

**Atorvastatiinin vaikutus erektion säilymiseen ja toipumisnopeuteen
eturauhasen radikaalin poistoleikkauksen yhteydessä – satunnaistettu,
lumekontrolloitu tutkimus**

Teemu Marjomaa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Toukokuu 2019

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

TEEMU MARJOMAA: ATORVASTATIININ VAIKUTUS EREKTION SÄILYMISEEN JA TOIPUMISNOPEUTEEN ETURAUHASEN RADIKAALIN POISTOLEIKKAUKSEN YHTEYDESSÄ – SATUNNAISTETTU LUMEKONTROLLOITU TUTKIMUS

Kirjallinen opinnäytetyö, 40 s.

Toukokuu 2019

Ohjaajat: LT, Prof. Teemu Murtola & LT Jarno Riikonen

Avainsanat: eturauhassyöpä, prostatektomia, erektiohäiriö, statiinit

JOHDANTO Eturauhassyövän hoitona suoritettavasta eturauhasen poistoleikkauksesta aiheutuu usein merkittäviä haittoja miehen seksuaalitoiminnoille ja elämänlaadulle. Leikkauksen aikana osa erektiohermojen säikeistä usein menetetään. Leikkaushoito saattaa aiheuttaa erektiohermihin myös venytysvaurioita ja inflammatorisia sytokiinivaikutuksia. Rottakokeissa on havaittu statiinien parantavan hermokudoksen muovautuvuutta ja toipumista kudosisvaurion jälkeen. Teoriassa voidaan siis olettaa, että statiinien käyttö leikkauksen yhteydessä saattaa johtaa myös erektiohermojen nopeampaan toipumiseen leikkauksen jälkeen. Kliinisiä tutkimuksia on tehty vähän ja ei-kontrolloidut tutkimukset aiheesta ovat ristiriitaisia. Aiheesta ei ole julkaistu tieteellisesti laadukasta tutkimusta. Tässä opinnäytetyössä aihetta tarkasteltiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja placebokontrolloidussa tutkimusasetelmassa.

AINEISTO Tutkimukseen rekrytoitiin 160 miestä, joista 158 jatkoi tutkimuksen loppuun. Jokaisella oli histologisesti varmennettu eturauhassyöpä ja he olivat menossa robottivusteiseen eturauhasen poistoleikkaukseen vuosina 2012-2015. Kukaan miehistä ei ollut käyttänyt aiemmin statiineja. Miehet satunnaistettiin kahteen vertailukelpoiseen ryhmään. Toinen ryhmä käytti päivittäin 80 milligrammaa atorvastatiinia ja toinen lumelääkettä, tutkimukseen rekrytoinnista alkaen leikkaukseen asti. Lääkkeen tai lumelääkkeen käytön mediaaniaika rekrytoinnista leikkaukseen oli 27 päivää.

Osana päättökäytöstä (Murtola TJ, et al 2018 (63)) miehistä 102 täytti IIEF-5 itsearviointilomakkeen, jossa tärkeimpänä muuttujana tarkasteltiin itsearvioitun erektiokyvyn tasoa ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen kolmen, kuuden, yhdeksän ja kahdentoista kuukauden kohdalla.

MENETELMÄT Haastattelulomakkeena käytettiin kansainvälistä viiden kysymyksen erektiokyvyn itsearviointilomaketta IIEF-5, joka on laajalti hyväksytty standardi erektiokyvyn arvioinnissa kliinisissä tutkimusasetelmissä. Lisäksi tutkittavia pyydettiin vastaamaan kolmen kohdan elämänlaatua ja tyytyväisyyttä mittaavaan kysymykseen. Haastattelututkimuksella kerätty aineisto analysoitiin käyttäen IBM SPSS-tilasto-ohjelmaa ja Microsoft Excel-taulukkolaskentaa. Tutkimuksessa vertailtiin itsearvioitun erektiokyvyn kokonaispistemäärien ja keskiarvojen muutosta atorvastatiiniryhmän ja kontrolliryhmän välillä.

TULOKSET Lyhytaikaisella, ennen leikkausta käytettävällä atorvastatiinilla ei ole lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevää vaikutusta erektiokyvyn palautumisessa vuoden seurannan aikana. Tutkimushaaroja vertaileva p-arvo oli vuoden kohdalla 0,43. Potilaiden itsearvioitu erektiokyky laski selvästi leikkauksen jälkeen sekä atorvastatiiniryhmällä että placeboryhmällä. Erektiokyvyn elpyminen vuoden seurannan aikana oli molemmissa ryhmissä samanlaista.

PÄÄTELMÄT Tutkimuksen voimalaskelmat ja otoskoko on laskettu syöpämerkkiaineiden (Ki-67 ja PSA) vaatimusten perusteella, joten otoskoko on saattanut olla liian pieni erektiokyvyn toipumiserojen osoittamiseksi. Erektion palautumista tapahtuu ainakin kahden vuoden ajan leikkauksen jälkeen, joten pidempi seuranta-aika on tulevissa tutkimuksissa järkevää. Jatkossa asiaa on syytä myös tutkia niin, että statiinien käyttö jatkuu myös leikkauksen jälkeen.

SISÄLLYSLUETTELO

1 Eturauhassyöpä	1
1.1 Johdanto.....	1
1.2 Riskitekijät ja seulonta	2
1.3 Diagnostiikka.....	3
1.3.1 Oireet.....	3
1.3.2 Kliininen tutkiminen	4
1.3.3 PSA merkkiaineena	4
1.3.4 Eturauhasen magneettikuvaus (MRI)	5
1.3.5 Biopsia	5
1.4 Ennusteen arviointi ja hoidon valinta.....	6
1.4.1 Gleasonin histologinen luokitus	6
1.4.2 Eturauhassyövän TNM-luokitus	7
1.4.3 Riskiluokka	9
1.5 Eturauhassyövän hoito	10
1.5.1 Paikallinen eturauhassyöpä	10
1.5.2 Sätehoito	11
1.5.3 Leikkaus	12
1.5.4 Paikallisesti edennyt eturauhassyöpä	13
1.5.5 Levinnyt (metastasoanut) eturauhassyöpä	15
2 Erektiohäiriö	17
2.1 Erektion mekanismi.....	17
2.2 Erektiohäiriön syyt	21
2.3 Erektiohäiriön hoito.....	22
2.4 Erektiokyky prostatektomian jälkeen ja hermojen säästön merkitys	22
3 Statiinit	23
3.1 Yleistä.....	23
3.2 Vaikutusmekanismi	24
3.3 Oheisvaikutukset	24
3.4 Statiinien vaikutus erektiokyvyn palautumiseen prostatektomian yhteydessä.....	26
4 Atorvastatiinin vaikutus erektion säilymiseen ja toipumisnopeuteen eturauhasen radikaalin poistoleikkauksen yhteydessä – satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus	27
4.1 Tutkimuksen tavoite	27
4.2 Aineisto	27
4.3 Menetelmät	28
4.4 Tulokset	29
4.5 Pohdinta.....	30
5 Lähteet	31
6 Taulukot	35

1 ETURAUHASSYÖPÄ

1.1 Johdanto

Aikuisen miehen terve eturauhanen painaa noin 20 grammaa ja sijaitsee vatsakalvontakaisessa tilassa, heti peräsuolen etupuolella. Rauhanen ympäröi virtsarakon kaulaa sekä virtsaputkea ja sitä ympäröi sidekudoksinen kapseli. Eturauhasen keskeinen tehtävä on tuottaa noin 30 prosenttia siemennesteestä. Rauhasen tuottama erite on hieman emäksistä ja sisältää muun muassa runsaasti ravinteita ja entsyymejä, joiden tehtävänä on edesauttaa siittiöiden kykyä munasolun hedelmöittämiseen (11, 13).

Useimpien eturauhasvaivojen taustalla ovat erilaiset eturauhasen akuutit ja pitkäkestoiset tulehdusreaktiot, eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu sekä syöpäkasvaimet, joista yleisin on adenokarsinooma. Näiden etiologialtaan ja ennusteeltaan erilaisten tautitilojen aiheuttamat oireet voivat olla usein hyvin samankaltaisia (13).

Kun taudista puhutaan termeillä ”eturauhassyöpä” tai ”eturauhasen adenokarsinooma” ilman lisätarkennusta, tarkoitetaan yleisintä eturauhassyövän asinaarista muotoa (13).

Hoitostrategia suunnitellaan yhdessä potilaan kanssa, tarvittaessa moniammatillista tiimiä konsultoiden. Tilanteesta riippuen hoitona käytetään seurantaa, leikkausta, sädehoitoa ja antiandrogeenihoitoa, tai näiden yhdistelmiä (3).

Maa­ilman­laajuisesti tarkasteltuna eturauhassyöpä on miesten toiseksi yleisin syöpätyyppi keuhkosityövän jälkeen. WHO:n mukaan vuonna 2012 tehtiin globaalisti noin 1,1 miljoonaa uutta eturauhassyövän diagnoosia (1). Taudin ilmeneminen vaihtelee oireettomasta paikallisesta taudista aina pitkälle levinneeseen ja tappavaan tautimuotoon.

Kehittyneissä länsimaissa eturauhassyöpä on tilastollisesti tarkasteltuna miesten yleisin syöpä. Tämä on ainakin osittain seurausta näissä valtioissa laajasti käytössä olevasta PSA-testauksesta ja kehittyneistä biopsiamenetelmistä, sekä yleisesti paremmasta taudin olemassaolon tiedostamisesta. Vuonna 2012 kehittyneissä maissa rekisteröitiin yhteensä 741 966 uutta eturauhassyöpää, joka oli 68 prosenttia koko maailman uusista eturauhassyöpätapauksista. Näillä alueilla eturauhassyövän

ikävakioitu ilmaantuvuus oli 68/100 000 henkilövuotta (hv) ja kuolleisuus 10/100000 hv (1). Eturauhassyöpä on Suomessa miesten yleisin syöpätyyppi ja toiseksi suurin syöpäkuolemien aiheuttaja, joten se on myös huomattava kansanterveydellinen haaste. Uusia tautitapauksia todettiin vuonna 2015 yhteensä 4855; ikävakioitu ilmaantuvuus oli 199.8/100 000 hv ja kuolleisuus 44.34/100 000 hv. Vuonna 2015 eturauhassyövän diagnoosi oli Suomessa 49 163 miehellä (4).

1.2 Riskitekijät ja seulonta

Kuten useimpien syöpien, myös eturauhassyövän synty on monitekijäinen prosessi. Eturauhassyövän riskin lisääntymiseen on yhdistetty erityisesti miehen ikä, etninen tausta ja geneettinen alttius. Myös elinympäristöön ja elintapoihin liittyvillä tekijöillä, kuten esimerkiksi ravitsemuksella, on todettu olevan merkitystä. Aasialaisilla miehillä on jo vuosikymmenten ajan tavattu vähemmän eturauhassyöpää kuin pohjoisamerikkalaisilla ja eurooppalaisilla miehillä. Tämä selittyy osin PSA-testauksen laajemmalla kattavuudella länsimaissa, mutta ei täysin selitä tilannetta. Aasiasta siirtolaisina Eurooppaan tai Pohjois-Amerikkaan muuttaneilla miehillä eturauhassyövän ilmaantuvuus on kasvanut, mutta on silti alhaisempi kuin kaukasialaista tai afroamerikkalaista syntyperää olevilla miehillä. On viitteitä siitä, että aasialaisessa ruokavaliossa usein esiintyvällä soijapitoisella ravinnolla saattaa olla jopa 25-30 prosentin vaikutus eturauhassyövän riskin alentamisessa. Ruokailutottumusten muuttumisen yhä länsimaisempaan suuntaan on ennustettu lisäävän eturauhassyövän ilmaantuvuutta tulevaisuudessa myös Aasian maissa (3, 5, 29).

Suvussa ensimmäisen asteen sukulaisilla, isällä tai veljellä, esiintyvä eturauhassyöpä on todennäköisesti merkittävin tunnettu riskitekijä tarkasteltaessa yksilön alttiutta sairastua eturauhassyöpään. Isällä todettu eturauhassyöpä yli kaksinkertaistaa sairastumisriskin ja veljellä todettu eturauhassyöpä yli kolminkertaistaa riskin (9).

Eturauhassyövästä noin 2-5 prosenttia selittyy periytyvällä syöpäalttiudella ja noin 15-20 prosenttia tapauksista esiintyy perheittäin. Miehen ikä on yksi merkittävimmistä eturauhassyövän riskitekijöistä. Sairastuneiden keski-ikä on 71 vuotta ja diagnosointihetkellä vain viisi prosenttia miehistä on alle 60-vuotiaita (3, 10).

Nykytiedon valossa syöpäseulontaa ei ole eturauhassyövän kohdalla järkevää toteuttaa väestötasolla. Vaikka prostataspesifisen antigeenin (PSA) mittaukseen perustuvan seulonnan on osoitettu pienentävän eturauhassyöpäkuolleisuutta noin 20 prosenttia, on suurin osa seulonnan

avulla löydettyistä eturauhassyövistä niin hitaasti eteneviä, että ne ovat kliinisesti merkityksettömiä. Näiden hyväennusteisten syöpien seulonta ja löytäminen oireettomilta potilailta lisäisi merkittävästi aktiiviseurannan piirissä olevien potilaiden määrää ja vaatisi merkittävästi lisää myös yhteiskunnallisia resursseja. Tieto eturauhassyövästä voi heikentää potilaan elämänlaatua, vaikka taudin ennuste olisi hyvä. Monille ajatus hyväennusteisenkaan syövän seuraamisesta ei sovi, joten ”turhan” operatiivisen hoidon lisääntyminen kasvattaisi merkittävien haittojen ilmaantuvuutta, kuten erektiohäiriötä ja virtsanpidätyksen ongelmia (14).

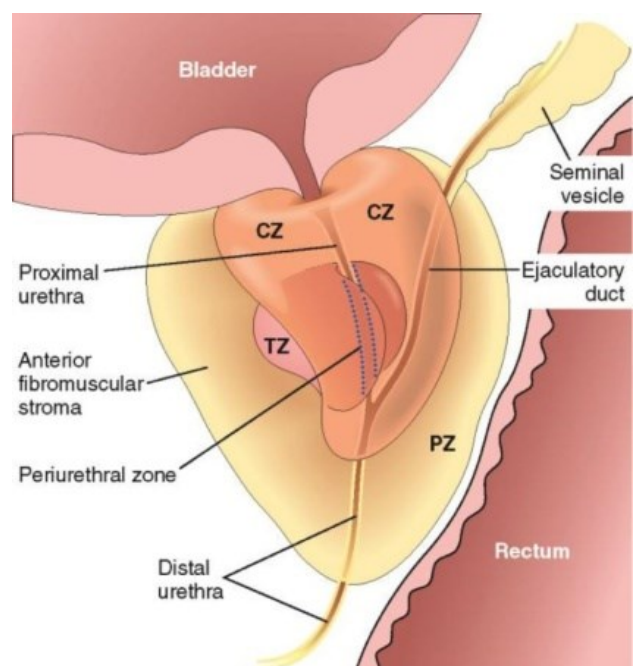
1.3 Diagnostiikka

1.3.1 Oireet

Eturauhassyövän ensioireet voivat olla hyvin samankaltaisia kuin hyvänlaatuisessa, yleisesti esiintyvässä eturauhasen liikakasvussa (BPH, benign prostatic hyperplasia), jonka oireista kärsii noin 40 prosenttia yli 60-vuotiaista miehistä. BPH saa alkunsa lähes poikkeuksetta eturauhasen virtsaputkea ympäröivältä transitoalueelta (kuva 1, alue TZ), jolloin virtsaamisoireet herkästi korostuvat. Eturauhassyövästä arviolta 70 prosenttia saa alkunsa eturauhasen perifeeriseltä alueelta (kuva 1, alue PZ), jolloin tauti on usein oireeton (13 p. 995-998).

