin vapaan PSA:n määrittäminen parantaa diagnostista osuvuutta kokonais-PSA:han verrattuna (22,23), mutta vapaata PSA:ta oli verrattu PCA₃-testiin vain yhdessä tutkimuksessa (3). Siinä PCA₃:n ja PSA:n AUC-arvot eivät eronneet tilastollisesti merkittävästi syövän ennustamisessa uusinta-biopsioiden yhteydessä PCA₃-pisteiden raja-arvon ollessa 35 ja vapaan PSA:n raja-arvon ollessa 25 %.

On ehdotettu, että PCA₃-testin avulla voitaisiin vähentää eturauhasen uusintabiopsioita potilailla, joilla PSA-arvo on suurentunut. Järjestelmällisessä kirjallisuushaussa ei löytynyt yhtään tutkimusta, jossa olisi seurattu syövän ilmaantumista potilailla, joilla on suurentunut seerumin PSA-pitoisuus mutta pienet PCA₃-pisteet. Ei siis ole näyttöä siitä, että PCA₃-testin käytöllä voitaisiin vähentää biopsioita.

Alustavien tutkimustulosten mukaan PCA₃-testistä voisi olla hyötyä eturauhassyövän biologisen aggressiivisuuden arvioinnissa. Radikaalin prostatektomian yhteydessä PCA₃-pis-

teiden on todettu korreloivan kasvaimen koon kanssa (19,20). Nakanishi ym. (19) totesivat PCA₃-pisteiden korreloivan myös prostatektomian jälkeisen arvioitujen Gleason-pisteiden, muttei biopsiasta arvioitujen Gleason-pisteiden kanssa. Whitman ym. (20) puolestaan totesivat suuremmat PCA₃-pisteet potilailla, joilla kasvain läpäisi eturauhasen kapselin verrattuna potilaisiin, joiden kasvain ei kasvanut kapselin läpi. PCA₃-testistä voisi siten ehkä olla hyötyä eturauhassyövän hoidon suunnittelussa ja ennusteen arvioinnissa. PCA₃:n mahdollisesta prognostisesta merkityksestä tarvitaan kuitenkin lisää tutkimuksia, ennen kuin sen perusteella voidaan turvallisesti suositella hoitolinjaksi esimerkiksi aktiivista seurantaa.

PCA₃ ei todennäköisesti yksinään ole riittävän herkkä eturauhassyövän merkkiaine kliiniseen käyttöön. Alustavien tutkimustulosten perusteella eturauhassyövän diagnostiikan tarkkuutta voidaan ehkä tulevaisuudessa parantaa useita merkkiaineita sisältävillä yhdistelmätesteillä (24).

Päätelmät

Näyttö PCA₃-testin mahdollisista hyödyistä on toistaiseksi niukkaa. Pelkällä PCA₃-testillä ei todennäköisesti voida riittävän luotettavasti osoittaa tai sulkea pois eturauhassyöpää. PCA₃-testistä voi olla muihin tutkimuksiin yhdistettynä hyötyä arvioitaessa eturauhassyövän todennäköisyyttä ja aggressiivisuutta. Suomessa testi on kaupallisesti saatavilla vain yhdeltä toimittajalta. Testi on kalliimpi kuin eturauhasbiopsian ottamisen ja tutkimuksen kunnalta ja potilaalta yhteensä lasketut kustannukset. ■

Kiitokset asiantuntija-avusta Nina Horelli-Kuituselle, Stig Nordlingille, Anna Sankilalle, Ulf-Håkan Stenmanille ja Reijo Sundille sekä teknisestä tuesta Tiina Lehmussaarelle.

LIITEAINEISTO

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 18/2010

KIMMO TAARI
KRISTINA HOTAKAINEN
MAIJA SAIJONKARI
RIITTA GRAHN

JAANA LEIPÄLÄ
Senior Medical Officer,
Adjunct Professor
National Institute for Health
and Welfare (THL)
E-mail: jaana.leipala@thl.fi

Linguistic revision:
Mark Phillips, THL

ENGLISH SUMMARY

PCA3 gene test in the diagnostics and surveillance of prostate cancer

Background Serum PSA is widely used in the diagnostics and surveillance of prostate cancer, although its non-specificity to prostate cancer limits its usefulness. The prostate cancer gene 3 (PCA3) has been proposed as a novel marker of prostate cancer.

