

## 12 SYÖPÄ

### 12.1 Yhteiset perusraportit

### 12.2 Muut tieteelliset julkaisut

#### 12.2.001 Etiology of Kaposi sarcoma in Finland

(26.1.2011)

**The main general aim** of our research effort is identification of high/moderate-penetrance cancer predisposition conditions, and the respective susceptibility genes.

The combined use of the National Population Registries (NPR) and Finnish Cancer Registry (FCR) will enable systematic detection of clusters of specific types of cancer based on geographical clustering and clustering by family name at birth.

FCR currently harbors data on more than one million Finnish cancer patients. We shall examine how the ~600 specific cancer types found in the FCR, ~600 municipalities in Finland, and ~100 000 different family names cluster as compared with clustering expected by chance. Selected pedigrees of interest can be dramatically extended through genealogy work utilizing parish registry data.

We have now performed a feasibility study with the 786 053 individuals with readily available uniform cancer (631 types) and PID data. We directed the search to detect rare conditions with high/moderate penetrance by examining which tumor types produced very striking clusters; low end of confidence interval (CI low) of the O/E ratio >10. The major new result was identification of Kaposi sarcoma (KS) as one of the tumor types frequently causing striking clusters (Figure 1).

KS herpes virus (KSHV) epidemiology in Finland has not been examined. The striking differences in KS between east and west (Figure 1) may relate to the substantial genetic differences between the two subpopulations, to differential occurrence of KSHV, or both. Indeed it would be very important to examine the cause; whether the changes are due to genetic predisposition to KS, genetic predisposition to KSHV infection, or merely to more frequent KSHV infection in the west (without detectable genetic component). The GENMETS biobank with serum and GWAS information and DNA is ideal to answer these questions. Thus we request serum samples from individuals in the cohort with GWAS data, for KSHV EIA, as well as access to the GWAS data and DNA to examine possible predisposition loci. As first step the work would require 200 serum samples from west and 200 from east. Details of the request are on page 3 in Finnish.

(A) The observed / expected ratios of incidence according to municipality of birth. Rural Western Finland shows striking incidence of KS as compared with Eastern Finland. This has not been known previously. Incidence of KSHV infection in East vs West is not known.

(B) Detection of clusters; family name and municipality of birth combinations with highest O/E ratios. Each symbol marks a KS patient belonging to a cluster, and red flags depict readily confirmed familial cases.

(C) Expansion of key pedigrees (early data); altogether five adults with KS have been identified here. To our knowledge, this is the second largest KS family worldwide, and

provides together with the other confirmed familial clusters excellent opportunities for genetic studies.

**Aineisto:** 1. vaihe: Yhteensä 400 seeruminäytettä (150 mikrolitraa, voivat olla kerran sulatettuja tätä määritystä varten) GENMETS-otoksesta. Jatkotarve lisäseerumien määrästä selviää näiden 400n näytteen analyysien jälkeen, optiona haluaisimme pitää koko Genmets-otoksen (n=2124). DNA:ta ei tarvita alkuvaiheessa, mikäli tarvitaan siitä tehdään erillinen pyyntö.

**Muuttujat:** Illumina 610 GWAS-genotyypit, ikä, sukupuoli, asuinkunta, mahdolliset syöpäsairaudet, mahdolliset tiedot infektiotamneesista.

**Tekijät:** Lauri Aaltonen, Eero Pukkala, Paul Knekt, Maarit Laaksonen ja Sangerin tutkijat

**Aikataulu:** Analysointi tehtäneen v 2011.

**Julkaisumuoto:** Korkeatasoisissa tieteellisissä sarjoissa

**Kieli:** Englanti, suomi

**Voimavarat & kustannukset:** Professori Aaltosen tutkimusmäärärahoista (Esim genomitiedon hyödyntämisen huippuyksikkö).

## **12.2.002 Syövän riskitekijöiden ja niiden väestötaakan arviointi Suomessa 2000-luvulla**

(11.3.2015)

**Tutkimushankkeen johtaja: Janne Pitkäniemi, Suomen Syöpärekisteri**

**Hankkeen nimi: Syövän riskitekijöiden ja niiden väestötaakan arviointi Suomessa 2000-luvulla (Prospective METa Cohort Study of CAncer Burden in Finland – METCA)**

**Päiväys: 27.1.2015**

**Perustelu**

Uusien syöpätapausten kuormittaessa terveydenhuoltoa kasvavassa määrin on tärkeää arvioida ehkäisytoimenpiteiden mahdollista vaikutusta Suomen väestössä 2010-luvulla. Uusia syöpätapauksia on nyt n. 30 000 vuosittain ja määrän on ennustettu kasvavan n. 40 000/vuosi vuoteen 2020 mennessä<sup>1</sup>. Viimeisin maailmanterveysjärjestön (WHO) raportti arvioi, että kolmasosa kaikista syövistä olisi ehkäistävissä<sup>2</sup>, jos vaikutettavissa oleviin riskitekijöihin saataisiin edullinen muutos.