Useimmiten syöpä löytyykin oireettomalta mieheltä lääkärin eturauhasessa tunteman kyhmyyn tai poikkeavan PSA-kokeen käynnistämien tutkimusten seurauksena. Syövän ensioireita voivat olla virtsasuihkun heikkous tai tihentynyt virtsaamistarve, vaikeudet rakon tyhjentämisessä ja tunne, ettei rakko tyhjene täysin ponnistelusta huolimatta. Joskus ensioireena voi olla syövän etäpesäkkeiden aiheuttama kipu luustossa, erityisesti lantiossa ja selkänikamissa (3).

Kuva 1. Eturauhanen ja sen keskeisimmät anatomiset alueet. Robbins and Cotran's Pathological basis of disease 8.th edition p.993.



1.3.2 Kliininen tutkiminen

Lääkäriin vastaanotolla keski-ikäen ylittäneet miehet ovat usein huolissaan eturauhassyövän mahdollisuudesta, vaikka heillä olisi eturauhasen sairautteen viittaavia virtsaamis- tai yleisoireita. Nykyinen konsensus on, ettei oireettomia miehiä tule seuloa PSA-testillä ilman, että potilaan kanssa on ensin keskusteltu testauksen hyödyistä ja haitoista. Virtsaamisoireista kärsivillä miehillä PSA-tutkimus kuuluu aina perusselvittelyihin.

Kaikille virtsaamisoireista kärsiville miehille tehdään eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta. Tutkimuksessa pyritään etusormella tunnustelemalla määrittämään eturauhasen koko, symmetria, kovettumat ja kyhmyt, sekä mahdollinen aristus. Tutkimuksella on mahdollista tuntea lähinnä eturauhasen takapinnan alueen kasvaimet. Syöpä löytyy noin joka kolmannelta mieheltä, jolla on eturauhasessa tunnusteltavissa oleva kyhmy (3, 13).

1.3.3 PSA merkkiaineena

Prostata spesifinen antigeeni (PSA) on eturauhasen rauhasepiteelin solujen tuottama seriini proteaasien luokkaan kuuluva entsyymi, joka on rakenteeltaan glykoproteiini. Sitä erittyy siemennesteeseen, jossa sillä on tärkeä hedelmöittymistä edesauttava tehtävä siemennesteen geolimäisen rakenteen hajottamisessa ejakulaation jälkeen (13).

Plasmassa PSA kiertää vapaasti liuenneena ja osin kompleksoituneena, pääasiassa alfa₁-antikymotrypsiinin kanssa. On havaittu että eturauhassyövissä PSA on todennäköisemmin kompleksimuodossa, kun taas vapaan PSA:n korkeampi osuus viittaa hyvänlaatuiseen liikakasvuun. Verinäytteestä määritetään usein molempien pitoisuudet, jolloin on mahdollista laskea vapaana kiertävän PSA:n prosentuaalinen osuus. Eturauhassyövän riskin arvioinnissa vapaan PSA:n pitoisuusmäärittämisestä ja suhteellisen osuuden laskemisesta on hyötyä erityisesti silloin kun kokonais-PSA on alle 10 µg/l. Kun plasman kokonais-PSA:n pitoisuus on väliltä 4-10 µg/l ja vapaan PSA:n osuus kokonais-PSA:sta yli 25 prosenttia, eturauhassyövän todennäköisyys on noin kahdeksan prosenttia. Kun kokonais-PSA on 4-10 µg/l ja vapaan-PSA:n osuus siitä on alle 10 prosenttia, nousee syövän todennäköisyys jo yli 50 prosenttiin (18). PSA on eturauhaselle spesifi entsyymi, mutta ei eturauhassyöväälle spesifi, sillä monet taustasyöt voivat nostaa sen plasmapitoisuutta. Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu (BPH), siemensyöksy, eturauhaskudoksen infarktut, inflammaatio ja infektiot, sekä kaikenlainen eturauhasen fysikaalinen

manipulointi voivat nostaa PSA:n plasmapitoisuuksia. Nousu on usein kuitenkin selvästi vähäisempää kuin syövässä. Hyvänlaatuisen suurentuman seurauksena voidaan todeta kuitenkin yli 10 µg/l arvoja. PSA:n ollessa yli 20 µg/l on kyseessä useimmiten eturauhassyöpä. Jos PSA on yli 50 µg/l, kyseessä on todennäköisesti jo levinnyt eturauhassyöpä. Kudosnäytteisiin perustuvien tutkimusten pohjalta on kuitenkin arvioitu, että 20-40 prosenttia eturauhassyövästä esiintyy kokonais-PSA:n ollessa alle 4 µg/l (3, 13).

1.3.4 Eturauhasen magneettikuvaus (MRI)

Eturauhasen monimuuttujainen magneettikuvaus (multiparametric MRI) on tullut enenevästi osaksi eturauhassyövän diagnostiikkaa ja se tehdään usein jo ennen ultraääniohjauksessa suoritettavaa, transrektaalista neulanäytteiden ottamista. Tutkimuksessa saadaan moniulotteista tietoa yhdistämällä T1- ja T2- kuvaussekvensseistä saatua morfologista ja anatomista tietoa toiminnallisilla kuvantamissekvensseillä (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) kerättyyn tietoon. Toiminnallisessa kuvantamisessa keskeisimpiä ovat eturauhasen varjoaine- ja diffuusiokuvantaminen.

MRI/fMRI on edesauttanut eturauhassyövän pahanlaatuisuuden ja paikallisen levinneisyyden arviointia ja tuonut lisävarmuutta päätöksentekoon neulanäytteiden tarpeellisuudesta. Prostatan MRI-/fMRI-kuvantamisella voidaan määritellä syöpäkudoksen suhteen epäilyttävimmät alueet (leesiot) jo ennen biopsioita. Saatu tieto voidaan yhdistää visuaalisena varsinaisen toimenpiteen yhteydessä transrektaalisen ultraäänisondin tuottamaan dataan.

1.3.5 Biopsia

Urologit ottavat suomessa tuhansia eturauhasen neulanäytteitä vuosittain. Toimenpide tehdään useimmiten peräaukon kautta ultraääniohjausta hyväksikäyttäen. Perinteisesti biopsioissa on otettu satunnaisista kohdista 6 koepalaa molemmista eturauhaslohkoista, eli yhteensä 12 koepalaa. Joissakin eturauhassyöpää hoitavissa yksiköissä on käytössä niin sanottu fuusiobiopsiatekniikka. Siinä kirurgi saa eturauhasen koepalojen oton yhteydessä reaaliaikaista, visuaalista informaatiota ultraäänianturin tuottamasta tiedosta, johon yhdistetään laskennalliseen MRI-dataan perustuvia,

syöpäkudoksen paikallistamista helpottavia merkintöjä halutuista näytteenottokohdista. Uuden teknologian avulla kirurgin on aiempaa helpompi paikallistaa magneettitutkimuksen perusteella epäilyttävät leesiot toimenpiteen yhteydessä. Fuusiobiopsioissa otetaan 2-4 koepalaa jokaisesta MRI-tutkimuksessa havaitusta epäilyttävästä leesiosta. Fuusiobiopsioissa voidaan ottaa kohdennettujen biopsioiden lisäksi myös 12 satunnaista koepalaa (1, 17, 20).

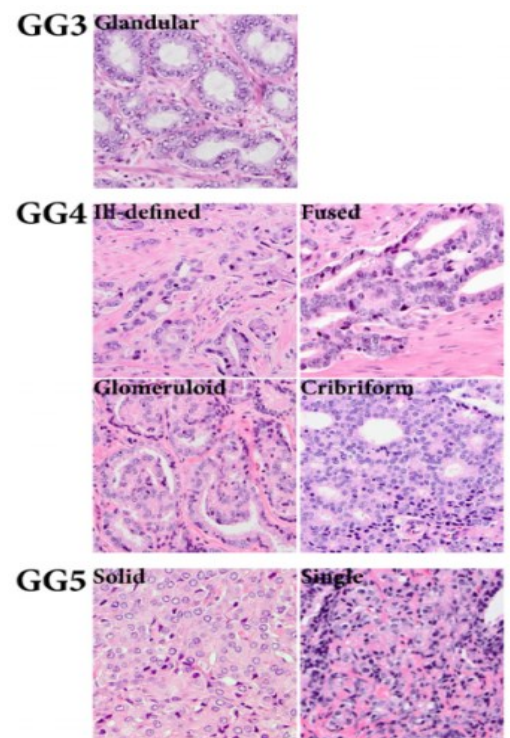
Satunnaistetussa PRECISION-monikeskustutkimuksessa osoitettiin MRI-kohdennettujen biopsioiden parempi tarkkuus perinteiseen systemaattiseen ultraääniohjatun biopsiaan verrattuna. Tutkimuksessa 500 miestä satunnaistettiin kahteen ryhmään. MRI-ohjatussa ryhmässä oli 252 miestä, joista 71:lle ei tehty biopsiaa, kun mitään tautiin viittaavaa ei kuvantaen havaittu. Tutkimuksessa kliinisesti merkityksettömiä syöpiä löytyi vähemmän, kun näytteet oli otettu fuusiobiopsiatekniikkaa käyttäen. Fuusiobiopsialla kliinisesti merkittävä syöpä löytyi todennäköisemmin (38 % vs. 26 %) verrattuna perinteisellä transrektaalilla ultraääniohjatulla menetelmällä otettuihin näytteisiin (19).

1.4 Ennusteen arviointi ja hoidon valinta

1.4.1 Gleasonin histologinen luokitus

Eturauhassyövän histologinen luokittelu perustuu suurelta osin Gleason-luokan määrittämiseen (Gleason Grade, GG). Siinä eturauhassyövät (adenokarsinomat) jaotellaan histologisen morfologian mukaisesti viiteen (1-5) eri luokkaan. Luokittelussa otetaan huomioon erityisesti eturauhaskudoksen rauhasrakenteiden erilaistumisen, eli glandulaarisen differentiaation aste.

GG 1-2 -syöpäkudos on hyvin erilaistunutta ja rauhasrakenne on vielä melko normaalia. Kuvasta 2 nähdään, miten GG 3 -syöpäkudoksessakin on erotettavissa normaalia rauhasrakennetta. GG 4 -syöpäkudoksessa rauhasrakenteet ovat jo merkittävän deformatuneita. GG 5 -syöpäkudoksessa ei enää ole havaittavissa rauhasrakenteita ja syöpäsolut



Kuva 2. Gleason Grading. https://www.researchgate.net/figure/Gleason-grade-growth-patterns-of-clinical-prostate-cancer-Gleason-grade-3-GG3-consists_fig1_281098343

ovat vallanneet koko eturauhaskudoksen (3, 13, kuva 2). Mikroskooppitutkimuksen tulkinta ja varsinainen Gleason Graden määrittäminen on näytettä tulkitsevan patologin subjektiivinen arvio.

Lopullinen Gleason pisteytys (Gleason Score, GS) esitetään yhdistelmäluvun avulla, joka voi saada arvon väliltä 2-10. Mitä korkeampi yhdistelmäluokitus on, sitä huonommin erilaistunut ja aggressiivisempi eturauhassyöpä on kyseessä. Tulos ilmoitetaan esimerkiksi muodossa Gleason 7 (4+3). Ensimmäinen luku sulkeissa ilmaisee koepaloissa yleisimmän syöpäkudoksen GG-arvon. Toinen luku sulkeissa osoittaa koepaloissa toiseksi yleisimmän, tai aggressiivisimmän, syöpäkudoksen Gleason Graden. Näiden lukujen summa ilmaisee Gleason Scoren, joka on vahva eturauhassyövän ennusteen arviointimenetelmä. Jos neulanäytteissä havaitaan vain yhteen syöpäkudoslukuun, esimerkiksi Gleason Grade 3 luokkaan kuuluvaa kudosta, tulos ilmoitetaan muodossa Gleason Score 6 (3+3). Gleason Score 2-4 adenokarsinomia ei yleensä raportoida. Syöpädiagnosi asetetaan kun Gleason Score ≥ 6 , jolloin on vielä kyseessä yleensä hitaasti etenevä, seurantaan sopiva tauti. Gleason Score 7 on keskiriskin tauti, Gleason Score 8-10 eturauhassyövässä tauti leviää usein jo varhaisessa vaiheessa ja kuratiivinen hoito on diagnoosivaiheessa usein myöhäistä. Suurin osa pysyvästi parannettavissa olevista eturauhassyövästä saa Gleason Scoren 6-7 (3,13). Paikallisessa eturauhassyövässä korkea Gleason Score puoltaa vahvasti aktiivista hoitolinjaa ja aggressiivisimmissä tautityypeissä yhdistelmähoitojen käyttö on yleistä.

1.4.2 Eturauhassyövän TNM-luokitus

Oikeanlainen taudinluokittelu on merkittävässä osassa, kun pohditaan potilaalle sopivinta hoitovaihtoehtoa ja arvioidaan taudin ennustetta sekä käyttäytymistä. Laajalti käytössä oleva TNM-luokittelujärjestelmä antaa terveydenhuollon ammattilaisille kansainvälisesti yhtenäisen tavan kuvata syöpätaudin vaikeus- ja levinneisyysastetta (24).

Luokittelussa kirjainyhdistelmän termi T (Tumor) kuvaa primaarituumorin ominaisuuksia, kokoa ja levinneisyyttä vieruskudoksiin. Sen määrittämisessä käytetään lääkärin peräaukon kautta tekemää sormitutkimusta (TPR). Mahdollisesti suoritettavan radikaalin eturauhasen poistoleikkauksen jälkeen patologi tutkii eturauhasen, sekä mahdollisesti poistetut imusolmukkeet, ja voi näin vielä tarvittaessa tarkentaa T- ja N-luokitusta. Termi N (Nodes) ilmaisee syövän mahdollista levinneisyyttä paikallisiin imusolmukkeisiin (iliakaaliset-, obturatoriset- ja presakraaliset imusolmukkeet). Imusolmukkeiden hoitoa suositellaan eturauhasen poistoleikkauksen ja/tai sädehoidon lisäksi, kun Gleason Score ≥ 7 , PSA 10-20 $\mu\text{g/l}$ tai T ≥ 3 (3, 25). M (Metastasis)

ilmaisee, onko kauempana sijaitsevia syövän etäpesäkkeitä havaittu. Ensisijainen tutkimus luustossa sijaitsevien etäpesäkkeiden osoittamisessa on gammakuvaus, jossa hyödynnetään teknetium-99m-radionuklidin gammasäteilyä ja latautumista aineenvaihdunnallisesti aktiivisempiin luustometastaaseihin normaalia luukudosta enemmän.

