

Hanna Vasarainen, Jani Kuisma, Erik Veskimäe, Olli Tenhunen, Jukka Sairanen ja Riikka Järvinen

Virtsarakkosityövän hoito

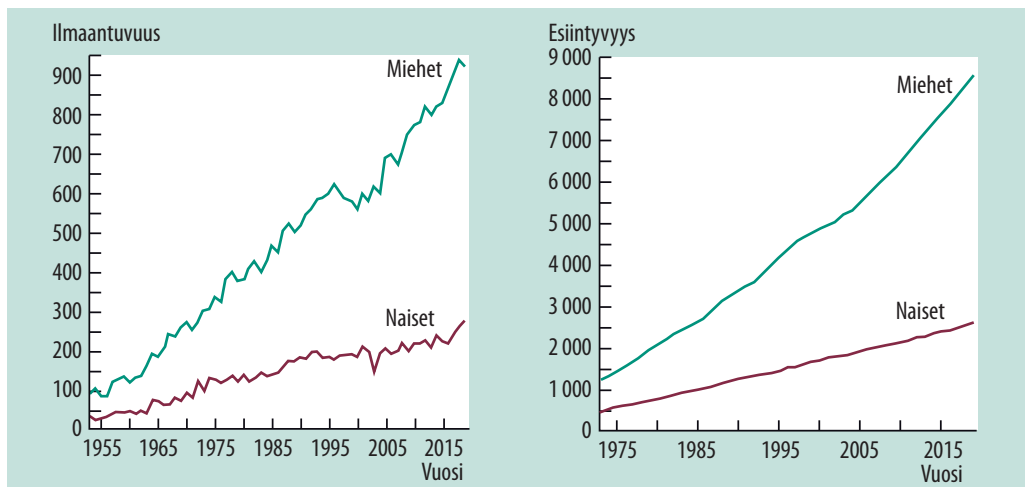
Virtsarakon syöpä on toiseksi yleisin urologinen syöpä. Sen ensioireena on useimmiten makroskooppinen verivirtsaisuus, jonka alkuperän selvittämiseksi voidaan tehdä virtsarakon täyhystys ja radiologiset lisätutkimukset. Kasvaimen höyläyksellä saadaan histologinen varmistus kasvaimen erilaistumisasteesta ja invaasion syvyydestä. Hoito määräytyy taudin patologisten tekijöiden sekä levinneisyyden perusteella. Ei-lihasinvasiivisen rakkosityövän uusiutumista ja etenemistä pyritään estämään rakkoinstillaatioilla, mikäli tauti on huonosti erilaistunut, kasvaa invasiivisesti lamina propriaan tai uusiutuu toistuvasti, mutta lihakseen edenneen syövän ensisijainen hoito on edelleen radikaalikirurgia. Säte- ja kemoterapiahoito ovat vaihtoehtoina leikkaukseen soveltumattomille potilaille. Etäpesäkkeistä tautia hoidetaan solunsalpaajilla ja immunologisella lääkehoidolla.

Virtsarakkosityöpä on yleinen pahanlaatuisen sairaus ikääntyvässä väestössä. Syöpärekisterin tilastojen mukaan Suomessa todettiin vuonna 2019 yhteensä 1 430 uutta rakkon tai virtsateiden syöpätapausta, joista miesten osuus oli 75 %. Elossa tautia sairastavista potilaista oli yli 11 000 (KUVA 1) (1).

Maailmanlaajuisesti virtsarakkosityövän ikävakiointu ilmaantuvuus (miehet 9,6/100 000 ja naiset 2,4/100 000 potilasvuotta) on pienentynyt jo kahden viime vuosikymmenen ajan. Tämän on ajateltu selittyvän uroteelisyöväille

altistavien tekijöiden, kuten tupakoinnin ja työperäisen kemikaalialtistuksen (bentseenit, aromaattiset amiinit) vähenemisestä (2). Tupakointi on rakkosityövän yleisin riskitekijä. Mikäli tupakointi loppuisi, vähenisi rakkosityövän ilmaantuvuus jopa 65 % (3).