Väestösyösyosuus (Population Attributable Fraction, PAF)<sup>3-4</sup> on kansanterveydellinen suure, joka yhdistää riskitekijän tautiyhteyden voimakkuuden siihen kuinka yleinen riskitekijä on väestössä. Väestösyösyosuuslaskelmia on syöpien osalta tehty 1990-luvulla<sup>5</sup> koskien tupakointia, alkoholia, ympäristöaltisteita, säteilyä, ravitsemusta, painoa ja liikuntaa sekä hormonivalmisteita, perustuen vanhoihin kirjallisuudesta kerättyihin tietoihin.

### **Tavoitteet ja odotetut tulokset**

Tämän projektin tarkoituksena on tuottaa syövän väestösyösyosuuksien arviot perustuen maailmassa ainutlaatuisiin väestöpohjaisiin kohorttiaineistoihin (riskitekijän ja syöpien välisen yhteyden arvio), väestöpohjaisiin kysely- ja terveystarkastustutkimuksiin (riskitekijän yleisyys arviot) sekä viimevuosina kehitettyihin nykyaikaisiin tilastollisiin menetelmiin. Kaikki edellä mainitut tekijät antavat mahdollisuuden aikaisempaa luotettavampaan syöpien riskitekijöiden väestötaakkaa koskevaan arviointiin.

**Tutkimusaineisto, menetelmät ja tutkimusympäristön tuki hankkeelle**

Syöpien riskitekijöiden väestötaakan arvioimiseksi on kerättävä mahdollisimman luotettavaa yksilöllistä tietoa altistushistoriasta. Tämän tiedon avulla arvioidaan riskitekijöiden ja syöpien yhteyttä (esim. suhteellinen riski, RR) sekä riskitekijöiden yleisyyttä väestössä viimeisimpien väestötutkimustietojen perusteella (altisteen prevalenssi, P). Koottava metakohortti koostuu noin 500 000 yksilöstä, joilta arvioidaan olevan vähintään yksi syövän riskitekijätieto saatavilla (taulukko 1) tilastollisia analyysia varten.

### **Eettiset kysymykset**

Tutkimus toteutetaan rekisteritutkimuksena olemassa olevia riskitekijä-, sairastuvuus- ja kuolleisuustietoja hyödyntäen. Jokaisella mukana olevalla aineistolla on asianmukainen tutkimuksen toteuttamisen ajankohdan käytännön ja lainsäädännön mukainen tutkimuslupa ja eettisen toimikunnan puoltava lausunto. Lupa tutkimusaineistojen ja rekisteritietojen yhdistämiseen perustuu sille että tietoja käytetään siihen tarkoitukseen kun ne on alun perin annettu (FINRISKI, Autoklinikka, Mini-Suomi ja SETTI -tutkimusaineistot). Helsingin syntymäkohortin (HBCS) tutkimuslupa perustuu viranomaispäätökseen. AVTK-, EVTK- ja ATH- tutkimusaineistot ovat postikyselyyn pohjautuvia tutkimuksia, joissa osallistuminen rekisteripohjaiseen tutkimukseen perustuu tiedotteeseen sekä kyselylomakkeen palauttamiseen. Lupa tutkimusaineistojen hyödyntämiseen ja tietojen yhdistämiseen haetaan kunkin tutkimuksen johtajalta/johtoryhmältä ja THL:lta.

### **Vaiheet, aikataulu, budjetti, työnjako**

**Vaihe 1.** Hankitaan tutkimukselle asianmukaiset luvat, kootaan ja linkataan kohorttiaineistot sekä harmonisoidaan riskitekijätiedot. Vuoden 2015 aikana.

**Vaihe 2.** Yhtenäistetyistä kohorttiaineistoista lasketaan syöpien ja riskitekijöiden yhteyden voimakkuus. Riskitekijöiden yleisyydet estimoidaan Terveys\_2011 ja FINRISK 2012 - tutkimuksista. Toteutus vuosien 2015 ja 2016 aikana.