PSA on hyödyllinen myös levinneisyystutkimuksena. Radioisotooppikartoitus tehdään tavallisesti potilaan PSA:n ollessa > 20 µg/l, tai kun potilaalla on luustoon paikantuvia kipuja, Gleason Score on 8-10 tai plasman alkalinen fosfataasi (ALAT) on koholla. PSA:n ollessa alle 20 µg/l luustometastaasien todennäköisyys on alle yhden prosentin (3).

Eturauhassyövän TNM-luokitus voidaan ilmaista esimerkiksi muodossa T1cN0M0. T1c tarkoittaa syövän löytyneen sattumalta eturauhasen koepaloista, jotka on voitu ottaa kohonneen PSA:n takia. Ei havaittua levinneisyyttä (N0M0). Merkkiyhdistelmä T4N1M1b taas kuvaa aggressiivista, eturauhasen vieruskudoksiin tunkeutuvaa ja kiinnittyvää kasvainta (T4), joka on levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (N1) ja lisäksi luustossa on havaittu syövän etäpesäke (M1b) (13, 24).

Taulukko 1. Eturauhassyövän TNM-luokitus ottaa huomioon primaarikasvaimen ominaisuudet, paikallisen levinneisyyden ja kaukometastasoinnin. Georgina Cosma et al. Prediction of Pathological Stage in Patients with Prostate Cancer: A Neuro-Fuzzy Model published June 3, 2016.

Primary tumor (pT)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging (T1)	
T1a	Tumor incidental histologic finding in ≤ 5% of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in > 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA)
Tumor confined within prostate (T2)	
T2a	Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	Tumor involves both lobes
Tumor extends through the prostate capsule (T3)	
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
Regional lymph nodes (pN)	
NX	Regional lymph nodes were not assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)
Distant metastasis (pM)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease

doi:10.1371/journal.pone.0155856.t001

1.4.3 Riskiluokka

Hoitovalintoja tehtäessä ja taudin uusiutumisen sekä ennusteen arvioinnissa käytetään Suomessa Euroopan Urologiyhdistyksen (EAU) määrittelemää eturauhassyövän riskiluokitusta. Tässä luokituksessa eturauhassyövät jaotellaan kolmeen eri riskiluokkaan PSA:n, Gleason Scoren ja tuumorin kliinisesti määritetyn T-luokan tietoja hyödyntäen.

Luokittelun mukaan kyseessä on matalan riskin tauti, jos PSA on alle 10 µg/l, Gleason Score ≤ 6 ja T1-T2a. Keskiriskin taudissa PSA on väliltä 10-20 µg/l ja/tai Gleason Score 7 (3+4) ja/tai T2b.

Korkean riskiluokan taudissa PSA > 20 µg/l, neulanäytteiden Gleason score on 7 (4+3), 8-10 tai tuumorin kliininen luokitus on vähintään T3a (3, 27, 28).

Taulukko 2. Euroopan Urologiyhdistyksen (EAU) määrittelemät riskiluokat. EAU guidelines on Prostate Cancer 2016 update. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	Localised			Locally advanced

Tohtori D'Amico julkaisi vuonna 1998 luokittelumallin, jossa kuvataan paikallisesti hoidetun eturauhassyövän uusiutumistodennäköisyyttä. Myös tämä malli ottaa huomioon PSA-testin ja Gleason Scoren, sekä tuumorin T-luokituksen. Luokittelun mukaan matalan riskin taudissa PSA on ≤ 10 µg/l, Gleason ≤ 6 tai tuumorin kliininen luokitus on T1-2a. Keskiriskin taudissa PSA on 10-20 µg/l, Gleason Score on 7 tai tuumoriluokitus on T2b. Korkean riskin taudissa PSA > 20 µg/l, Gleason Score ≥ 8 tai tuumorin kliininen luokitus on T2c-3a (26).

1.5 Eturauhassyövän hoito

Jokaisen eturauhassyöpään sairastuneen miehen kanssa suunnitellaan sopivat hoitoratkaisut yksilöllisesti. Keskeistä yksilöidyn hoitolinjan valinnassa ovat syövän riskiluokka ja levinneisyysaste. Hoitopäätöksiä tehtäessä tärkeässä roolissa ovat merkittävien perussairauksien hoitotasapainon ajankohtainen tilanne, potilaan ikä, yleiskunto ja odotettavien elinvuosien määrä, potilaan omat odotukset ja mielipide hoidoista, sekä valmius hyväksyä aktiivihoidoihin liittyvät riskit. Aktiivihoidot ovat tehokkaita paikallisessa eturauhassyövässä, mutta niihin liittyvät elimelliset haitat ovat usein kiusallisia. Muun muassa virtsanpidätyskyvyn heikentyminen, erektiovaikeudet ja peräsuolen tulehdus ovat hoidon mahdollisia jälkitiloja ja voivat laskea potilaan elämänlaatua pysyvästi. Haittojen merkitys korostuu etenkin silloin, kun kyseessä on suhteellisen nuori, seksuaalisesti aktiivinen mies.

1.5.1 Paikallinen eturauhassyöpä

Paikallisen eturauhassyövän hoitostrategian suunnittelussa keskeistä on taudin histopatologinen luokitus riittävän edustavasti otetuista koepaloista. Jos paikallinen syöpä on matalan riskitason tauti, eli Gleason Score on ≤ 6 , PSA $< 10 \mu\text{g/l}$, T-luokitus $< T3$ ja transrektaalaisesti otetuissa koepaloissa on syöpää korkeintaan kahdessa näytteessä, taudin ennuste on hoitamattomanakin erinomainen. Näiden miesten kohdalla on järkevää toteuttaa aktiiviseurantaa, joka perustuu säännölliseen taudin kehittymisen seurantaan. Seurannassa keskeistä ovat toistuvat PSA-määrytykset aluksi kolmen kuukauden välein ja urologin kliininen tutkimus 6-12 kuukauden välein. Uusien koepalojen ottamisen tarve ja ajankohta arvioidaan yksilöllisesti näissä yhteyksissä. Joihinkin seurantaprotokolliin liittyy myös rutiinisti uusien koepalojen otto, yleensä vuoden kuluttua diagnoosista.

Jos tauti myöhemmin etenee, suositellaan potilaalle taudin parantamiseen tähtääviä, radikaaleja hoitoja. Radikaalihoitoa suositellaan aktiiviseurannassa olevalle miehelle yleensä silloin, jos havaitaan PSA:n tuplaantuminen alle kolmen vuoden seurannassa, uusintakoepaloista löytyy syöpää yli kahdesta näytteestä ja/tai Gleason Score nousee yli kuuden. Osalle potilaista ajatus edes pienen riskin syövän seuraamisesta ei sovi, jolloin potilaan toivomuksesta voidaan edetä radikaalihoitoihin mahdollisista haittavaikutuksista huolimatta (3, 30, 31).

Paikallinen keskirisikin tai korkean riskin eturauhassyöpä pyritään useimmiten hoitamaan kuratiivistavoitteisesti. Hoitovaihtoehtoina ovat tällöin eturauhasen poistoleikkaus tai sädehoito,

jotka ovat yhtä tehokkaita paikallisen eturauhassyövän hoitomuotoja. Sädehoitoon voidaan liittää yksilöllisen harkinnan mukaan myös kirurginen kastratio tai hormonihoito (LHRH-antagonistit ja -agonistit, antiandrogeenit bikalutamidi ja flutamidi) (3, 33).

1.5.2 Sädehoito

Sädehoidossa syöpäkudokseen kohdistetaan lineaarikiihdyttimen tuottamaa ionisoivaa sähkömagneettista säteilyä. Säteilyllä aiheutetaan vaurioita syöpäsolujen perimään (DNA), jonka seurauksena niiden solunjakautuminen häiriintyy ja syöpäsolut kuolevat. Syöpäsolut ovat terveitä soluja herkempiä sädehoidolle, mutta ulkoinen sädehoito ärsyttää aina myös eturauhasta ympäröivää tervettä kudosta. Säteilytyksen suunnittelussa käytetään apuna magneetti- ja tietokonetomografiatutkimusten tuottamaa anatomista informaatiota, jonka avulla pyritään minimoimaan herkimille vieruskudoksille, kuten peräsuoli, annettava säteilyannos (32). Kun hoidettavan eturauhassyövän uusiutumisenriski on todettu pieneksi ja kun tavoitellaan kuratiivista lopputulosta, säteilyn kokonaisannoksen on oltava vähintään 74 Gy. Keskiuuren ja suuren uusiutumisenriskin eturauhassyövässä vähimmäisannoksena pidetään 76-78 Gy:tä, kun sädehoidon tavoite on olla parantava hoito (32). Tavanomaisesti ulkoinen sädehoito on jaettu 52 fraktioon. Sädehoito annetaan tavallisesti 1,8-2,0 Gy:n kerta-annoksina. Pienen riskin paikallisessa eturauhassyövässä sädehoito voidaan antaa pelkästään eturauhaseen, muuten hoito kohdennetaan myös siemenrakkuloiden tyvien alueelle. Korkean uusiutumisenriskin potilailla lantion imusolmukkeiden sädehoito saattaa lisätä elinaikaa, mutta tutkimusnäyttö aiheesta on niukkaa (3).

On saatu näyttöä, että sädehoito voidaan antaa myös tavanomaista isommilla kerta-annoksilla hoidon ollessa yhtä tehokas ja yhtä hyvin siedetty. Tällöin hoito annetaan vähemmällä hoitokerroilla ja suurempina kerta-annoksina (hypofraktiointi ja äärimmäinen hypofraktiointi). Säteilyn kerta-annos äärihypofraktioituna voi olla yli 6 Gy:tä ja hoito voidaan toteuttaa jopa vain viidellä hoitokerralla. Äärihypofraktioitu hoito voidaan toteuttaa kokonaan noin puolentoista viikon aikana, kun perinteisesti fraktioituna hoitojakson kesto on 1-2 kuukautta (32).

Sädehoitoa annetaan nykyisin lisääntyvässä määrin myös eturauhasen sisäisesti (brakyterapia), joka sopii varsinkin pienen riskin T1c-T2bN0M0 potilaille. Myös keskiriskin potilaita voidaan hoitaa brakyterapialla. Eturauhaseen sisäisesti annettuna säteilyn intensiteettiä voidaan kasvattaa ja vaikutus saadaan haluttuun kohtaan paikallisemmin, jolloin ympäriskudosten säteilyärsytys on merkittävästi vähäisempää kuin ulkoisella sädehoidolla. Lyhytetäisyysinen sädehoito voidaan

toteuttaa esimerkiksi eturauhaseen vietävien radioaktiivisten jyvästen avulla (32). Viime vuosina käyttöön on tullut HDR-sädehoito (high dose rate), jossa eturauhaseen asetetaan yleisanestesiassa 10-15 onttoa ja ohutta neulaa, joiden välityksellä eturauhaseen ohjataan iridium-192-säteilylähde. HDR-sädehoito kestää noin 10 minuuttia, jonka jälkeen neulat säteilylähteineen poistetaan (32). HDR hoidolla saavutetaan samanlaiset säteilyannokset kuin ulkoisella sädehoidolla ja sitä käytetään myös aggressiivisten ja paikallisesti edenneiden eturauhassyöpien hoidossa.

1.5.3 Leikkaus

Noin 80 prosenttia eturauhasen poistoleikkauksista Suomessa tehdään robottivälinein. Menetelmän etuna ovat vähäisemmät haittavaikutukset verrattuna perinteiseen laparoskopiaan ja avoleikkaukseen, mutta leikkauksen onkologinen teho on silti samaa luokkaa. Leikkaus voi aiheuttaa merkittävää haittaa erektiokyvylle johtuen erektiosta vastaavien, kavernoottisten hermojen (kuva 5) läheisestä sijainnista eturauhasen pintaan nähden. Hermoihin kohdistuu venytysvauriota ja hermosäikeitä menetetään sitä enemmän, mitä kauempana eturauhasen pinnasta leikkauslinja kulkee. Leikkaus suunnitellaan aina yhdessä potilaan kanssa. Samassa yhteydessä keskustellaan potilaan syöpätaudin mahdollisesta leviämisenriskistä ja käydään huolellisesti läpi leikkaushoidon mahdolliset haittavaikutukset sekä potilaan toiveet ja odotukset tulevaisuuden suhteen. Päätettäviä asioita ovat esimerkiksi pyritäänkö erektiohermot säästämään ja poistetaanko lisäksi lantion alueen imusolmukkeita, joka lisää komplikaatioiden todennäköisyyttä (3, 35, 36).

Kun tauti on paikallinen ja potilaan erektiokyky pyritään säilyttämään, on erektiohermoja säästävä retropubinen leikkaustekniikka edelleen maailmanlaajuisesti parhaaksi todettu ”kultainen standardi”. Leikkauksessa poistetaan eturauhanen ja rakkularauhaset. Kun syövän kliininen riskiluokitus on pieni ja imusolmukemetastaasien riski alhainen, ei imusolmukkeita tarvitse poistaa. Keski- ja suuren riskin eturauhassyövissä lantion alueen imusolmukkeiden poistoa suositellaan. Tyypillisesti tämä käsittää obturator-alueen imusolmukkeet, iliaca-suonten päällä sijaitsevat imusolmukkeet ja sisemmän lonkkavaltimon viereiset imusolmukkeet, sekä mahdollisesti myös presakraaliset imusolmukkeet (3, 37).

Radikaalilla eturauhasen poistoleikkauksella on useissa kontrolloiduissa tutkimuksissa havaittu olevan edullinen vaikutus keski- ja korkean riskin potilaiden eloonjäämiseen passiiviseurantaan ja oireenmukaiseen hoitoon verrattuna. Matalan riskin potilailla ennuste vaikuttaa olevan samanlainen valitusta hoidosta riippumatta (35, 37). Leikkaushoidon yleinen haittavaikutus on virtsankarkailu, joka on yleistä leikkauksen jälkeen, mutta paranee usein varsin nopeasti seuraavien viikkojen

aikana. Noin vuoden kohdalla leikkauksesta arvioidaan virtsankarkailua korjaavan toimenpiteen tarve mikäli oire on jäänyt pysyvämmäksi (36).

Leikkaus- ja sädehoidon välillä on merkittäviä eroja erityisesti haittavaikutusprofiilin ja toteutustavan suhteen, joten hoitomuodon valinnassa potilaan omat toiveet ovat keskeisiä. Radikaaliin eturauhasen poistoleikkaukseen liittyy sädehoitoa suurempi riski erektiohäiriölle ja virtsanpidätyskyvyn ongelmille. Sädehoitoon taas liittyy ulkoisesti annettuna enemmän suoliston toimintahäiriöitä ja eturauhasen vieruskudosten ärsytystä sekä sekundaaristen maligniteettien riskin suureneminen (34). Hoidon valintaan vaikuttavat myös potilaan virtsaamisoireet, muut sairaudet, taudin uusiutumisen riski ja elinajan odote. Jos riski kuolla muiden syiden seurauksena 10 vuoden aikana on suuri tai potilas ei terveydentilansa vuoksi kestä tai halua aktiivihoidoa, voidaan siitä myös pidättäytyä (32).