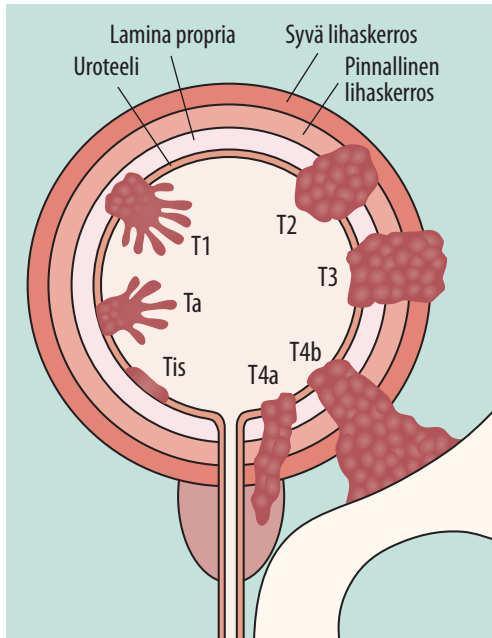
Kokonaisilmaantuvuus lisääntyy kuitenkin edelleen väestön eliniän pidentyessä ja sairastumishuipun ulottuessa vasta 75–79 vuoden ikään (4). Iäkkyyys on rakkosityövän keskeinen riskitekijä, ja selitystä sairastumisriskin lisääntymiselle on haettu siitä, että pidempi karsino-



KUVA 1. Virtsaelänsyöpien ilmaantuvuus ja esiintyvyys Suomessa (Nordcan).

TAULUKKO 1. Uroteelikarsinooman variantit (5).

- Uroteelikarsinooma (yli 90 % tapauksista)
- Uroteelikarsinooma, jossa osittain levyepiteeli- ja/tai rauhas- tai trofoblastista differentaatiota
- Mikropapillaarinen uroteelikarsinooma
- Nested type -variantti ja mikrokystinen uroteelikarsinooma
- Plasmosytoiidi, jättisolun, sinettisolun
- Lymfoepitelioomatyyppinen
- Pienisoluinen karsinooma
- Sarkomatoidi uroteelikarsinooma
- Neuroendokriininen uroteelikarsinooman variantti



KUVA 2. Virtsarakkosityövän TNM-luokitus (8).

geenialtistus yhdistyy ikääntymiseen liittyvään heikentyneeseen solujen DNA:n korjauskykkyyn (5).

Virtsarakkosityövän patofysiologiaa

Välimuotoinen epiteeli, uroteeli verhoaa virtsateitä munuaisaltaista virtsaputken loppupäähän. Uroteelisyöpä ilmaantuu yleisimmin virtsarakkoon (90–95 %), ja vain 5–10 %:ssa tauti esiintyy ylävirtsateissä. Noin 90 % rakkosityövisiä on uroteelisyöpiä ja 10 % tapauksista histologisia uroteeli- tai ei-uroteeliperäisiä variantteja (**TAULUKKO 1**) (6).

Kasvaimen levinneisyysaste jakaa potilaat kahteen eri tautityyppiin (ei-lihasinvasiivinen ja lihasinvasiivinen), joiden hoidot ja ennuste poikkeavat merkittävästi toisistaan. Laadukas näytteenotto ja patologin ammattitaito ovat erityisen tärkeitä kasvaimen syvyytason sekä eri varianttityyppien määrittämiseksi (7).

Noin 75 % tautitapauksista todetaan ei-lihasinvasiivisessa vaiheessa, jossa syvyytstason ulottuu korkeintaan tyvikalvoon eli lamina propria tasoon (Ta–T1) (8). Lihasinvasiivinen syöpä on levinnyt paikallisesti rakon lihaskerrokseen tai lihaskerroksen läpi ympäröiviin elimiin (T2–T4a) (**KUVA 2**) (9). Taudin toteamishetkellä etäpesäkkeitä löytyy 5–10 %:lta potilaista.