Aim The aim of this systematic literature review was to assess the sensitivity and specificity of the commercially available PCA3 test in indicating prostate cancer as compared to a pathological examination of biopsy specimens. In addition, we assessed the correlation of the PCA3 test to the characteristics of the prostate tumours and whether the number of prostate biopsies could be reduced by using the test.

Methods The Medline, Cochrane and Journals@Ovid databases were searched for relevant studies. Results

144 research articles and reviews were found. Six original research articles published between 2006 and 2008 fulfilled the inclusion criteria. They reported PCA3 results either from prostate biopsies or before radical prostatectomy. The AUC values of the PCA3 test for predicting a positive biopsy finding were 0.66–0.78. PCA3 correlated with the size and extracapsular growth of the tumour. There were no studies reporting patient follow-up after a biopsy or prostatectomy.

Conclusions There is so far scarce evidence on the benefits of the PCA3-test. PCA3 as such is probably not an adequately sensitive indicator of prostate cancer. When combined with other diagnostic methods the PCA3 test may, however, provide some additional information in the evaluation of the probability and aggressiveness of prostate cancer.



■ HALO-KATSAUS

LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategia.

Hakulauseke	Osumia	Viitteitä
12.5.2009 EBM Reviews - Health Technology Assessment <2nd Quarter 2009		
1 Prostatic Neoplasms/di [Diagnosis]	16	
2 Prostatic Neoplasms/ur [Urine]	0	
3 2 or 1	16	
4 Tumor Markers, Biological/	16	
5 3 and 4	1	
6 (prostat* and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or metasta* or malignanc* or carcinom*)).ti,ab.	109	
7 ((diagnos* or detect* or screen* or predict*) and urin*).ti,ab.	10	
8 (biomark* or mark*).ti,ab.	26	
9 6 and 7 and 8	0	
10 (prostate adj2 cancer adj2 antigen adj1 "3").ti,ab.	0	
11 PCA3*.af.	1	
12 PCA-3.af.	0	
13 DD3*.af.	0	
14 NCRNA00019*.af.	0	
15 uPM3*.af.	0	
16 9 and 12	0	
17 15 or 14 or 11 or 16 or 13 or 10	1	
18 1 or 2 or 6	112	
19 18 and 17	1	
20 19 or 5 (2)	2	2
12.5.2009 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>		
1 *Prostatic Neoplasms/di [Diagnosis]	5775	
2 *Prostatic Neoplasms/ur [Urine]	111	
3 1 or 2	5872	
4 *Tumor Markers, Biological/	28131	
5 3 and 4	768	
6 Prostatic Neoplasms/di [Diagnosis]	9699	
7 Prostatic Neoplasms/ur [Urine]	269	
8 7 and 6	73	
9 Tumor Markers, Biological/	51726	
10 8 and 9	32	
11 7 and 9	72	
12 11 not 10	40	
13 (prostat* and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or metasta* or malignanc* or carcinom* or adenocarcinom*)).ti,ab.	71849	
14 ((diagnos* or detect* or screen* or predict*) and urin*).ti,ab.	84976	
15 (biomark* or mark*).ti,ab.	822751	
16 13 and 14 and 15	370	
17 prostate cancer antigen 3, human.nm.	49	
18 (prostate adj2 cancer adj2 antigen adj1 "3").ti,ab.	8	
19 PCA3*.af.	60	
20 PCA-3.ti,ab.	40	
21 DD3*.ti,ab.	92	
22 NCRNA00019*.af.	0	
23 uPM3*.af.	6	
24 16 and 20	0	
25 Progens*.ti,ab.	2	
26 23 or 22 or 19 or 24 or 17 or 21 or 18 or 25	152	
27 6 or 7 or 13	73646	
28 26 and 27	87	87

JATKUU ►

12.5.2009 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled

1	(prostat* and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or metasta* or malignanc* or carcinom*)).ti,ab,kw.	2651	
2	((diagnos* or detect* or screen* or predict*) and urin*).ti,ab,kw.	3264	
3	(biomark* or mark*).ti,ab,kw.	25577	
4	1 and 2 and 3	9	
5	(prostate adj2 cancer adj2 antigen adj1 "3").ti,ab,kw.	0	
6	PCA3*.af.	0	
7	PCA-3.af.	4	
8	NCRNA00019*.af.	0	
9	uPM3*.af.	0	
10	4 and 7	0	
11	DD3.af.	2	
12	8 or 6 or 11 or 10 or 9 or 5	2	2