1.5.4 Paikallisesti edennyt eturauhassyöpä

Kun syöpäkudos kasvaa eturauhasen läpi vieruskudoksiin, kyseessä on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä. Paikallisesti edennyt tauti aiheuttaa vieruskudoksiin levitessään useammin oireita kuin paikallinen eturauhaseen rajoittunut tauti. Tavallisimmin syöpä etenee rakkularauhasiin ja virtsarakon tyviosiin, jolloin virtsaamisoireet ovat tavallisia (13, 36). Leviäminen voi aiheuttaa myös kipuja virtsateitä tukkiessaan ja verivirtsaisuutta. Paikallisesti edenneessä taudissa voi olla myös leviämistä paikallisiin imusolmukkeisiin (N0 tai N1), mutta varsinaisia syövän etäpesäkkeitä (M) ei kliinisesti havaita (13).

Hoitomuotona voidaan käyttää seurantaa, jos potilas on yli 70 vuotias ja syöpä on oireeton, tuumorin kliininen luokitus on T3-4NXM0, Gleason Score on < 7 ja PSA on < 20 µg/l. Tällöin hormonihoito aloitetaan vasta, kun eturauhassyöpä aiheuttaa oireita. Radikaalileikkausta (prostatektomia) voidaan harkita tapauskohtaisesti myös paikallisesti edenneissä T3N0M0 eturauhassyövissä, kun PSA on < 20 µg/l (35).

Radikaali ulkoinen sädehoito on yleisimmin valittu hoitomuoto paikallisesti edenneen T3N0/1M0 taudin hoidossa, jonka tarkempaa toteutusta on kuvattu edellä. Paikallisesti edenneen eturauhassyövän leikkauksessa ja sädehoidossa mukaan liitetään harkinnan mukaan väliaikainen hormonaalinen hoito (neoadjuvantti- ja adjuvanttihoito), jonka tehtävä on estää androgeenien aikaansaama, syöpäsolujen kasvua edistävä vaikutus. Ennen sädehoitoa annettu hormonihoito (neoadjuvanttihoito) vähentää teoriassa primaarikasvaimen aiheuttamaa mikrometastasointia

mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Neoadjuvanttihoito voi myös madaltaa taudin kliinistä riskiluokitusta, jolloin radikaalihoidot saattavat tulla mahdolliseksi myös sellaiselle potilaalle, jolle niitä ei alun perin katsottu tarkoituksenmukaiseksi. Neoadjuvanttihoito aloitetaan vähintään kaksi kuukautta ennen sädehoitojaksoa ja sillä saavutetaan lisää tautivapaata aikaa etenkin kohtalaisen riskin potilailla (3,35). Lisäksi varhain aloitettu hormonaalinen terapia antaa viitettä kasvaimen käyttäytymisestä ja reagoinnista androgeenisalpaukseen, jolloin saadaan lisätietoa myös taudin ennusteesta (38).

Joissain tapauksissa paikallisesti edennyttä eturauhassyöpää hoidetaan kastreatioilla. Kastreatio voidaan toteuttaa kirurgisesti kivesten poistolla tai kemiallisesti 1-6 kuukauden välein ihonalaisesti pistettävillä, testosteronin tuotantoa lamaavilla lääkeaineilla, GnRH-agonisteilla ja antagonistilla. GnRH -antagonistit estävät hypotalamuksesta peräisin olevan GnRH-hormonin kiinnittymisen aivolisäkkeen GnRH -reseptoreihin tukahduttaen FSH- ja LH-hormonien tuotantoa, jonka seurauksena kivesten testosteronin tuotanto estyy. GnRH -agonistit kiihdyttävät aluksi aivolisäkkeen luteinisoivan hormonin (LH) ja siten myös testosteronin tuotantoa, mutta negatiivisen palautesäätelyn kautta vaikutus on lopulta mekanismin sammuttava ja testosteronipitoisuudet laskevat kastreatioitasolle. Kastreatiohoidon haittavaikutuksena on yleisesti seksuaalisen halukkuuden (libido) hiipuminen, erektiohäiriö, osteoporoosi ja kuumat aallot. Androgeenien tuotantoa estävien lääkkeiden asemesta, sekä GnRH-agonistihoidon aloituksen yhteydessä, voidaan käyttää elimistön testosteronireseptoreja salpaavia lääkeaineita (antiandrogeenit), kuten bikalutamidia tai flutamidia. Näiden vaikutuksesta testosteroni ja sen metaboliitit (em. dihydrotestosteroni) eivät pääse välittämään niille ominaisia vaikutuksia kohdesoluihin. Kun GnRH-lääkkeitä ja antiandrogeeneja käytetään yhdessä, saavutetaan maksimaalinen androgeenisalpaus, jolla ei tosin ole osoitettu saavutettavan lisähyötyä monoterapiaan verrattuna. Antiandrogeenihoidolla on kastreatioon verrattuna suotuisampi haittavaikutusprofiili, koska potilaan luuntiheys, elämänlaatu ja seksuaalitoiminnot säilyvät paremmin. Sitä voidaan käyttää monoterapiana paikallisesti edenneen eturauhassyövän hoidossa. Haittana on mahdollinen gynekomastia, jota voidaan ehkäistä nisien ehkäisevällä kerta-annossädehoidolla. Hormonihoidot sopivat lähes kaikille potilaille perussairauksista riippumatta, mutta kyseessä on kuitenkin vain syövän etenemistä hidastava hoito (3, 35, 38).

1.5.5 Levinnyt eturauhassyöpä

Hormonaalinen, androgeeni-vaikutuksen minimointiin keskittyvä lähestymistapa on ensisijainen levinneen eturauhassyövän hoidossa, kun on havaittu kaukometastasoita (M1). Potilaalle järjestetään kiireellinen kastratio, joko kirurgisesti tai hormonaalisesti, edellä kuvatuilla menetelmillä (orkiektomia, GnRH-antagonistit/-agonistit). Kun veren testosteronipitoisuudet saadaan kastratiotasolle, taudin eteneminen usein hidastuu merkittävästi ja syöpäoireet helpottavat. Hoidon sivuvaikutuksena noin 80 prosenttia miehistä menettää libidonsa ja lihassmassan väheneminen on tavallista (43). Jos potilas haluaa painottaa elämänlaatua, voidaan pidättäytyä kastratiosta ja aloittaa pysyvä androgeenisalpaus, joka toteutetaan usein monoterapiana antiandrogeeni bikalutamidilla tai flutamidilla. Näiden teho taudin hoidossa ei ole aivan yhtä hyvä kuin kastratiolla ja elinajanodote on muutamia kuukausia lyhyempi, mutta sivuvaikutukset ovat vähäisempiä. Antiandrogeeni-monoterapialla hoidetuista miehistä libidon menettää noin 50 prosenttia miehistä ja lihassmassan menetys on vähäisempää GnRH-lääkkeillä hoidettuihin verrattuna (1, 39, 30, 43). Kastratiohoitoon lisätään usein jo alkuvaiheessa solunsalpaaja dosetakseli, jolla saavutetaan noin 14-22 kuukauden elinaikahyöty pelkkään hormonaaliseen terapiaan verrattuna ja keskimäärin kaksi kuukautta pidempi elossaoloaika mitoksantronipohjaiseen kemoterapiaan verrattuna. Dosetakselihoito voidaan liittää hoitoon vasta oireiden ilmetessä tai jo alkuvaiheessa, vaikka potilas olisikin vielä oireeton. Tutkimusten mukaan potilaan elinajan ennuste on kummassakin tapauksessa samaa luokkaa (3).

Vaikka elimistön testosteronipitoisuudet ovat kastratiotasolla (alle 1,73nmol/l), kehittää levinnyt eturauhassyöpä lähes poikkeuksetta ennemmin tai myöhemmin kastratioresistenssin (castration-resistant prostate cancer, CRPC). Kastratioresistentillä eturauhassyövällä on kyky kasvaa ja edetä testosteronista riippumatta. Kastratioresistenssin kehittyminen vaihtelee tutkimuksissa määritelmistä ja menetelmistä riippuen. CRPC:n on raportoitu kehittyvän 9,5-53 prosentille kastratiolla hoidetuista miehistä viiden vuoden seurannassa. Pelkän PSA nousun perusteella CRPC kehittyy 10-20 prosentille miehistä viiden vuoden sisällä kastratiohoidon aloituksesta (65). Kastratioresistenssin kehityttyä on yli 84 prosentilla jo metastaaseja ja elinaikaa on jäljellä keskimäärin 14-18 kuukautta (65, 67). Huomattavista pyrkimyksistä huolimatta eturauhassyöpäsolujen kastratioresistenssin kehittymisen molekulaariset mekanismit ovat huonosti tunnettuja (3, 42, 43). Kun primaarivaiheessa aloitetun hormonihoidossa käytetyn lääkkeen teho loppuu, voidaan kokeilla toista hormonihoidon käytettävää lääkettä. Hoitovasteet ovat kuitenkin usein vaatimattomia ja lyhytaikaisia. Vähäoireisia miehiä voidaan hoitaa pelkästään *prednisolonilla* (3).

Kastraatioresistentin metastaattisen taudin hoidossa voidaan käyttää yksilöllisesti mietittyjä liitännäishoitoja. Tässä taudin vaiheessa on tärkeää keskittyä erityisesti elämänlaadullisiin tekijöihin, kuten riittävään kipulääkityksen turvaamiseen ja muiden oireenmukaisten hoitojen ja psykososiaalisten tukikeinojen täysipainoiseen hyödyntämiseen.

Entsalutamidi on toisen polven antiandrogeni, joka vaikuttaa myös androgeenireseptorisalpauksen kautta, mutta siltä puuttuu ensimmäisen polven antiandrogeneille haitallinen agonistinen ominaisuus. Entsalutamidilla saadaan lisää elinaikaa potilaille, jotka ovat jo saaneet dosetakselihoitoa.

Abirateroni on CYP 17-entsyymi-inhibiittori, joka yhdessä prednisolonin kanssa pidentää huomattavasti dosetakselisolunsalpaajahoidon saaneiden miesten elinajan ennustetta, sekä viivästyttää kliinisen tilan heikkenemistä (3). *Radium-223-dikloridi* on radioaktiivinen lääkevalmiste, jonka 223-ainesosa matkii kalsiumia. Se kiinnittyy herkästi luustoon ja muodostaa erityisesti metabolisesti aktiivisten luustometastaasien alueella hydroksiapatiitin kanssa sytotoksisia, syöpäsoluja tuhoavia yhdisteitä. Annostelu tapahtuu hitaana infuusiona 50 kBq/kg neljän viikon välein, yhteensä kuusi kertaa. Sen avulla luustokomplikaatioiden ilmaantumista voidaan viivästyttää keskimäärin 5-6 kuukautta ja pidentää elinajan ennustetta 3-4 kuukautta verrattuna parhaaseen mahdolliseen oireenmukaiseen hoitoon potilailla, joilla on luustometastasointia ja jotka eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoja, eikä niitä ole heille suunniteltu annettavan (49). Osteoporoosin hoitoon käytettävillä *aminobisfosfonaateilla ja denosumabilla (RANK ligandi inhibiittori)* saadaan ehkäistyä osa patologisista murtumista, sekä hidastettua metastaaseista johtuvien luustovaurioiden etenemistä. Metastaaseista johtuvaa luustokipua voidaan lievittää *kerta-annossädehoidolla* ja siitä voi olla apua myös pehmytkudoksissa sijaitsevien syöpäpesäkkeiden aiheuttamien oireiden (muun muassa jalkaturvotukset) hallinnassa. Patologisia murtumia tuetaan lisäksi usein myös *kirurgisesti* samanaikaisen sädehoidon kanssa. Virtsankulkua ja siihen liittyviä kipuja voidaan helpottaa virtsaputken höyläysmenetelmillä ja erilaisilla stenteillä esimerkiksi munuaisten ja virtsanjohtimien alueella. Näin estetään myös liiallisesta virtsan kertymisestä aiheutuvan hydronefroosin kehittyminen (3, 44).

2 EREKTIOHÄIRIÖ

2.1 Erektion mekanismi

Erektio on keskeisin miehen seksuaalisen kiihottuneisuuden ilmentymä. Kiihottumisen voi aikaansaada fyysinen kosketus, seksuaalinen näky tai tilanne. Myös tarkoituksellinen mielikuvittelu ja seksuaalissävytteiset unet voivat johtaa erektioon (11).

Spontaaniin yö- ja aamuerektioiden sekä siemensyöksyjen tarkempi olemus alkoi kiinnostaa tutkijoita 1900-luvulla. Nykyään osa tutkijoista pitää yöerektioita osana kehon omia huoltojärjestelmiä, jotka pitävät peniksen kavernoottisen kudoksen elinvoimaisena. Näiden spontaanien erektioiden ja ejakulaatioiden merkitys ja tarkka mekanismi ovat kuitenkin edelleen epäselviä (12).

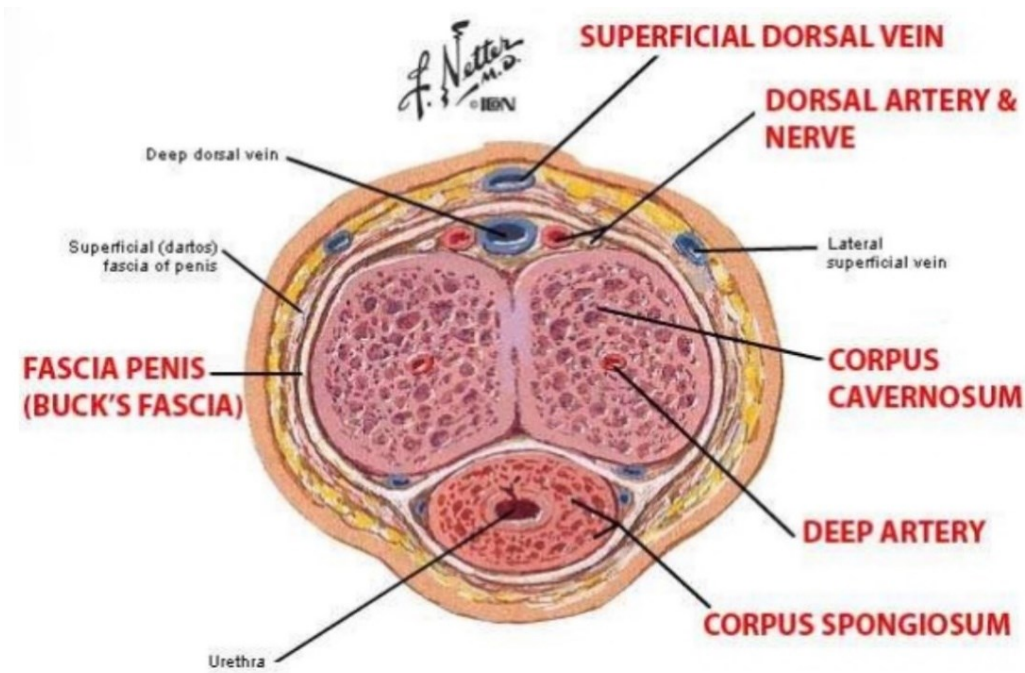
Erektion kannalta keskeisimmät tuntoaistimukset syntyvät terskan alueella (glans penis), jossa on erityisen herkästi reagoiva hermopäätteiden järjestelmä. Hermopäätteitä on runsaasti myös peniksen ympäristössä, muun muassa kivespusseissa ja välilihan (perineum) alueella, joiden stimulaatio voi myös lisätä seksuaalisia tuntemuksia ja johtaa erektioon. Suurin osa peniksen pinnallisten sensoristen hermojen päätteistä on vapaita hermopäätteitä. Vapaat hermopäätteet ovat 1-3 µm:n läpimittaisten myelinoitujen aksonien tai myelinoimattomien C-säikeiden päätteitä. Terskan seudussa on myös runsaasti erilaisia tuntokeräsiä. Näissä eri tuntohermojen sensorisissa päätteissä syntyvät impulssit siirtyvät keskushermostoon pudendaalihieron (n.pudendalis) haarakkeen, dorsaalisen penishermon afferenttien säikeiden välityksellä (46, 47, kuva 6).