**Vaihe 3.** Lasketaan kohorttikohtaiset PAF-arviot syöville lyhyen (5, 10 ja 15 vuotta) sekä pitkän (20 ja 30 vuotta) seurannan aikana. Erityisesti pitkässä seurannassa on tärkeää ottaa huomioon kilpailevan kuolemanvaaran merkitys väestösyösyysarvioitaessa. Toteutetaan vuoden 2017 aikana.

**Vaihe 4.** Estimoidaan yhdistetty PAF. Tutkitaan kohorttikohtaisten PAF-arvioiden heterogeenisyyttä ja lasketaan yhdistetty PAF-arvio silloin kun se on järkevää. Aineistokoko mahdollistaa myös tarkemmat osajoukkokohtaiset analyysit, kuten esim. sosioekonomisten väestöryhmien välisten erojen tarkastelun (tieto saadaan Tilastokeskuksesta kaikille syöpätapauksille). Toteutetaan vuoden 2017 aikana. Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa aloitetaan analyysit tavallisimmista syöivistä, joita ovat naisilla rinta- ja keuhkosityöpä sekä miehillä eturauhas- ja keuhkosityöpä. Tämän jälkeen analysoidaan muutkin syövät, mihin yhdistetty kohorttiaineisto antaa erinomaiset mahdollisuudet.

Projektin alkuvaiheen kustannukset koostuvat aineiston hankkimisesta ja käsittelyn vaatimasta työstä sekä tilastollisesta analyysistä, aineistojen linkkauksesta ja raportoinnista. Työ tehdään osin oman työn ohessa Suomen Syöpärekisterin ja Suomen Syöpäyhdistyksen strategisten linjausten mukaisesti. Hankkeen läpivieminen kestää noin 3 vuotta eli lisäresurssin tarve on noin 30 000 euroa per vuosi. Hankkeen rahoitusta täydennetään hakemalla apurahoja Syöpäsäätiöltä, Akatemialta ja mahdollisesti muilta lääketieteellistä tutkimusta rahoittavilta tahoilta.

### **Tutkimusryhmä**

Tutkimuksen vastuullisina tutkijoina toimivat Dosentti Janne Pitkäniemi, johtava tilastotieteilijä, Suomen Syöpärekisteri ja FT Maarit Laaksonen, University of New South Wales, Australia. Tutkimusryhmän muodostavat Suomen Syöpärekisteristä johtaja Nea Malila, tutkimusjohtaja Eero Pukkala ja ylläääkäri Maarit Leinonen sekä Suomen Syöpäyhdistyksestä Dosentti Liisa Pylkkänen sekä muut nimettävät edellä mainittujen ryhmien edustajat; Terveiden ja Hyvinvoinninlaitoksesta FINRISKI -tutkimuksen osalta tutkimusprofessori Pekka Jousilahti sekä muut nimettävät ryhmän edustajat; Autoklinikka (FMC)/THL, Mini-Suomi (MFH)/THL, Terveys 2000 ja 2011/THL, AVTK/THL, EVTK/THL, ATH/THL, tutkimusten osalta tutkimusprofessori Seppo Koskinen sekä muut nimettävät ryhmän jäsenet; HELSINKI BCS/THL – tutkimuksen osalta professori Johan Eriksson sekä muut nimettävät ryhmän edustajat ja SETTI- tutkimuksen osalta Dosentti Satu Männistö sekä muut nimettävät ryhmän edustajat.

TAR 11.3.2015: Tutkimussuunnitelmien arviointiryhmä ehdottaa tutkimukseen mukaan prof. Paul Knektiä, dos. Tommi Härkästä, erikoissuunnittelija Esa Virtasta ja erikoissuunnittelija Harri Rissasta.

### **Viitteet**

1. Vartiainen E, Karjalainen S, Pylkkänen L, Vertio H. Syövän ehkäisyn, varhaisen toteamisen ja kuntoutumisen tuen kehittäminen vuosina 2014–2025 [Internet]. Helsinki: 2014. Available from: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-185-3>
2. Stewart BW, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research in Cancer; 2014.
3. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998.
4. Laaksonen MA, Härkänen T, Knekt P, Virtala E, Oja H. Estimation of population attributable fraction (PAF) for disease occurrence in a cohort study design. Stat Med 2010;29(7-8):860–74.

Taulukko 1: Aineistot, aineistokoot ja riskitekijätietojen saatavuus koottavissa tutkimusaineistoissa. Syövän ja riskitekijän yhteyden voimakkuuden estimointi (RR) ja riskitekijän yleisyyden arviointi väestössä (P).