Levinneisyysasteen lisäksi kasvaimen histomorfologisten ominaisuuksien perusteella voidaan arvioida taudin pahanlaatuisuusastetta. Uusin WHO/ISUP 2016 -luokitus jakaa karsinomat solujen morfologian ja järjestäytymisen perusteella käytännössä neljään luokkaan. Pienen pahanlaatuisuuspotentiaalin papillaarinen uroteelineoplasia (PUNLMP) on melko harvinainen muutos, jossa hyvin erilaistuneen (low grade, gradus I) karsinooman histologiset kriteerit eivät täyty. Huonosti erilaistuneet (high grade) syövät jaetaan II ja III asteen karsinomiin. In situ -karsinooma (TIS) on rakkosityövän erillinen fenotyyppi, joka on aina huonosti erilaistunut ja jonka uusiutumisen ja etenemistäipumus on erityisen suuri.

Oireet

Rakkosityövän yleisin ensioire on verivirtsaisuus eli hematuria (85–90 %), joskaan verivirtsaisuuden voimakkuus tai kesto eivät korreloi mahdollisen rakkosityövän vaikeuteen (10,11). Verivirtsaisuus voi olla mikroskooppista (virtsan soluissa erytrosyyttimäärä vähintään $10 \times 10^6/l$, virtsa silminnähden kirkasta) tai makroskooppista. Oireettomilla potilailla, joilla todetaan mikroskooppista hematuriaa, ei esiinny rakkosityöpää enemmän kuin muussa väestössä (12). Mikroskooppista hematuriaa ei tarvitse tutkia rakkosityövän varalta, jos muita riskitekijöitä ei ole ja potilas on oireeton (13).

Rakkosityöpäriski suurenee, mikäli potilas on

mies, yli 40-vuotias ja tupakoi (14). Makroskooppisen hematurian taustalta virtsarakkosyöpä löytyy ainoastaan noin joka viidenneltä potilaalta (15). Kolmasosalla virtsarakkosyöpäpotilaista esiintyy verivirtsaisuuden lisäksi rakon ärsytysoireita, kuten tiheävirtsaisuutta, kipua tai virtsaamispakon tunnetta (10).

Diagnostiikka

Virtsarakkosyöpä diagnosoidaan rakon tähytyksessä, radiologisesti ja virtsan irtosolututkimuksella. Histologinen varmistus saadaan höyläslastuista tai rakkobiopsiasta. Makrohematurian yhteydessä tulisi perusterveydenhuollossa tehdä kiireinen virtsateiden kaikukuvaus virtsanäytteen ja virtsan sytologisen näytteen ottamisen lisäksi. Kaikukuvauksella halutaan ensisijaisesti sulkea pois munuaisparenkyymin kasvaimet ja virtsankulkueste. Lisätutkimuksia varten potilas lähetetään urologiseen yksikköön erikoissairaanhoidon (TAULUKKO 2).

Virtsarakon tähytys (kystoskopia) on ensisijainen tutkimus rakkosyöpää epäiltäessä. Taipuisalla tähystimellä tehty polikliininen kystoskopia on potilaalle kivuton. Tähytyksessä rakkosyöpä on yleensä helppo tunnistaa. Rakkokasvain poistetaan leikkaussalissa virtsaputken kautta tehtävässä tähytysleikkauksessa joko kokonaisena (en bloc) tai lastu kerrallaan höyläämällä endoskooppisesti (TURBT, transurethral resection of bladder tumor) (KUVA 3). Kasvaimen erottumista ja primaarihöyläyksen tuloksia voidaan parantaa fotodynaamisella menetelmällä (PDD, photodynamic diagnosis) tai kapeakaistakuvantamisella (NBI, narrow band imaging). Kasvaimen poisto on diagnoosinnin ohella ensimmäinen askel virtsarakkosyövän hoidossa.

Kuvantaminen. Kaikukuvaus ei sulje luotettavasti pois rakon tai ylävirtsateiden uroteelikasvainta. Siksi virtsarakkosyöpää epäiltäessä taudin laajuus tutkitaan varjoainetehosteisella tietokonetomografialla (TT) (16). Mikäli TT ei ole mahdollinen potilaan jodiallergian tai munuaisten vaikean vajaatoiminnan vuoksi, ylävirtsatiet on syytä tutkia magneettikuvauksella.