Normaalin erektion sekä ejakulaation saavuttamiseksi vaaditaan tahdosta riippuvaisen (somasensorisen) ja tahdosta riippumattoman (autonomisen) hermoston monimutkaista yhteistoimintaa. Todennäköisesti korkeammat aivotoinnot eivät kuitenkaan ole erektion tai ejakulaation kannalta välttämättömiä, sillä nämä toiminnot ovat säilyneet osalla ihmisistä, joiden selkäydin on katkennut lantion yläpuolelta. Tällöin genitaaleihin kohdistuvan mekaanisen stimulaation aikaansaamien impulssien osuus erektion saamisessa korostuu. Ilmiön selittää, että miehen fysiologisiin seksuaalitoimintoihin liittyvät refleksikaaret ovat integroituneina selkäytimen

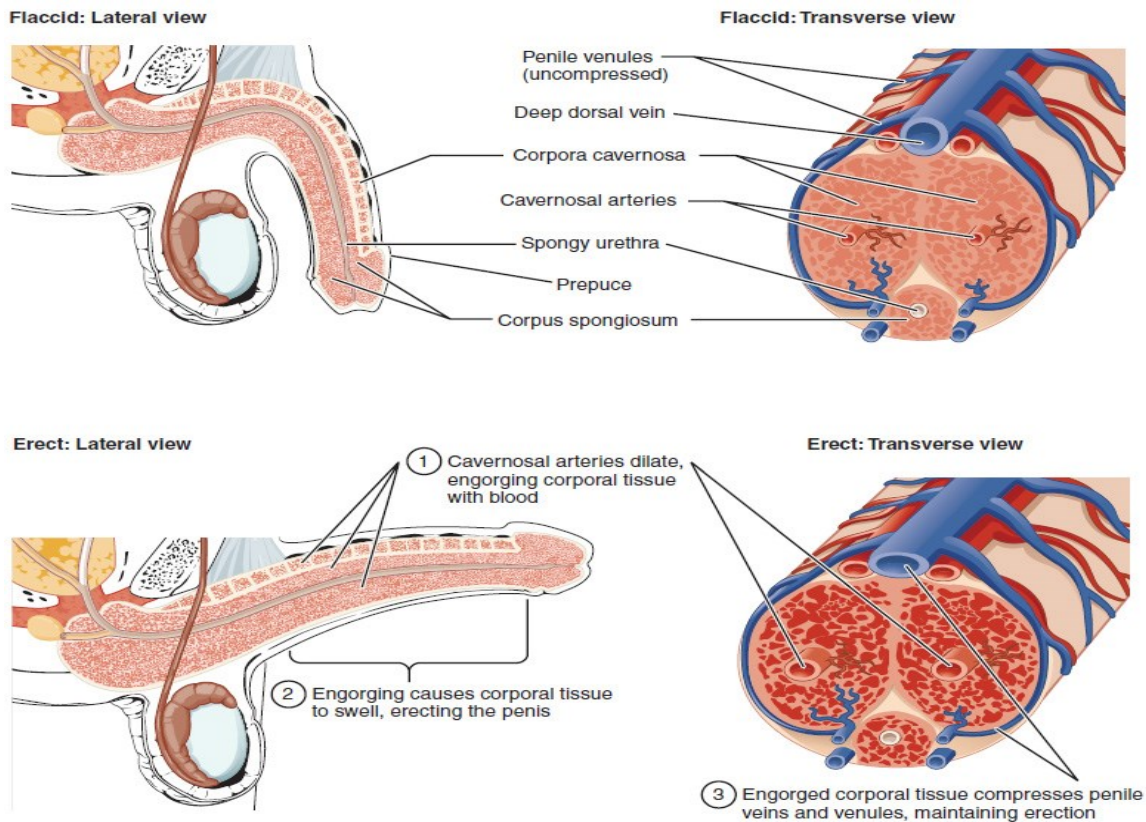
lumbosakraalitason hermosoluissa. Terveellä miehellä erektioon ja ejakulaation osallistuvat selkäydintason reflektoristen toimintojen lisäksi aina myös aivoista saapuvat hermoimpulssit (11).

Erektio käynnistyy, kun selkäytimen sakraalisen osan (S2-S4) parillisten hermojuurien (nervi splanchnici sacrales) kautta välittyy impulsseja alemman hypogastrisen hermopunoksen (inferior hypogastric plexus) kautta kavernoottisiin hermoihin, jotka kulkevat eturauhasen molemmilta puolilta jatkaen kulkuaan paisuvaiskudoksiin (kuva 5). Nykytietämyksen mukaan kavernoottisten hermojen aksonipäätteistä vapautuu paisuvaiskudokseen asetyylikoliinin lisäksi myös typpioksidia (NO) ja/tai vasoaktiivista suolipeptidia (VIP, vasoactive intestinal peptide). Tämän seurauksena kohdesolujen guanylaattisykasaasi-entsyymi aktivoituu, joka johtaa syklisen guanosini monofosfaatin (GMP) pitoisuuden kasvuun. Syklinen GMP relaxoi peniksen valtimoseinämien sileää lihaskerrosta, joka laajenee ja verenvirtaus kiihtyy. Syklinen GMP relaxoi myös paisuvaiskudosten (corpora cavernosa ja corpus spongiosum) sileiden lihassyiden muodostamaa seittimäistä rakennetta mahdollistaen paisuvaiskudoksen laajenemisen. Näin verenvirtaus paisuvaiskudokseen lisääntyy, jolloin myös peniksen valtimoiden sisäpinnan endoteelisolut alkavat tuottaa lisää typpioksidia edelleen erektiota tehostaen. Paisuvaiskudoksia ympäröi vahva sidekuduskapseli, Buckin kalvo (Buck's fascia, fascia of penis), joka koostuu pääasiassa tyypin I kollageenista, mutta myös tyypin III kollageenia esiintyy. Buckin kalvon ulkopuolella on vielä ohuempi sidekudoksinen Dartosin kalvo (Dartos's fascia, superficial fascia of penis). Verenvirtaus paisuvaiskudoksiin aikaansaa lopulta kapselirakentteiden venymisen äärimmilleen. Buckin kalvon ja paisuvaiskudoksien välissä kulkevat syvä dorsaalinen penislaskimo, kavernoottiset penislaskimot, sekä pienempiä valtimoita reunustavat laskimot. Buckin ja Dartosin kalvoston välissä kulkee lisäksi pinnallinen penislaskimo. Erektion maksimoituessa nämä laskimorakenteet litistyvät osittain kasaan paisuvaiskudosten aikaansaaman paineen seurauksena, jolloin veren laskimopaluun hidastuminen auttaa osaltaan erektion säilyttämistä (11, 47). Lisäksi intrakavernoottisen paineen kohotessa bulbokavernoottinen refleksi (bulbocavernosus reflex, BCR) aiheuttaa kavernoottisten ischiocavernosus- ja bulbospongiosus-lihasten supistumisen. Supistumisen seurauksena veren karkaaminen paisuvaiskudoksista vähenee, joka entisestään kohottaa intrakavernoottista painetta - erektio saavuttaa maksimikovuuden (48).

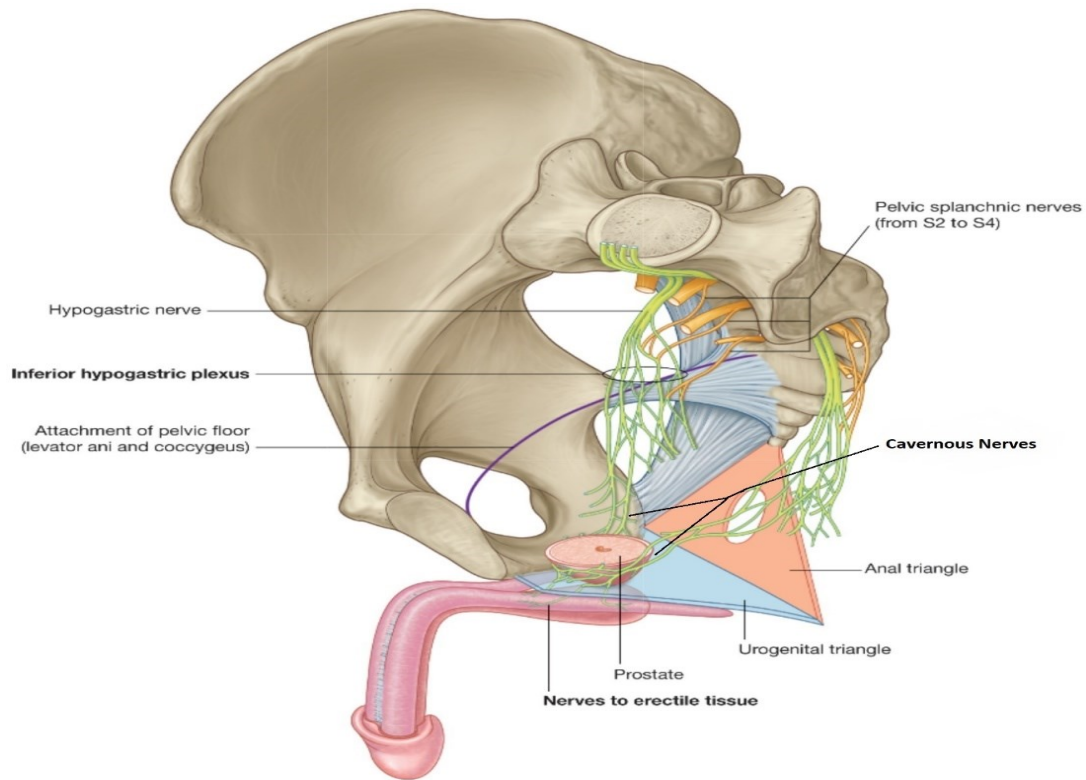
Kuva 3. Corpus cavernosum et spongiosum. Netter Atlas of Human Anatomy.



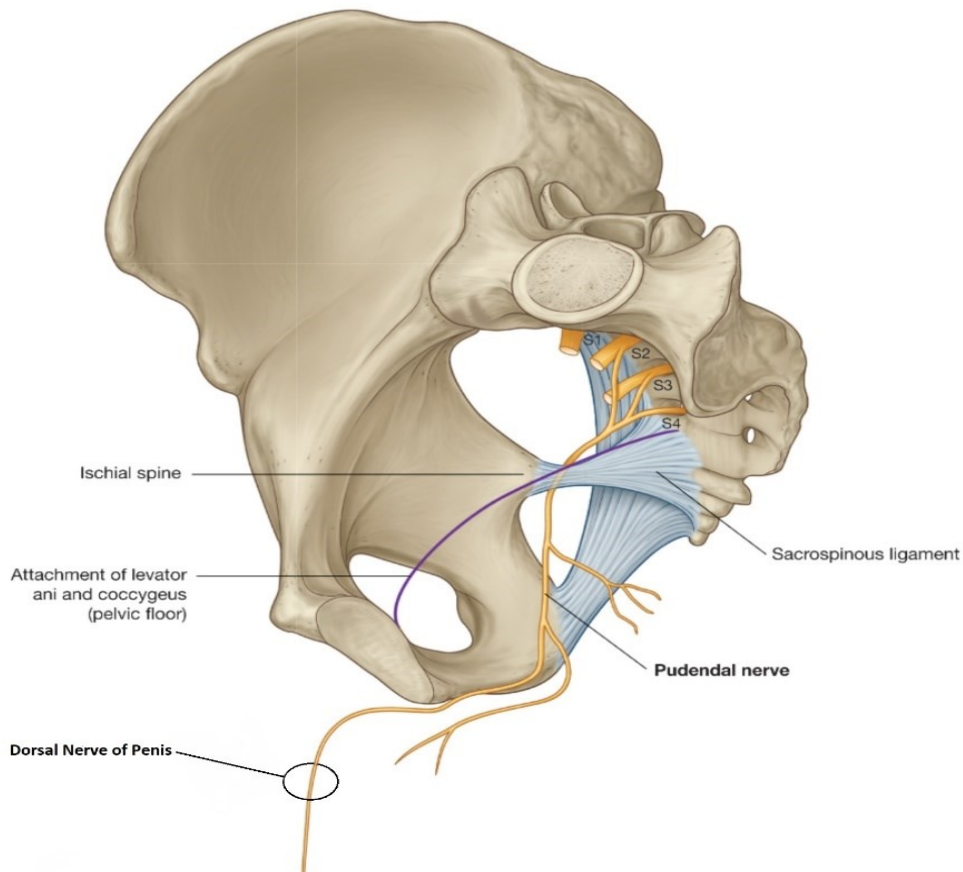
Kuva 4. Peniksen veren laskimopaluu pienenee pinnallisten laskimoiden litistyessä, joka auttaa osaltaan erektion ylläpidossa. OpenStax College Anatomy & Physiology.



Kuva 5. Kavernoottiset parasympaattiset erektiohermot (cavernous nerves). Drake, Richard L., Ph.D et al. GRAY'S ANATOMY FOR STUDENTS 2nd Edition.



Kuva 6. Pudendaalihermon haarake, dorsaalinen penishermo välittää peniksen sensorisia tuntoaistimuksia keskushermostoon. Dr. Richard L Drake, Ph. D et al. GRAY'S ANATOMY FOR STUDENTS 2nd Edition.



2.2 Erektiohäiriön syyt

Erektiohäiriöllä tarkoitetaan kroonista kyvyttömyyttä tai vaikeutta saavuttaa ja ylläpitää tyydyttävään seksuaalisuoritukseen riittävä erektio. Noin 50 prosentilla 40-70 vuotiaista miehistä on raportoitu eriasteisia erektiohäiriöitä (50).

Suurimmalla osalla miehistä erektiohäiriön taustasy on elimellinen, perussairauksista tai lääkityksestä aiheutunut ongelma. Eturauhassyövän hoidot ja lantion alueen traumat aiheuttavat usein erektio-ongelmia. Masennus, stressi, epätydyttävä partneri ja muut psykologiset tekijät, kuten yhdyntän jännittäminen ja itsetunto-ongelmat, voivat aiheuttaa erektiovaikeuksia etenkin nuorilla miehillä. Psykologiset tekijät nivoutuvat usein myös primaaristi elimellisestä erektiohäiriöstä kärsivän miehen taudinkuvaan (50).