	HBCS	FMC	MFH	T2000/ 2011	AVTK	EVTK	ATH	FINRISK	SETTI	METCA kohortti	Seulonta rekisteri
Estimointi	RR	RR	RR	RR, P	P	RR, P	RR, P	RR, P	RR	PAF	
Aineisto koko	13,345	62,440	8,000	11,916	175,000 (5,000 per v)	21,000	150,000	54,711	29,133	~500,000	1,600,000
Miehet, Naiset	M+N	M+N	M+N	M+N	M+N	M+N	M+N	M+N	M	M+N	N
Ikä	70- (s. 1934- 1944)	15-	30-	30- 99	15-64	65-84	20-99	25-74 (69-74, 1997->)	50-69	15-	30 (50)-64
Ensimmäinen tutkimusvuosi	-	1966- 1972	1978- 1980	2000/ 2011	1978-	1985-	2010-2014	1972-2007	1985	1934-2012	1990-2012
Tupakointi	K	K	K	K	K	K	K	K	Kaikki	K	
Alkoholi	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	
Ravitsemus	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	
BMI	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	
Liikunta	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	
Psykososiaaliset tekijät (erot, yms. VRK)											K
Muut sairaudet (HILMO)	K								K		
Seulontatieto		-	-	-				-			K

HBCS Helsinki Syntymäkohortti -tutkimus, FMC Autoklinikka-tutkimus, MFH Mini-Suomi tutkimus, T2000 Terveys 2000 tutkimus, Terveys 2011 tutkimus, AVTK Aikuisväestön terveyskäyttäytyminen ja terveys -tutkimus, EVTK Eläkeläisten terveyskäyttäytyminen ja terveys -tutkimus, ATH Alueellinen terveys- ja hyvinvointitutkimus, FINRISK Väestöpohjainen otos Pohjois-Karjalan, Kuopion, Turun alueen, pääkaupunkiseudun sekä Oulun alueilta. Alla olevat lukumäärät perustuvat sellaisiin havaintoihin joilta ainakin BMI on saatavilla. 1972 ikä 25-59 (30-59), N=8877; 1977 25-64 (30-59), N=8853, 1982 25-64 (30-59), N=7230, 1987 25-64 (30-59), N=4796; 1992 25-64, (30-59) N=4581; 1997 25-64(30-59) N=5483; 2002 25-64 (30-59), N=4937; 2007 25-64 (30-59), N=3430; 2012 25-74 (30-59) N=6424, SETTI Syövänehkäisy tutkimus, METCA -tutkimus arvio muodostettavasta rekisteripohjaisesta tutkimuskohortista, Seulontarekisteri Suomen Syöpärekisteri

## 12.2.003 Mechanisms underpinning CAncer-Related morbidity in patients with Diabetes in Europe: preventing future cancer and improving cancer outcomes (EUROCARD)

(6.5.2015)

### Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet:

Diabetes ja syöpä ovat molemmat merkittäviä ja viime vuosiin asti lisääntyviä kansanterveysongelmia Euroopassa ja myös maailmanlaajuisesti. Aiempi tutkimus on antanut viitteitä siitä, että diabetes lisää riskiä sairastua ja kuolla tiettyihin syöpiin (esim. maksa-, haima- ja suolistosyövät). Tämän projektin tarkoituksena on tutkia asiaa isossa euroopplaisessa monikeskusaineistossa. Tutkimus on jatkoa aiemmalla DECODE (Diabetes Epidemiology: COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europa) projektille. Kysessä on EU:n Horizon2020 ohjelman toisen kierroksen haku. Hankkeen koordinaattori on University of Manchester, UK.

Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden ja diabeteksen sekä diabeteslääkityksen yhteyttä eri syöpämuotojen ilmaantuvuuteen ja syöpäkuolleisuuteen. Tutkimusaineiston muodostavat aiemman DECODE-projektin 17 kohorttia Suomesta (FINRISKI 1987, 1992 ja 2002, Itä-länsi-tutkimus, Helsingin Poliisitutkimus sekä Oulun ja Vantaan kohortit), Tanskasta, Italiasta, Hollannista, Puolasta, Ruotsista ja UK:sta. Näiden lisäksi tutkimukseen liitetään uusia eurooppalaisia tutkimuskohortteja, joista on saatavana tiedot lähtötilanteen (ja mahdollisesti myös seurannan aikaisesta) verensokeritasosta (paasto ja/tai OGTT) sekä syöpäsairastuvuus ja -kuolleisuusseuranta. Suomesta uusia aineistoja olisivat Autoklinikka-, Mini-Suomi- ja Terveys2000/2011-tutkimukset.