Virtsan irtosolututkimus eli sytologia perustuu kasvaimesta hilseilleiden solujen esiin-

TAULUKKO 2. Rakkosyövän diagnostiikka

Perusterveydenhuollossa

Virtsanäyte

- Kemiallinen seula (U-KemSeul)
- Virtsan partikkelien peruslaskenta (U-Solut)
- Bakteeriviljely (U-BaktVi)

Virtsan sytologia eli irtosolututkimus (Pariisin luokitus)

Virtsaelinten kaikukuvaus

Erikoissairaanhoidossa

Polikliininen kystoskopia

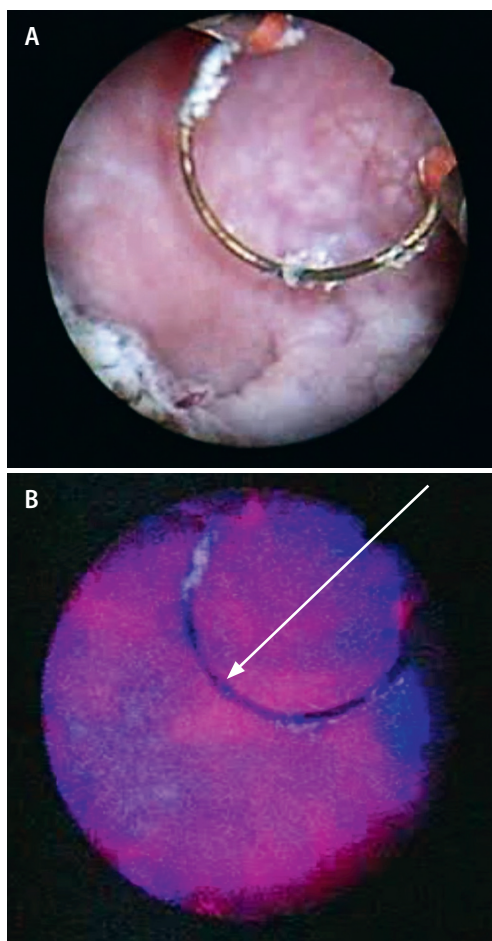
- Valkovalo/NBI

TT-urografia, vartalon TT tai magneettikuvaus

Rakkokasvaimen höyläys tai rakkobiopsia

Valkovalo/PDD/NBI

NBI = kapeakaistakuvantaminen, PDD = fotodynaaminen menetelmä, TT = tietokonetomografia



KUVA 3. PDD (fotodynaaminen menetelmä) -skopia ja TURBT (endoskooppinen rakkokasvaimen resektio). Valkovalo (A) ja sinivalo (B), fluoresoivan merkkiaineen yhteydessä paljastuva carcinoma in situ -kasvain (Kuva: Jani Kuisma, OYS).

TAULUKKO 3. Ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän riskiryhmät (17).

Riskiryhmä	Potilaan tai kasvaimen ominaisuudet
Pieni riski	Primaarinen, yksittäinen, Ta/T1 LG/G1 -kasvain < 3 cm, ei TIS, alle 70-vuotias potilas Primaarinen Ta LG/G1 -kasvain, ei TIS, enintään yksi lisäriskitekijä ¹
Keskimääräinen riski	Potilaat, jotka eivät kuulu pienen, suuren tai erittäin suuren riskin ryhmään, ei TIS
Suuri riski	Kaikki T1 HG/G3, ei TIS, paitsi erittäin suuren riskin ryhmään kuuluvat Kaikki paitsi erittäin suuren riskin ryhmään kuuluvat TIS-potilaat Ta LG/G2 tai T1 G1, ei TIS, kaikki kolme riskitekijää ¹ Ta HG/G3 tai T1 LG, ei TIS, vähintään kaksi riskitekijää ¹ T1 G2, ei TIS, vähintään yksi riskitekijä ¹
Erittäin suuri riski	Ta HG/G3 ja TIS, kaikki kolme riskitekijää ¹ T1 G2 ja TIS, vähintään kaksi riskitekijää ¹ T1 HG/G3 ja TIS, vähintään yksi riskitekijä ¹ T1 HG/G3, ei TIS, kaikki kolme riskitekijää ¹

LG = hyvin erilaistunut (low grade) kasvain, HG = huonosti erilaistunut (high grade) kasvain, TIS = tumor inflammation signature

¹Lisäriskitekijät: yli 70 vuoden ikä, multipelit papillaariset kasvaimet, kasvaimen läpimitta yli 3 cm

TAULUKKO 4. Ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän hoitolinjat riskiryhmittäin.