Yleissairaudet, kuten sydän- ja verisuonitaudit (laskimovuoto, ateroskeroosi), diabetes, verenpainetauti, lihavuus, veren rasva-aineenvaihdunnan häiriöt ja erilaiset neurologiset sairaudet ja vammat voivat olla erektiohäiriön taustalla. Huomionarvoista on, että erektiohäiriö voi olla sydän- ja verisuonisairauksien ensioire. Erektiokyky paranee noin puolella miehistä, jotka lopettavat alkoholin liikakäytön. Nikotiinia sisältävien tuotteiden ja erityisesti tupakoinnin lopettaminen parantaa erektiokykyä. Taustasy erektio-ongelmille voi olla myös testosteronin puute tai muu endokrinologisen järjestelmän häiriö, kuten kilpirauhasen tai aivolisäkkeen sairaus. Monet neurologiset sairaudet kuten MS-tauti, diabeettinen neuropatia ja alkoholineuropatia voivat aiheuttaa impotenssia. Pitkän matkan pyöräilijöillä on havaittu tilapäistä erektiohäiriötä, jonka ajatellaan aiheutuvan perineumia painavasta satulasta (50).

Eturauhassyövän hormonaalisessa hoidossa käytettävät antiandrogenit ja GnRH-lääkkeet voivat aiheuttaa erektiovaikeuksia seksuaalisen halukkuuden vähentymisen myötä. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (BPH) hoidossa käytettävät finasteridi ja dutasteridi voivat aiheuttaa impotenssia ja laskea ejakulaatin kertamäärää. Useat psyykenlääkkeet aiheuttavat impotenssia ja libidon laskua. SSRI- ja SNRI-lääkkeille on tyypillistä libidon lasku ja ejakulaation viivästyminen. Myös jotkut verenpainelääkkeet, kuten digoksiini, tiatsididiureetit, spironolaktoni ja beetasalpaajat voivat vaikuttaa erektiokykyyn epäedullisesti, mutta ACE:n estäjät ja ATR:n salpaajat vain harvoin (50).

2.3 Erektiohäiriön hoito

Impotenssin hoidossa olennaista on taustasyiden ja sairauksien mahdollisimman hyvän hoitotason saavuttaminen. Apuna voidaan käyttää penispumppuja ja penisrenkaita. Lääkkeistä fosfodiesteri-5-inhiittorit (PDE5-inhibitors, esim. sildenafili (Viagra®) ja tadalafil) ovat tehokkaita eri syistä aiheutuneiden erektiohäiriöiden hoidossa. Mikäli PDE5-estäjät eivät tehoa tai ovat vasta-aiheisia, voidaan kokeilla paisuvaiskudokseen injisoitavaa prostaglandiinipistosta tai virtsaputken sisäistä prostaglandiinivalmistetta. Viimeisenä keinona peniksen sisään voidaan kirurgisesti implantoida pumpattavat keinopaisuvaiset (50).

2.4 Erektiokyky prostatektomian jälkeen ja hermojen säästön merkitys

Eturauhassyövän kuratiivistavoitteisessa hoidossa suoritettavan radikaalin prostatektomian ja sädehoidon yleinen haittavaikutus on erektiohäiriö. Leikkauksen aikana eturauhasen vierestä kulkeviin kavernoottisiin erektiohermoin kohdistuu venytysvauriota ja hermosäikeitä menetetään sitä enemmän, mitä kauempana eturauhasen pinnasta leikkauslinja kulkee. Lähdeaineistosta riippuen erektiokykyiseksi on raportoitu toipuneen 40-80 prosenttia miehistä. Leikkauksen jälkeisen erektion kovuuden ja kestävyuden arvioinnin luokittelukriteeristö vaihtelee merkittävästi eri tutkimusten välillä ja palautuneeksi erektiokykyvyksi on saatettu laskea vaginaaliseen yhdyntään riittämätön erektio.

Eräissä tutkimuksissa analysoitiin 1133 radikaalisesta eturauhasen poistoleikkauksesta toipuvan miehen potenssin palautumista. Erektiokyky palautui radikaalin prostatektomian jälkeen 37 prosentilla miehistä jo ensimmäisen vuoden aikana ja toisen vuoden jälkeen täydellinen erektiokyky oli palautunut jo 62 prosentilla (51). Toisessa tutkimuksessa raportoitiin 3477 radikaalisen prostatektomian tulokset. Kun kavernoottiset erektiohermot säästettiin täysin, erektiokyky säilyi 76 prosentilla miehistä. Mikäli erektiohermot säästettiin vain toispuoleisesti, erektiokykyisenä säilyi 53 prosenttia miehistä (52). Näiden tutkimusten kriteerit erektiokykyisyydelle olivat ilmeisen alhaiset.

Leikkausmenetelmästä (hermojen säästö/poisto) riippumatta suurimmalla osalla miehistä erektiokyky ei koskaan palaudu leikkausta edeltäneelle tasolle. Kun kavernoottiset erektiohermot pystytään säästämään, joko kokonaan tai osittain, on erektiokyvyn toipuminen merkittävästi

todennäköisempää. Jos alle 60-vuotiaan miehen kavernoottiset erektiohermot pystytään leikkauksessa säästämään bilateraalisesti, palautuu erektiokyky leikkausta edeltävälle tasolle noin 10-23 prosentilla leikatuista miehistä (16).

3 STATIINIT

3.1 Yleistä

Keskeinen osatekijä ateroskleroottisten valtimosairauksien hoidossa ja ehkäisyssä on veren rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden eli dyslipidemioiden hoito. Verisuonimuutokset kehittyvät pitkällä aikavälillä - tavallisesti vuosikymmenten aikana. Peniksen verisuonet ovat muutoksille herkkiä ja erektiohäiriö on usein ateroskleroosin ensioire (55, 56). Dyslipidemioiden hoidossa elintapojen muutokset ovat keskeisiä. Oikealla ravitsemuksella ja riittävällä liikunnalla voitaisiin parantaa suurin osa rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä.

Lääkehoitoon päädytään silloin, kun lääkkeettömät keinot osoittautuvat yksinään riittämättömiksi. Dyslipidemian hoitoon käytettävistä lääkkeistä vakuuttavin näyttö sekä primaari- että sekundaariprevention osalta on saatu statiineista. Laajoilla aineistoilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu statiinien vähentävän valtimotautia sairastavien komplikaatioita, kuten aivohalvauksia ja sydäninfarkteja sekä sepelvaltimotautioperaatioiden tarvetta. Suomessa käytettyjä lääkkeitä ovat simvastatiini, atorvastatiini, rosuvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini ja lovastatiini.

Statiinit ovat dyslipidemioiden hoidossa laajalti ensisijaisena käytetty lääkeryhmä. Statiinien merkittävin tavoiteltava vaikutus on plasman LDL-kolesterolin alentaminen, joskin osa statiinien positiivisista verisuonivaikutuksista on kolesterolista riippumattomia. Erityisesti LDL-kolesterolin pitkäaikaisesti korkea pitoisuus verenkierrossa on vakuuttavasti yhdistetty verisuonten ateroskleroottisten muutosten syntyyn, joten sen alentaminen on kardiovaskulaariterveyden kannalta merkityksellistä (57, 60). Plasman LDL-pitoisuuden yhteyttä ateroskleroottisten verisuonimuutosten syntyyn on tutkittu laajalti. Keskimäärin viisi vuotta jatkuneissa tutkimuksissa on havaittu, että jokaista plasman LDL-pitoisuuden 1 mmol/l laskua kohden

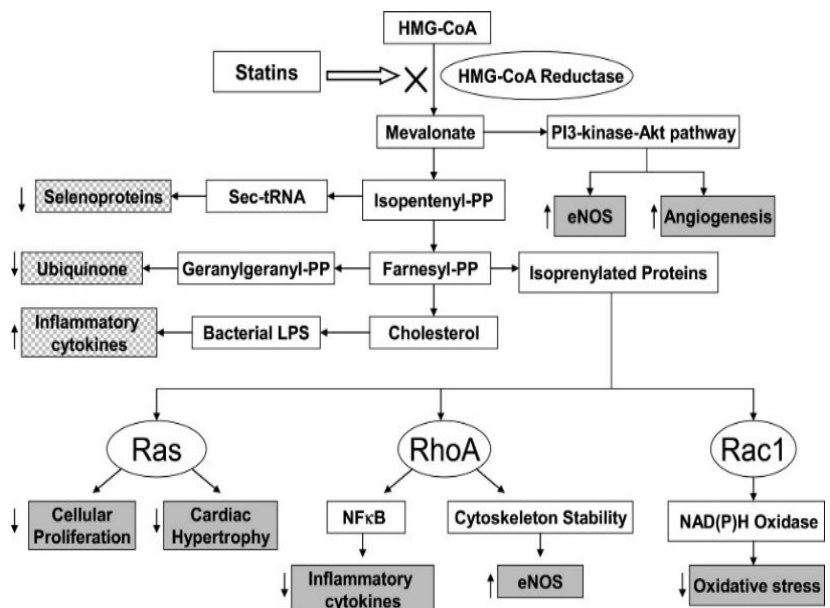
kokonaiskuolleisuus pienenee noin 10 prosenttia ja kardiovaskulaaritapahtumat vähenevät noin 20 prosenttia (57).

3.2 Vaikutusmekanismi

Statiinien vaikutus soluissa perustuu mevalonaattireitiksi kutsutun aineenvaihduntareitin toiminnan kilpailevaan estoon (kuva 7). Statiinit kiinnittyvät kaikissa aitotumallisissa soluissa esiintyvän HMG-CoA-reduktaasientsyymiin (3-hydroksi-3-metyyli-glutaryyli-CoA-reduktaasi) aktiiviseen kohtaan. Siten reduktaasientsyymiin luontainen substraatti HMG-CoA (3-hydroksi-3-metyyli-glutaryyli-CoA) ei pääse kiinnittymään entsyymiin aktiiviseen kohtaan. Entsyymi-inhibition seurauksena paitsi

mevalonihapon, myös siitä riippuvaisen farnesyli-pyrofosfaatin (farnesyl-pyrophosphate) tuotanto rajoittuu, jonka seurauksena kolesterolin synteesi vähenee. Maksa reagoi kolesterolisynteesin vähentymiseen lisäämällä hepatosyyttien pinnan LDL-reseptoreiden ilmentymistä, jolloin plasman LDL:n soluunotto hepatosyytteihin lisääntyy, minkä seurauksena plasman LDL-pitoisuus laskee (58, 59).

Kuva 7. Mevalonaattireitti. Kumudha R et al. *Experimental and Clinical Basis for the Use of Statins in Patients With Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 51 no. 4 415-426).



3.3 Oheisvaikutukset

Statiineilla on viimeisten vuosikymmenien aikana havaittu plasman kolesterolin alentamisen lisäksi useita oheisvaikutuksia. Näihin statiinien pleiotrooppisiin vaikutuksiin liittyy sekä myönteisiä että kielteisiä vaikutuksia. On saatu laajalti näyttöä siitä, ettei kolesteroli ole ainoa mevalonaattireitin

aineenvaihdunnallinen lopputuote, jonka tuotannon supistaminen statiinien avulla on terveyden kannalta hyödyllistä (60).

Mevalonaattireitillä keskeisiä välimetaboliitteja farnesyli-pyrofosfaatin lisäksi ovat geranylgeranyloitu pyrofosfaatti ja muut isoprenyloidut proteiinit, eli isoprenoidit. Näillä on aktivoiva vaikutus prenylaation kautta solujen guanosiinitrifosfaaseihin (GTPaasi), joihin RAS-, RhoA- ja Rac1-GTPaasit kuuluvat (kuva 7). GTPaaseilla on soluissa useita tärkeitä vaikutuksia, joista esimerkkinä proteiinisynteesin post-translacionaalinen säätely sytoplasmassa, soluvälitilan signaalien välittäminen solun sisäisiin toisiolähettisysteemeihin ja vaikutukset solukalvon ionikanavien aktiivisuuteen. Statiinit aikaansaavat näiden GTPaasien (RAS, RhoA, Rac1) annosriippuvaista inaktivoitumista, jolloin niiden signaloinnista riippuvaiset solutason toiminnot vähenevät.

Statiineilla on positiivisia vaikutuksia verisuonten endoteelin toimintaan. Etenkin sepelvaltimoiden- ja aivovaltimoiden verenvirtauksen parantuminen on keskeistä. Ilmiön mekanismiksi on ehdotettu statiinien kykyä aktivoida fosfatidyli-inositoli-3-kinaasi (PI3K) signaalireittiä post-translacionaalisesti, joka johtaa lopulta endoteelisolujen sisäisen typpioksidisyntaasin (eNOS, endothelial nitric oxide synthase) fosforylaation kiihtymiseen. Fosforylaation seurauksena eNOS kiihdyttää typpioksidin (NO) tuotantoa, jolla on verisuonia laajentava (vasodilaatio) ja verenvirtausta tehostava vaikutus (58).

Statiineilla on myös anti-inflammatorisia vaikutuksia, joista suuri osa selittyy mevalonaattireitin eston aiheuttamalla isoprenyloitujen proteiinien tuotannon supistumisella. Seurauksena on RhoA-GTPaasin aktiivisuuden väheneminen ja siitä johtuva solunsisäisen NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) -proteiinin aktivaatiotason laskeminen. NF- κ B:llä on keskeinen rooli proinflammatoristen sytokiinien ja solukalvojen adheesiomolekyylien tuotannossa, joita havaitaan verisuonisairauksien yhteydessä solukalvoilla normaalia enemmän. Statiinit vähentävät näiden verisuonten kannalta haitallisten molekyylien synteesiä, jolloin endoteelin inflammaatiotaso laskee ja adheesiomolekyylien ilmentyminen vähenee. Lisäksi statiineilla on vaikutusta neurohormonaaliseen aktivaatioon ja näin ne tehostavat esimerkiksi ACE-estäjien vaikutusta. Statiineilla on edullisia vaikutuksia myös hypertrofisen kardiomyopatian etenemisen estossa sekä vasemman kammion muovautuvuuden parantamisessa (58).

Rotilla suoritetun tutkimuksen avulla on saatu selville, että mevalonaattireitin estoon vaikuttavilla statiineilla on hermokudosta suojaava vaikutus. Lisäksi niillä on havaittu neuro- ja synaptogeneettistä vaikutusta, joka on tämän opinnäytetyön kannalta keskeistä (53, 64). Teoriassa on mahdollista, että vähäisempi inflammaatio kavernoottisissa erektiohermoissa prostatektomian

jälkeen vähentää leikkauksessa syntyvää venytysvaurioiden ja muun kudostrauman aiheuttamaa inflammatorista reaktiota. Tämä puolestaan voi johtaa erektiokyvyn nopeampaan palautumiseen leikkauksen jälkeen. Statiineilla voi olla myös kavernoottisen kudoksen happeutumista edistävä vaikutus verisuonten endoteelin toiminnan tehostumisen kautta, joka voi teoriassa osaltaan edistää erektiokyvyn palautumista (61).