Tutkimuksesta pyritään julkaisemaan useita tieteellisiä artikkeleita korkeatasoisissa kansainvälisissä julkaisuissa.

**Aineisto:** Terveys 2000, Terveys 2011, Mini-Suomi-uusintatutkimukset (1978–80, 2001, 2011)

**Tekijät:** FINRISKI: Pekka Jousilahti, Jaakko Tuomilehto, Markku Peltonen, Satu Männistö  
Autoklinikka/Mini-Suomi/Terveys2000-2011: Paul Knekt, Seppo Koskinen (mahdollisesti myös muita)  
DECODE: Qing Qiao, Xin Song

**Aikataulu:** 2016-2020 (48 kk)

**Julkaisumuoto:** muu tieteellinen artikkeli

**Lisätietoja:** EU Horizon 2020-haku, 2. kierros. Tutkimuksessa hyödynnetään yksilötason tietoa. Aineisto käsitellään uudelleen koodattuna niin, että yksittäistä tutkittavaa ei ole mahdollista identifioida.

## 12.2.004 Finasteride and male breast cancer – a register-based nested case-control study in Denmark, Finland, Norway, and Sweden

(16.8.2017)

### Aims/objectives

This study is continuation of a previous joint Nordic study on breast cancer on finasteride users (permission THL/999/5.05.00/2011) which observed a significant excess risk of breast cancer among male Finasteride users (manuscript submitted to Cancer Med). In the current in-depth phase we aim to get more information on co-factors that might explain the finding of the first phase.

The research question is to explore whether the increased male breast cancer incidence among finasteride users (a man who has purchased finasteride at least twice) compared to non-users (0-1 purchases) may be explained by confounding factors. The research objectives are twofold:

1. Describe finasteride users compared to non-users with respect to potential confounding factors (substudy 1).
2. Analyze the effect of finasteride use on male breast cancer incidence while taking account of confounding factors decided in a directional acyclic graph (DAG ) (substudy 2).

This study has the general THL study permission (THL/545/5.05.00/2015). In the application we also asked permission for data on lifestyle confounder data for those cases and controls who participated in the FINRISK or **Health2000/2011 surveys: alcohol intake, physical inactivity, dietary intake of vegetables and fruit, dietary intake of animal fat (variables and codes as they are in the data of these surveys)** but now we learned that we need to make this separate application to get those variables.

Linkages of Finnish register data (Kela, VRK, HILMO, Cancer Registry, Statistics Finland) are coordinated by Statistics Finland (Marianne Johnson) who will replace the personal identity codes with a running study number before sending the data to Denmark for analysis.

#### **Data**

Health 2000 -study (further information)

Health 2011 -study (further information)

Mini-Finland Health Surveys (1978–80, 2001, 2011) (further information)

Health Behaviour and Health among the Finnish Adult Population (AVTK 1978-2014) (further information)

#### **Will the data be outlined in any other way?**

No

#### **Which topics are needed for the requested data?**

Lifestyle (nutrition, physical exercise, alcohol and substance abuse, sleep)

Obesity and body composition

#### **The need for biological specimen?**

No

#### **The need for register data?**

Yes, which registers and what kind of information?

#### **Avoimet vastaukset: Yes, which registers and what kind of information?**

alcohol, diet and physical activity from as many survey registers as possible

#### **Design**

Case-control study

#### **Contact information of the person in charge of the study proposal:**

Name	E-mail address	Phone number	Enterprise/organization
Lau Caspar Thygesen	lct@niph.dk	+45 6550 7777	National Institute of Public Health

**The names of other researchers involved:**

Annette Kjær Ersbøll, professor, National Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Copenhagen, Denmark

Lau Caspar Thygesen, Associate Professor, University of Southern Denmark, Copenhagen, Denmark

Thora Majlund Kjærulff, research assistant, University of Southern Denmark, Copenhagen, Denmark

Marie Skov Kirstensen, research assistant, University of Southern Denmark, Copenhagen, Denmark

12. Timetable

**Proposed start date:**      **Proposed end date:**

June 2017

June 2020

**Type of publication:**

Other scientific article

**Further information**

A file with the person IDs and the corresponding running study numbers of the two case-control data sets will be sent to THL from Statistics Finland. After linkage to the survey data, THL can remove the actual person IDs and send the survey variables either to Statistics Finland (to be combined with other data on those persons); or THL can send the data directly to Denmark.

**TAR 14.6.2017:** Annamari Lundqvist mukaan tutkimusryhmään.