Riski	Hoitosuositus
Pieni riski Primaarinen < 3 cm:n kasvain, Ta G1–2, ei in situ -karsinoomaa	TURBT ja leikkauksen jälkeinen rakon kertahuuhtelu solunsalpaajalla (epirubisiini tai mitomysiini C)
Keskisuuri riski Pienen tai suuren riskin ryhmään kuuluttavat kasvaimet	TURBT ja leikkauksen jälkeinen rakon kertahuuhtelu solunsalpaajalla (epirubisiini tai mitomysiini C) Potilaskohtaisesti arvioidaan rakkohuuhtelut jatkohoitona: solunsalpaajahuuhtelut tai BCG-huuhtelut vuoden ajan
Suuri riski T1, G3, in situ -karsinooma, Ta G1–2 -ryhmän uusiutuneet, > 3 cm:n kasvaimet ja useat etäpesäkkeet	TURBT ja BCG-huuhtelut 1–3 vuoden ajan Harkitse rakonpoistoleikkausta
Erittäin suuri riski T1, G3 + in situ -karsinooma, kasvu virtsaputkessa eturauhasen alueella, vaihteleva histologia, lymfovaskulaarinen leviäminen, BCG-huuhtelut tehottomia	Rakonpoistoleikkaus

BCG = Bacillus Calmette-Guérin, TURBT = kasvaimen endoskooppinen resektio

tymiseen virtsassa. Tutkimus on herkkä erityisesti huonosti erilaistuneiden kasvaimien osalta (herkkyys 80–95 %), mutta hyvin erilaistuneita syöpiä tutkittaessa testin herkkyys on merkittävästi huonompi (6–45 %) (17). Poikkeavan sytologisen löydöksen syy tulee aina selvittää. Viime vuosikymmenten aikana on kehitetty useita erilaisia virtsarakkosyövän diagnostiikan ja seurannan merkkiainetestejä. Yleensä testien herkkyys on sytologiaa parempi, mutta väärät positiiviset tulokset ovat yleisiä, joten testit eivät ole vakiintuneet rutiinikäyttöön.

Ei-lihasinvasiivinen rakkosyöpä

Ei-lihasinvasiiviset rakkosyövät jaetaan neljään riskiryhmään kudos- ja solukuvan (WHO-luokitus), kasvaimen levinneisyysasteen, taudin käyttäytymisen ja potilaan iän perusteella. (TAULUKOT 3 ja 4) (18). Taudin ennuste on hyvä, ja vaikka sille on ominaista suuri uusiutuvuus (50–70 %), sen eteneminen (10–20 %) lihakseen kasvavaksi ja siten henkeä uhkaavaksi taudiksi ei ole kovin yleistä (9). Suuren riskin ei-lihasinvasiivisista syövästä kuitenkin jopa

35–55 % etenee viiden vuoden aikana (19).

Pienimmän riskin ryhmässä riittävä hoito on jo diagnoosivaiheessa tehty TURBT ja siihen mahdollisesti liitetty solunsalpaajahuuhteluhoito (instillaatiohoito). Potilaille, joilla todetaan riskialttiimpi tauti (WHO/ISUP-gradus II–III), tehdään uusintahöyläys. Sillä varmistetaan, että kaikki kasvainkudos on saatu pois ja syvyysluokittelu on oikea.