3.4 Statiinien vaikutus erektiokyvyn palautumiseen prostatektomian yhteydessä

Statiinien vaikutuksesta erektiokyvyn säilymiseen ja palautumiseen prostatektomian yhteydessä ei ole aiemmin tehty luotettavaa satunnaistettua, kaksoissokkoutettua ja placebokontrolloitua (RCT, randomized controlled trial) tutkimusta. Luotettava tieto asiasta on toistaiseksi vähäistä

Hong et al (2007) rekrytoivat 50 erektiokyvyltään normaalia miestä, joille oli suunniteltu radikaali eturauhasen poistoleikkaus bilateraalilla hermojen säästöllä. Tutkimukseen osallistuneilla miehillä ei ollut hyperkolesterolemiaa. Miehet satunnaistettiin kahteen vertailukelpoiseen ryhmään, hoitoryhmään ja kontrolliryhmään, mutta tutkimus ei ollut sokkoutettu eikä placebokontrolloitu. Hoitoryhmässä potilaat ohjeistettiin käyttämään atorvastatiinia 10 milligrammaa ja sildenafiliä 50 milligrammaa kolmen kuukauden ajan leikkauksen jälkeen. Kontrolliryhmä ohjeistettiin käyttämään edellä mainitun ajanjakson pelkästään 50 milligrammaa sildenafiliä. Erektiokykyä arvioitiin kuuden kuukauden päästä leikkauksesta IIEF-5 itsearviointilomakkeilla, jolloin erektiokykyisiksi todettiin hoitoryhmässä 55 prosenttia ja kontrolliryhmässä 26,1 prosenttia miehistä ($p = 0,068$) (62).

Kontraos et al (2013) havaitsivat retrospektiivisessä tutkimuksessaan, että statiineja käyttävillä miehillä ($n=588$) esiintyi enemmän radikaalin prostatektomian jälkeistä erektiohäiriötä. Statiinit olivat miehillä käytössä jatkuvina peruslääkkeinä, osana dyslipidemioiden hoitoa. Statiinien käytön havaittiin myös olevan itsenäinen eturauhassyövän uusiutumista ennustava tekijä, sekä yhteydessä pahanlaatuisuusasteeltaan korkeampaan luokkaan (54). Todennäköisesti edellä mainittu on tutkimuksen luonteesta johtuvaa valikoitumisharhaa, koska erektiohäiriö on tunnetusti yksi sepelvaltimotaudin ensioireista, jonka hoidossa ja preventiossa statiineja usein käytetään (55, 56).

4 ATORVASTATIININ VAIKUTUS EREKTION SÄILYMISEEN JA TOIPUMISNOPEUTEEN ETURAUHASSEN RADIKAALIN POISTOLEIKKAUKSEN YHTEYDESSÄ – SATUNNAISTETTU LUMEKONTROLLOITU TUTKIMUS

4.1 Tutkimuksen tavoite

Tutkimuksessa oli aiempien aiheesta tehtyjen selvitysten pohjalta perusteltua pitää mahdollisena, että statiinit voivat teoriassa nopeuttaa erektiohermojen toipumista leikkauksen jälkeen ja näin johtaa nopeampaan erektiokyvyn palautumiseen. Rottakokeiden avulla on saatu selville, että mevalonaattireitin estoon vaikuttavilla statiineilla on hermokudoksen elpymisen kannalta suotuisia vaikutuksia. Statiinit lisäävät rottamallissa muun muassa neurogeneesiä ja synaptogeneesiä (53, 64).

Kliinisissä, ei-satunnaistetuissa tutkimuksissa saadut tulokset statiinien hyödyistä erektiokyvyn palautumisessa prostatektomian jälkeen ovat ristiriitaisia. Aiheesta ei ole aiemmin tehty satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta.

4.2 Aineisto

Aineston voimalaskelmat ja otoskoko laskettiin osoittamaan ero syöpämerkkiaineissa Ki-67 ja PSA. Tutkimukseen rekrytoitiin alussa 160 miestä, joilla oli histologisesti varmennettu eturauhassyöpä ja heille oli ohjelmoitu robottivasteinen eturauhasen poistoleikkaus vuosina 2012-2015. Miehistä 158 jatkoi tutkimuksen loppuun asti.

Alkuvaiheessa miehet satunnaistettiin tietokoneella 1:1 suhteessa kahteen vertailukelpoiseen ryhmään - miesten perussairaudet, elintavat ja tuumoriluokitus jakautuivat tasaisesti molempiin ryhmiin. Toinen ryhmä käytti päivittäin 80 milligrammaa atorvastatiinia ja toinen ryhmä lumelääkettä, tutkimukseen rekrytoinnista alkaen leikkaukseen asti. Lääkkeen tai lumelääkkeen

käytön mediaaniaika rekrytoinnista leikkaukseen asti oli 27 päivää. Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta antoi tutkimukselle hyväksynnän edellyttäen, ettei tutkimukseen osallistuminen lykkää eturauhasen poistoleikkausta (ETL koodi R03230).

Osana päätutkimusta (Murtola TJ, et al 2018) 102 miestä täytti IIEF-5 itsearviointilomakkeen, jossa tärkeimpänä muuttujana kartoitettiin itsearvioitun erektiokyvyn tasoa ennen leikkausta sekä 3, 6, 9 ja 12 kuukautta leikkauksen jälkeen.

4.3 Menetelmät

Erektiokykyä arvioitiin pyytämällä tutkittavia vastaamaan IIEF-5 itsearviointilomakkeen kysymyksiin kertaalleen ennen leikkausta ja vuoden postoperatiivisen seurannan aikana yhteensä neljä kertaa (taulukko 1). Tutkimuksen eri vaiheissa vastaajien lukumäärä vaihteli 95 - 102:n välillä (komplianssi 93 - 100 %).

Käytetty IIEF-5 sukupuolihäiriöiden itsearviointilomake (The International Index of Erectile Function) on maailmanlaajuisesti hyväksytty standardi, jota käytetään yleisesti kliinisissä tutkimusasetelmissä erektiokyvyn arvioinnissa. Sen avulla kartoitetaan tutkittavan luottamusta ja kykyä saavuttaa yhdyntään riittävä erektio, kykyä säilyttää saavutettu erektio yhdyntään riittävän ajan, sekä ovatko mahdolliset yhdynnät olleet tyydyttäviä.

IIEF-5 kaavakkeen vastauksista (neljä kuuden pisteen ja yksi viiden pisteen kysymys) muodostettiin kokonaispistemäärä, joka sai arvon väliltä 5-29. Matala pistemäärä kyselyssä merkitsee erektiohäiriötä ja korkea pistemäärä hyvää erektiokykyä. Vakava erektiohäiriö on kyseessä kokonaispisteillä 5-11 ja keskivaikea pisteillä 12-15. Keskivaikean ja lievän erektiohäiriön rajamaasto on 16-20 pistettä. Pisteet 21-25 viittaavat lievään erektiohäiriöön ja pisteet 26-29 normaaliin erektiokykyyn (taulukko 1).

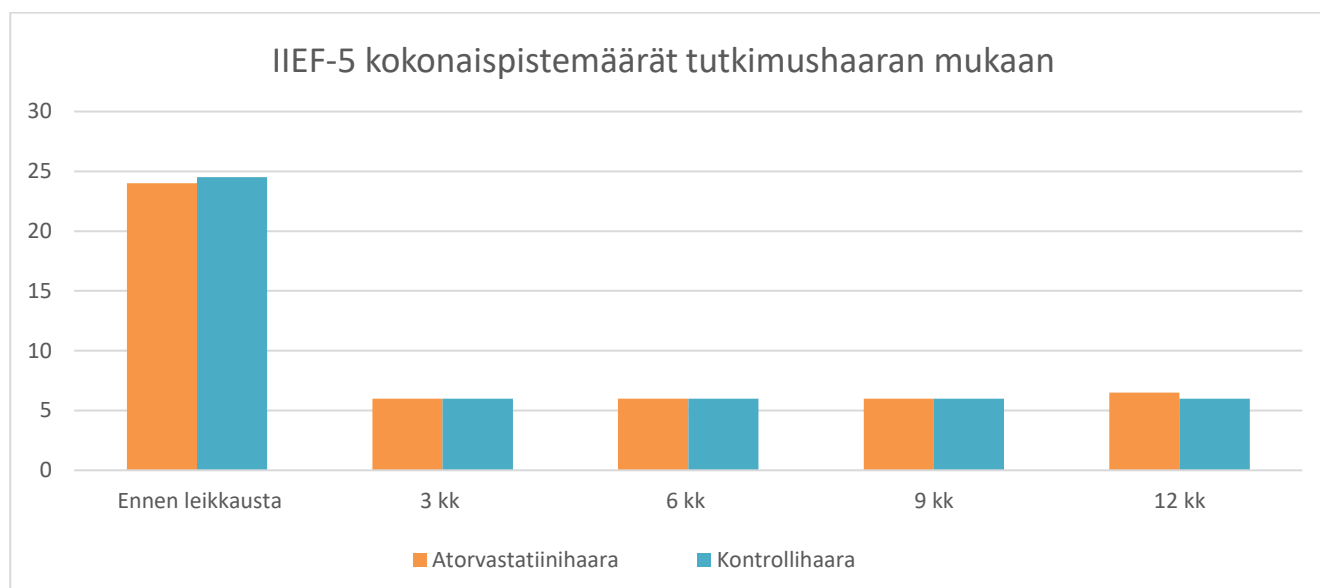
Kolmessa elämänlaatua mittaavassa seitsemän pisteen kysymyksessä tiedusteltiin tutkittavan tyytyväisyyttä, mikäli sen hetkinen erektiokyky, virtsanpidätyskyky ja suolisto-oireet jäisivät sellaisiksi lopun elämän ajaksi. Tässä tutkimuksessa arvioitiin ainoastaan tyytyväisyyttä siihen, että seksuaalitoiminnot jäisivät nykytilaan lopun elämän ajaksi (taulukko 1).

Tutkimuksessa vertailtiin itsearvioitun erektiokyvyn keskiarvoja ja muutosta atorvastatiiniryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Tulosten analysoinnissa käytettiin Microsoft Excel-taulukkolaskentaa ja IBM:n SPSS-tilasto-ohjelmaa. P-arvot määritettiin Mann-Whitneyn U-testillä.

4.4 Tulokset

Eturauhasen poistoleikkauksen jälkeen itsearvioitu erektiokyky laski selvästi niin atorvastatiiniryhmällä kuin placeboryhmälläkin. Erektiokyvyn elpyminen oli vuoden seurannan aikana vaatimatonta molemmissa ryhmissä valtaosalla leikatuista miehistä (kuvaaja 1, taulukko 2).

Kuvaaja 1. IIEF-5-kokonaispistemäärien mediaanit ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen 12 kk seurannan aikana.



Ennen leikkausta IIEF-5-kokonaispistemäärien mediaani oli atorvastatiinihaarassa 24 (IQR 20-28) ja placebohaarassa 24,5 (IQR 21,5-28), p-arvo oli 0,77. Lähtötilanteessa molempien ryhmien erektiokyvyn mediaani oli jo lievän erektiohäiriön tasoa.

Kolme kuukautta leikkauksen jälkeen lähes kaikilla miehillä oli todettavissa vaikea erektiohäiriö tai yhdyntöjä ei ollut edes yritetty. Kolmen kuukauden kohdalla kokonaispistemäärien mediaani oli atorvastatiiniryhmällä 6 (IQR 5-9) ja placeboryhmällä 6 (IQR 5-7), p-arvo oli 0,34.

Kuuden kuukauden kohdalla mediaani oli atorvastatiiniryhmällä 6 (IQR 5-11,25) ja placeboryhmällä 6 (IQR 5-9), p-arvo oli 0,68.

Yhdeksän kuukautta leikkauksesta itsearvioitun erektiokyvyn kokonaispistemäärien mediaani oli atorvastatiiniryhmässä 6 (IQR 5-12) ja placeboryhmässä 6 (IQR 5-10), p-arvo oli 0,91.

Kahdentoista kuukauden kuluttua leikkauksesta IIEF-5-kokonaispistemäärien mediaani oli atorvastatiinihaaralla 6,5 (IQR 5-17) ja placebohaaralla 6 (IQR 5-10), p-arvo oli 0,43.

4.5 Pohdinta

Erektiohäiriöllä on usein merkittävä vaikutus miehen elämänlaatuun, jonka takia eturauhasen poiston jälkeiseen erektiokyvyn palautumiseen vaikuttavia tekijöitä on tärkeä tutkia myös tulevaisuudessa. Nyt toteutetun tutkimuksen tulokset olivat ristiriidassa aiempien koe-eläimillä havaittujen statiinien neuroprotektiivisten vaikutusten kanssa, joka vahvistaa kliinisen tutkimuksen merkitystä ja tärkeyttä lääkevästeiden arvioinnissa. Erektiokyvyn palautumista tapahtuu leikkauksen jälkeen ainakin parin vuoden ajan, joten tulevaisuudessa statiinien osuutta on tarpeen tutkia pidempiaikaisesti niin, että statiinihoitoa jatketaan preoperatiivisen hoidon lisäksi myös leikkauksen jälkeen. Optimaalisesti statiinihoito jatkuisi koko seurantajakson ajan.

Tämän tutkimuksen vahvuuksiin lukeutuu sen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja placebokontrolloitu tutkimusasetelma ja se, että kyseessä on ensimmäinen aiheesta tehty RCT-tutkimus. RCT-tutkimusasetelma mahdollisti sekoittavien tekijöiden, kuten ateroskleroosin hallinnan. Tutkimuksen heikkoutena on sen pohjautuminen tutkimukseen, jonka primaaripäätetapahtumana olivat syöpämerkkiaineet (Ki-67 ja PSA). Tutkimuksen voima-analyysi ja otoskoko laskettiin syöpämerkkiaineiden perusteella ja voi olla, että otoskoko on liian suppea merkittävän eron osoittamiseksi erektiokyvyn palautumisen kannalta.

Tutkimuksen johtopäätöksenä voidaan todeta, ettei lyhytaikaisella, leikkausta edeltäneellä atorvastatiinin käytöllä ole tilastollisesti merkittävää vaikutusta erektiokyvyn palautumisessa radikaalin prostatektomian jälkeen vuoden seurannan aikana. Erektion paremmalla lähtötasolla on pientä merkitystä palautumisen kannalta, mutta kaiken kaikkiaan vaikutus on vähäinen.