13.5.2009 Journals@Ovid Full Text <May 12, 2009>

1	(prostat* and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or metasta* or malignanc* or carcinom*)).ti,ab,kw.	17825	
2	((diagnos* or detect* or screen* or predict*) and urin*).ti,ab,kw.	13717	
3	(biomark* or mark*).ti,ab,kw.	157465	
4	1 and 2 and 3	83	
5	(prostate adj2 cancer adj2 antigen adj1 "3").ti,ab,kw.	7	
6	PCA3*.af.	146	
7	PCA-3.af.	163	
8	NCRNA00019*.af.	0	
9	uPM3*.af.	21	
10	4 and 7	0	
11	DD3.af.	175	
12	8 or 6 or 11 or 10 or 9 or 5	287	
13	1 and 12	96	96

13.5.2009 PubMed Publisher

#36	Search #22 AND #33 AND in process[SB] Limits: published in the last 30 days	1	1
#35	Search #22 AND #33 AND publisher[SB]	3	3
#34	Search #22 AND #33	81	
#33	Search #25 OR #26 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	181	
#31	Search uPM3*	6	
#30	Search NCRNA00019*	0	
#29	Search DD3	72	
#28	Search prostate cancer antigen 3, human[Substance Name]	49	
#26	Search "PCA-3"	56	
#25	Search PCA3*	56	
#24	Search (diagnosi* OR diagnose* OR diagnosti* OR detect* OR screen*) AND (urine OR urinary)	172752	
#22	Search (prostate* OR prostat* OR prostata*) AND (cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR tumour* OR neoplas* OR malignanc* OR carcinom* OR oncolog*)	87100	

31.7.2009 ClinicalTrials.gov/ metaRegister of Controlled Trials (mRCT)

PCA3, progensa, upm3, dd3, (prostate and cancer and antigen and 3), (prostate and cancer near antigen near 3) selaus	1	1
---	---	---

LIITETAULUKKO 2.

**Katsauksen hyväksytyjen vaikuttavuustutkimusten menetelmällinen laatu; QUADAS quality assessment tool (16).
1 = kyllä, 0 = ei, - = ei raportoitu tai raportointi puutteellinen, maksimipistemäärä 13 pistettä.**

Tutkimus	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	Summa
Groskopf 2006	1	1	1	0	1 ¹	1	1	1	0	1	-	1	0	9
Marks 2007	1	1	1	0	1	1	1	1	0	-	-	1	0	8
Deras 2008	1	1	1	0	1	1	1	1	0	-	1	0	0	8
Haese 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	-	1	0	10
Nakanishi 2008	1	1	1	0	1	1	1	1	1	-	-	1	0	9
Whitman 2008	1/0	1	1	0	1	1	1	1	1	-	-	0	0	8

Laatuarvointikriteerit:

- (1) Edustiko potilasaineisto samantyyppisiä potilaita, joihin diagnostista testiä käytännössä sovelletaan?
- (2) Kuvattiinko sisäänottokriteerit selvästi?
- (3) Onko vertailutesti (gold standard) riittävän pätevä tunnistamaan päätetapahtuman?
- (4) Tehtiinkö PCA3-testi ja biopsian/tuumorin histologinen tutkimus niin lyhyellä aikavälillä, että potilaan tila ei ehtinyt muuttua testien välillä?
- (5) Tehtiinkö biopsian/tuumorin histologinen tutkimus koko potilasryhmälle (tai satunnaisesti valitulle osalle potilaista)?
- (6) Tehtiinkö potilaille sama vertailutesti (biopsian/tuumorin histologinen tutkimus) riippumatta PCA3-testin tuloksesta?
- (7) Olivatko biopsian/tuumorin histologinen tutkimus ja PCA3-testi riippumattomia toisistaan?
- (8) Kuvattiinko PCA3-testin testin tekotapa niin yksityiskohtaisesti, että se on toistettavissa?
- (9) Kuvattiinko biopsian/tuumorin histologisen tutkimuksen tekotapa niin yksityiskohtaisesti, että se on toistettavissa?
- (10) Tulkittiinko arvioitavan testin tulokset tietämättä vertailutestin tuloksia?
- (11) Tulkittiinko histologisen tutkimuksen tulokset tietämättä PCA3-testin tuloksia?
- (12) Raportoitiinko epäselvien testitulosten ja riittämättömien näytteiden määrä?
- (13) Kuvattiinko tutkimuksen ulkopuolelle jääneet (pois suljetut + keskeyttäneet)?

¹ alaryhmä