Rakkohuuhteluhoidot. Rakkokasvaimen höyläyksen yhteydessä rakkoon voidaan instilloida solunsalpaajaa, jonka on todettu vähentävän taudin uusiutumista 14 % viiden vuoden seurannassa (8). Jos taudin riskiluokka suurenee keskisuuren tai suuren riskin ryhmään, tulee harkittavaksi huuhteluiden hoitosarja (8). Lääkeaineeksi voidaan valita joko solunsalpaaja tai *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). Käytetäessä huuhtelussa tavanomaisia solunsalpaajia, mitomysiini C:tä tai epirubisiinia voidaan estää rakkosyövän pinnallista uusiutumista, mutta taudin etenemiseen ne eivät juuri vaikuta. Taudin etenemisen estämiseksi tarvitaan huuhteluun BCG:tä. Lupaavia tuloksia on saatu solunsalpaajilla, joiden imeytymistä voidaan tehostaa laiteavusteisesti (20,21).

Laiteavusteiset huuhtelut ovat uudehko hoitomuoto (device assisted therapy, DAT), jossa laitteen tuottaman lämmön tai sähkövirran avulla parannetaan lääkkeen penetraatiota virtsarakon seinämään. Alustavien tutkimusten mukaan solunsalpaajahuuhteluiden teho laiteavusteisesti annettuna on BCG:n veroinen tai jopa parempi (22). Suomalainen FinnBladder-ryhmä tutkii sähkökentän avulla tehostetun mitomysiini C:n tehoa suuren riskin rakkosyöpäpotilaiden hoidossa.

Jopa kaksi kolmasosaa potilaista saa haittavaikutuksia rakkohuuhteluhoidoista. Yleisimmät haitat ovat virtsarakkotulehdus, sen kaltaiset oireet (kemiallinen kystiitti) sekä veri- ja tiheävirtsaisuus. BCG-huuhteluun liittyvä *Mycobacterium bovisin* aiheuttama yleisinfektio on onneksi harvinainen (< 2 %), mutta lievempiä yleisoireita, kuten lämpöilyä, heikotusta ja pahoinvointia, todetaan kolmanneksella potilaista (23,24).

BCG-hoidon läpi uusiutuneen in situ -karsinooman hoidossa on kokeiltu valrubisiinia ja

pembrolitsumabia. Hoitovasteet ovat jääneet suhteellisen vaatimattomiksi, sillä vain noin viidennes potilaista on taudittomia vuoden kuluessa (25). On siis selvä tarve tehokkaammille hoitomuodoille tilanteessa, jossa BCG-hoito ei tehoa, mutta halutaan säästää potilaan oma virtsarakko. Lupaavia intravesikaalisia hoitoja kehitetään: replikoitumaton rekombinantti adenovirus + *IFNa2b* -geeni, Vicinium (sitoutuu EpCAM-antigeeniin) ja IL-15-superagonisti ovat osoittaneet alustavasti tehokkaiksi hoidettaessa potilaita, joiden sairautteen BCG-hoito ei ole tehonnut (26).

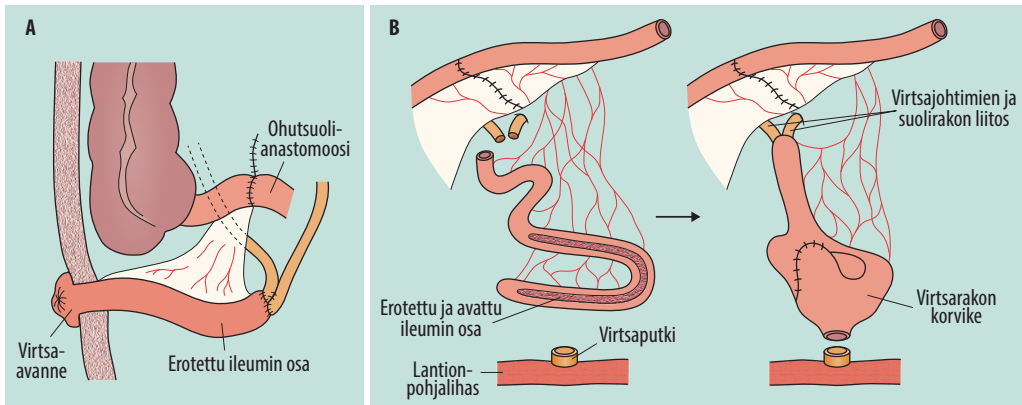
Seuranta. Pienen riskin rakkosyövän yhteydessä riittää alkutarkistuksen jälkeen vuosittainen tähytysseuranta viiteen vuoteen asti. Suuremman riskin potilaiden tähytysseuranta on tiiviimpää, jotta mahdollinen taudin uusiutuminen tai eteneminen havaittaisiin riittävän varhaisessa vaiheessa. Viiden vuoden jälkeen näidenkin potilaiden seuranta harvennetaan tai se lopetetaan urologin harkinnan mukaan. Erikoissairaanhoidossa toteutettavalla seurantaikäynnillä tehdään polikliininen kystoskopia, tarkastetaan virtsan irtosolututkimus ja tarpeen mukaan tehdään radiologia kuvantamistutkimuksia.