5 LÄHTEET

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.
3. Käypä hoito -suositus, Eturauhassyöpä.
4. Syöpärekisteri. Suomen tilanne 2015.
5. Damber J, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371; 1710-21.
6. Adjakly M, Ngollo M, Dagdemir A, Judes G, Pajon A, Karsli-Ceppioglu S, Penault-Llorca F, Boiteux JP, Bignon YJ, Guy L, Bernard-Gallon D. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Feb;76(1):25-41. doi: 10.1016/j.ando.2014.09.001. Epub 2015 Jan 13. Review.
7. Gathirua-Mwangi WG1, Zhang J. Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2014 Mar;23(2):96-109. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283647394.
8. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250.
9. Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e27130.
10. Glass AS, Cary KC, Cooperberg MR. Risk-based prostate cancer screening: who and how? *Curr Urol Rep*. 2013 Jun;14(3):192-8. doi: 10.1007/s11934-013-0319-8.
11. Guyton and Hall. *Textbook of Medical Physiology* p.979.
12. Van Driel Mels F. Sleep-related erections throughout the ages. *J Sex Med*. 2014 Jul;11(7):1867-75. doi: 10.1111/jsm.12557. Epub 2014 Apr 29.
13. Robbins and Cotran's *Pathological basis of disease* 8.th edition p. 993,998.
14. Anssi Auvinen, Tuomas Mirtti, Teuvo Tammela, Kimmo Taari ja Antti Rannikko. Uusi eturauhassyövän seulontatutkimus pyrkii parantamaan hyötyjen ja haittojen suhdetta. *DUODECIM* 2018;134(15):1429-31.
15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European trial at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384:2027-35.
16. Fabio Castiglione, David J. Ralph and Asif Muneer. *Surgical Techniques for Managing Post-prostatectomy Erectile Dysfunction*. *Curr Urol Rep*. 2017; 18(11): 90. Published online 2017 Sep 30.
17. Anu Kenttämies ja Antti Rannikko. Katsausartikkeli - Eturauhassyövän magneettikuvaus. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2015;131(13):1233-44.
18. Fimlab - PSA. https://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6272.

19. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993. Epub 2018 Mar 18.
20. Le JD, Tan N, Shkolyar E ym. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015;67(3):569-76.
21. Kanerva Lahdensuo, Kaisa Huotari ja Antti Rannikko. Katsaus - Eturauhasen näytepalojen ottamisen jälkeiset tulehdukset. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2018;134(8):793-9.
22. Georgina Cosma , Giovanni Acampora , David Brown , Robert C. Rees, Masood Khan , A. Graham Pockley. Prediction of Pathological Stage in Patients with Prostate Cancer: A Neuro-Fuzzy Model published June 3, 2016 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155856>.
23. Gleason Grading. https://www.researchgate.net/figure/Gleason-grade-growth-patterns-of-clinical-prostate-cancer-Gleason-grade-3-GG3-consists_fig1_281098343.
24. TNM Classification. www.uicc.org.
25. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, et al. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high-risk prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2007; 177:526.
26. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1354-60; discussion 1360-1. Epub 2008 Mar 4.
27. EAU guidelines on Prostate Cancer 2016 update. Luettavissa <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf> (viitattu 23.2.2019).
28. EAU Guidelines - Update 2013. Axel Heidenreich et al. *European Urology*. Volume 65, Issue 1, January 2014, Pages 124-137.
29. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer*. 2012 Sep; 31(9): 421–429.
30. Prostate Cancer Foundation. Prostate Cancer Treatment. <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/prostate-cancer-treatment/>
31. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C ym. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-83.
32. Mikko Myllykangas, Petri Reinikainen, Mauri Kouri ja Harri Visapää. Eturauhassyövän kehittyvä sädehoito. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2017;133(17):1555-62.
33. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220. Epub 2016 Sep 14.
34. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250.
35. Teuvo Tammela. Lääkäriin käsikirja - Eturauhassyöpä.

36. Henrikki Santti, Harri Visapää, Kristiina Karelo, Mauri Kouri, Mika Matikainen, Anssi Petas, Antti Rannikko ja Kimmo Taari. Kenelle eturauhasen radikaalileikkaus? Suomen Lääkärilehti. 2015;70(10):637-643.
37. Eric H. Kim, MD. Surgical Management for Prostate Cancer. *Mo Med*. 2018 Mar-Apr; 115(2): 142–145.
38. Elizabeth C Kent, MD and Maha HA Hussain. Neoadjuvant Therapy for Prostate Cancer: An Oncologist's Perspective. *Rev Urol*. 2003; 5(Suppl 3): S28–S37.
39. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
40. Kyriakopoulos et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
41. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):787-94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X.
42. Eisenberger MA, Carducci MA. *Campbell's Urology*. 8th ed. Vol. 4. Philadelphia: Saunders; 2002. *Chemotherapy for Hormone-Resistant Prostate Cancer*.
43. MARK SCHOLZ, MD | PROSTATE ONCOLOGY SPECIALISTS | OCTOBER 2010. Prostate Cancer Research Institute. <https://pcri.org/anti-androgen-monotherapy/> 12.1.2019.
44. Sam S Chang, MD. Treatment Options for Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2007; 9(Suppl 2): S13–S18.
45. Drake, Richard L., Ph. D et al. *GRAY'S ANATOMY FOR STUDENTS* 2nd Edition.
46. Halata Z, Spaethe A. Sensory innervation of the human penis. *Adv Exp Med Biol* 1997; 424:265-6.
47. Dr Yang Bradley. Neuroanatomy of the penile portion of the human dorsal nerve of the penis. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00669.x>
48. Shafik A. Cavernosus muscle contraction during erection: is it voluntary or reflex, given the striated nature of the muscles? *J Androl*. 2006 Sep-Oct;27(5):695-9. Epub 2006 May 25.
49. Annikka Kalliokoski. Uutta lääkkeitä: Radium-223-dikloridi. *Sic! – Fimea*. Julkaistu numerossa 1/2015.
50. Hannu Koistinen ja Timo Laurila. Erektiohäiriöt ja impotenssi. Lääkärin käsikirja 30.11.2018. Viimeisin muutos 23.5.2016.
51. Saranchuk JW, Kattan MW, Elkin E ym. Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23:4146-51.
52. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE ym. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172:2227-31.
53. Elkind MS et al. *Int J Stroke*. 2008 Aug;3(3):210-8. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00200.x.

54. Kontraros M, Varkarakis I, Ntoumas K, Deliveliotis C. Pathological Characteristics, Biochemical Recurrence and Functional Outcome in Radical Prostatectomy Patients on Statin Therapy. *Urol Int* 2013;90:263–269.
55. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol*. 2003;44:360–4.
56. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2632–9.
57. Dyslipidemia- Käypä Hoito. Terveystieto.fi
58. Kumudha Ramasubbu, Jerry Estep, Donna L. White, Anita Deswal and Douglas L. Mann. Experimental and Clinical Basis for the Use of Statins in Patients With Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 51 no. 4 415-426.
59. NCBI. HMGCR 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (human) Gene ID: 3156, updated on 3-Jan-2019.
60. Ari Palomäki. Statiinien oheisvaikutukset. *DUODECIM* 2004;120(4):411-8.
61. Arthur L. Burnett. Current rehabilitation strategy: clinical evidence for erection recovery after radical prostatectomy. *Transl Androl Urol*. 2013 Mar;2(1):24-31. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2013.01.07.
62. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, et al. Effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007;178:613-6.
63. Murtola TJ, et al. Atorvastatin Versus Placebo for Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy—A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Eur Urol* (2018).
64. Yaghi S & Elkind MS. Lipid Control and Beyond: Current and Future Indications for Statin Therapy in Stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016 Apr;18(4):27.
65. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180–92.
66. Vlachostergios PJ, Puca L, Beltran H. Emerging Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2017 May;19(5):32. doi: 10.1007/s11912-017-0593-6.
67. Mika Matikainen. Metastasoituneen ja kastroatioresistentin levinneen eturauhassyöpöpotilaan odotettavissa oleva elinaika. Näytönastekatsaus. *Käypä Hoito* 27.3.2014.

6 TAULUKOT

Taulukko 1. Itsearvioitu erektiokyky tutkimushaaran mukaan ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen. Pisteytys IIEF-5 mukaisesti.

	Itsearvioitu erektiokyky; mediaani (IQR)			
IIEF-5 kysymys n:o	Ennen leikkausta	3kk	6kk	12kk
1. Luottamus erektion saavuttamiseen ja säilymiseen (1=hyvin vähäinen, 2=vähäinen, 3=kohtalainen, 4=suuri, 5=hyvin suuri)	placebo: 3 (3-4) atorvastatiini: 3 (3-4)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-2)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-2)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 2 (1-2)
2. Kiihottumisen aikana riittävän kova erektio yhdyntään (1=ei seksuaalista toimintaa, 2=ei koskaan tai ei juuri koskaan, 3=muutaman kerran, 4=joskus, 5=useimmiten, 6=aina tai melkein aina)	placebo: 5 (4-6) atorvastatiini: 5 (4-6)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-2)	placebo: 2 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-2,5)	placebo: 2 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-3,25)
3. Erektion pysyvyys sisääntyöntymisen jälkeen (1=ei yhdyntäyrityksiä, 2=ei koskaan tai ei juuri koskaan, 3=muutaman kerran, 4=joskus, 5=useimmiten, 6=melkein aina tai aina)	placebo: 5,5 (4-6) atorvastatiini: 5 (4-6)	placebo: 1 (1-1) atorvastatiini: 1 (1-2)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-2,5)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-3)
4. Kuinka vaikeaa erektion säilyttäminen yhdyntään loppuun saakka (1=ei yrityksiä, 2=äärimmäisen vaikeaa, 3=hyvin vaikeaa, 4=vaikeaa, 5=hieman vaikeaa, 6=ei lainkaan vaikeaa)	placebo: 5 (4-6) atorvastatiini: 6 (5-6)	placebo: 1 (1-1) atorvastatiini: 1 (1-2)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-3)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-4)
5. Kun sukupuoliyhdyntäyrityksiä, kuinka usein saanut siitä nautintoa (1=ei yrityksiä, 2=ei koskaan tai juuri koskaan, 3=muutaman kerran, 4=joskus, 5=useimmiten, 6=melkein aina tai aina)	placebo: 6 (5-6) atorvastatiini: 6 (5-6)	placebo: 1 (1-1) atorvastatiini: 1 (1-2)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-3)	placebo: 1 (1-2) atorvastatiini: 1 (1-3,25)
Tyytyväisyys	Ennen leikkausta	3kk	6kk	12kk

Tyytyväisyys seksuaalitoimintojen säilyessä nykyisenlaisena lopun ikää (1=erittäin tyytyväinen, 2=tyytyväinen, 3=enimmäkseen tyytyväinen, 4=yhtä tyytyväinen ja tyytymätön, 5=enimmäkseen tyytymätön, 6=onneton, 7=erittäin onneton)	placebo: 2 (1-3) atorvastatiini: 2 (1-3)	placebo: 6 (4,75-7) atorvastatiini: 5 (5-7)	placebo: 5 (4-6,5) atorvastatiini: 5 (4-6)	placebo: 5 (3,5-6,5) atorvastatiini: 5 (3,75-6)
--	---	--	---	--

Taulukko 2. IIEF-5 kokonaispistemäärät jaoteltuna tutkimushaaran mukaisesti.

	Atorvastatiinihaara		Kontrollihaara		
	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	P-arvo
Ennen leikkausta	52	24 (20-28)	50	24,5 (21,5-28)	0,77
	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	P-arvo
3 kk leikkauksen jälkeen	51	6 (5-9)	49	6 (5-7)	0,34
Muutos lähtötasoon nähden	-1	-15,5	-1	-18	0,37
	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	P-arvo
6 kk leikkauksen jälkeen	49	6 (5-11,25)	49	6 (5-9)	0,68

Muutos lähtötasoon nähden	-3	-18	-1	-18,5	0,74
	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	P-arvo
9 kk leikkauksen jälkeen	52	6 (5-12)	45	6 (5-10)	0,91
Muutos lähtötasoon nähden	0	-18	-5	-18,5	0,98
	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	Vastaajien lkm	IIEF-5 pistemäärä; mediaani (IQR)	P-arvo
12 kk leikkauksen jälkeen	46	6,5 (5-17)	49	6 (5-10)	0,43
Muutos lähtötasoon nähden	-6	-17,5	-1	-18,5	0,68

Taulukko 3. IIEF-5 kokonaispistemäärät jaoteltuna IIEF-5 lähtöpistemäärän ja tutkimushaaran mukaan.

	IIEF-5-lähtöpistemäärä 24 tai alle		IIEF-5-lähtötaso yli 24	
	Atorvastatiinihaara	Kontrollihaara	Atorvastatiinihaara	Kontrollihaara
Ennen leikkausta	20 (15-23) n=28	22 (17,5-23) n=25	28 (27-29) n=24	28 (26-29) n=25
3 kk leikkauksen jälkeen	6 (5-9) n=24	5 (5-6,25) n=22	5.5 (5-13,25) n=22	6 (5-10) n=19
Muutos lähtötasoon nähden (p-arvo erolle kontrollihaaraan nähden)	-14 (p=0.115)	-17	-22.5 (p=0.895)	-22
6 kk leikkauksen jälkeen	5 (5-8,75) n=24	6,5 (6-9) n=20	5 (5-14,5) n=18	7 (5 -12,25) n=22
Muutos lähtötasoon nähden (p-arvo erolle kontrollihaaraan nähden)	-15 (p=0.714)	-15,5	-23 (p=0.702)	-21
9 kk leikkauksen jälkeen	5 (5-6) n=24	6 (5-9) n=19	7 (5-12,5) n=21	7 (5,25-17,5) n=20
Muutos lähtötasoon nähden (p-arvo erolle kontrollihaaraan nähden)	-15 (p=0.844)	-16	-21 (p=0.773)	-21
12 kk leikkauksen jälkeen	5 (5-12) n=21	6 (5-9) n=19	8,5 (5-14,75) n=18	7 (5,25-17,5) n=20

Muutos lähtötasoon nähden (p-arvo erolle kontrollihaaraan nähdessä)	-14 (p=0.562)	-13,5	-19,5 (p=0.745)	-21
---	---------------	-------	-----------------	-----

Taulukko 4. IIEF-5 kokonaispistemäärien mediaanit jaoteltuna sen mukaisesti, kuinka suuri osa erektiohermoista pystytään kirurgin arvion mukaan säästämään.

	Hermojen täydellinen poisto N=48		Hermojen osittainen säästö N=30		Hermojen täydellinen säästö N= 24	
	Kontrolli	Atorvastatiini	Kontrolli	Atorvastatiini	Kontrolli	Atorvastatiini
Ennen leikkausta	24 (20,75-27,75) n=24	25 (15-28) n=24	25 (18-28) n=17	24 (21-28,5) n=13	25 (23-28) n=9	24 (21-27) n=15
3 kuukautta leikkauksen jälkeen	6 (5-7) n=20	5 (5-9) n=22	5 (5-6,75) n=12	9 (5-23) n=11	6 (6-9,5) n=9	6 (5-14) n=13
6 kuukautta leikkauksen jälkeen	7 (6-14,5) n=20	5 (5-13) n=19	6 (5-9) n=15	5 (5-14) n=11	7 (5-18) n=7	5 (5-7,5)n=12
9 kuukautta leikkauksen jälkeen	6 (5-11,5) n=18	5 (5-11) n=23	7 (7-10,75) n=14	6 (5-14) n=11	7 (9-19) n=7	6 (6-12) n=11
12 kuukautta leikkauksen jälkeen	6 (6-9) n=19	5 (5-10,25) n=18	6 (5-10,25) n=14	11 (5,75-20,75) n=10	9 (5,5 -26) n=9	6 (5-14) n=11
Muutos lähtötasosta	-18	-20	-19	-13	-16	-18