Lihakseen levinnyt virtsarakkosyöpä

Paikallisista rakkosyöivistä noin 25 % on levinnyt lihakseen. Niiden ensisijainen ja tehokkain hoitomuoto on radikaalikirurgia. Ennen leikkausta annettava esiliitännäissolunsalpaaja-hoito parantaa taudin ennustetta, sillä se lisää viiden vuoden elossaolo-osuutta noin 5–8 % (27). Hoitoa suositellaan alle 75-vuotiaille, kunhan heillä ei ole vakavia perussairauksia tai munuaisten vajaatoimintaa.

Yleisimmin Euroopassa käytössä ovat sisplatiini ja gemsitabiini yhdistelmähoitona. Solunsalpaajasyklejä annetaan tyypillisesti kolme tai neljä hoitovasteen ja mahdollisten haittavaikutusten mukaan. Toisena vaihtoehtoisena solunsalpaajayhdistelmänä käytetään metotreksaatin, vinblastiinin, doksorubisiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa.

Kirurginen hoito. Radikaalissa virtsarakon poistoleikkauksessa poistetaan miehiltä lisäk-



KUVA 4. Ureteroileokutaneostomia (Brickerin rakko) (A) ja virtsarakon korvausleikkaus suolirakolla (Studer-rekonstruktio) (B) (28).

si eturauhanen, naisilta kohtu ja munasarjat. Virtsaputki voidaan poistaa kokonaan, mikäli uusiutumisen riskin ajatellaan olevan siinä suurentunut (carcinoma in situ, uusiutuva kasvain, kasvaimen sijainti rakon kaulalla tai eturauhasen alueella). Lantion alueen imusolmukkeet poistetaan potilailta, joiden rakonpoistoleikkauksella pyritään kuratiiviseen hoitotulokseen. Parailiakaalinen imusolmukestatus antaa tärkeää ennusteellista tietoa ja ohjaa leikkauksen jälkeistä liittännäishoitoa. Noin 8–25 %:lla potilaista todetaan imusolmuke-etäpesäkkeitä rakonpoiston yhteydessä.

Leikkauksessa rakon ja imusolmukkeiden poiston jälkeen virtsatiet rekonstruoidaan. Yleisimmin tehdään virtsa-avanne, jossa virtsanjohtimet yhdistetään ohutsuolisegmentin proksimaalipäähän ja distaalipää tuodaan iholle virtsa-avanteeksi (Brickerin rekonstruktio) (KUVA 4 A). Virtsa-avanteen vaihtoehtona on ortotooppinen suolirakko, jossa tyypillisimmin ohutsuolisegmentistä tehdään virtsarakon korvaava säiliö, joka yhdistetään potilaan virtsaputkeen, yleisimmin Studerin kuvaamalla tekniikalla (KUVA 4 B) (28). Virtsanpidätyskyky edellyttää, että toimiva sulkielämä pystytään säilyttämään. Naisille rekonstruoituihin rakoihin liittyy yleisemmin retentio-ongelmia, minkä vuoksi hyvän toiminnallisuuden saavuttaminen on vaikeampaa kuin miehillä (29). HYKS:n urologian klinikassa tehtävistä rekonstruktioista noin 80 % on virtsa-avanteita.

Suomessa tehdään noin 200 rakonpoistoleikkausta vuosittain, ja toimenpiteet on keski-

tetty sosiaali- ja terveysministeriön keskittämisasetuksella yliopistosairaaloihin (30). Keskussairaaloissa, joissa hoito on yliopistotasaista, voidaan toimenpiteitä kuitenkin edelleen tehdä. Leikkaus voidaan tehdä avoimesti, laparoskopisesti tai robottiaivusteisesti. Käytetty tekniikka ei näyttäisi vaikuttavan onkologiseen tulokseen (31).

Robottiaivusteisessa tekniikassa keskimääräinen leikkauksaika on avoleikkausta pidempi ja toimenpiteen kulut ovat suuremmat, mutta keskimääräinen sairaalassaoloaika on lyhempi (1–1,5 vrk) ja toimenpiteen aikainen verenvuoto vähäisempää (32). On arvioitu, että varsinaista leikkaustekniikkaa keskeisempiä hoidon lopputuloksen kannalta ovat kirurgin kokemus ja keskuksessa tehtävien leikkausten määrä (33). Robottiaivusteisia rakonpoistoleikkauksia tehdään tällä hetkellä OYS:ssa, Tays:ssa ja KYS:ssa.

Rakonpoistoleikkaukseen liittyy lisääntynyt sairastavuus ja kuolleisuuttakin, joten potilaan yleistilan ja kunnan tulee olla vähintään kohtalainen. Optimoidun toipumisen ohjelman (enhanced recovery after surgery, ERAS) avulla pyritään nopeuttamaan suolen toiminnan palautumista, vähentämään leikkauksen jälkeistä kipua, lyhentämään sairaalahoitoaika ja vähentämään komplikaatioihin liittyviä uusia sairaalahoitojaksoja. Tutkimustulokset ERAS-protokollan käytöstä virtsarakon poistoleikkauksissa ovat olleet lupaavia (34).

Rakonpoistoleikkaukseen ei useinkaan ryhdytä, mikäli arvioidaan, ettei kasvain ole poistettavissa leikkauksella kokonaan tai on todettu

imusolmukemetastasointi. Mikäli potilaalla on jatkuvaa verivirtsaisuutta, pysyvä katetrien tarve tai hankalia rakko-oireita kuten kipua, rakonpoistoleikkausta voidaan harkita, mutta paikallisesti levinneen rakkosyövän yhteydessä leikkauksen päätös on aina tapauskohtainen. Jos potilaalle ei ole annettu leikkausta edeltävää esiliitännäissolunsalpaajahoitoa ja leikkauksessa taudin levinneisyys osoittautuu arvioitua laajemmaksi, liitännäissolunsalpaajahoito voi tulla kyseeseen.

Kystektomian jälkeistä seuranta toteutetaan erikoissairaanhoidossa vähintään viiden vuoden ajan, jotta onkologisten hoitojen ja oireita lievittävien toimenpiteiden mahdollisuus säilyy. Viiden vuoden tautispesifinen elossaoloosuus rakonpoistoleikkauksen jälkeen on noin 62–66 %, mutta ennuste heikkenee merkittävästi, kun T-luokka suurenee ja leikkaushetkellä todetaan taudin metastasoineen imusolmukkeisiin (35). Leikkauksen jälkeen syöpä uusii tyypillisimmin imusolmukkeisiin, keuhkoihin, maksaan ja luustoon. Vaikka tauti uusiutuu suhteellisen harvoin viiden vuoden jälkeen leikkauksesta, rekonstruktioon liittyvien mahdollisten ylävirtsateiden toimintaongelmien vuoksi seuranta suositetaan jatkettavaksi loppuelämän ajan (**TAULUKKO 5**). Suolirakkoon liittyy usein toiminnallisia haasteita, kuten yöllistä virtsankarkailua, suoliliman eritystä ja katetrintarvetta sekä metabolista asidoosia.

Kemosädehoito ja sädehoito. Sädehoitoa voidaan antaa, mikäli potilas ei sovellu leikkaukseen tai halua rakonpoistoa. Parhaat tulokset on saatu yhdistämällä kemosädehoito radikaaliin höyläykseen (33). Kemosädehoito on tehokkaampaa kuin pelkkä sädehoito. Vaikuttanutta säde- ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää ei ole, mutta hyviä sädeherkistäjiä ovat sisplatiini sekä mitomysiini C:n ja fluorourasiilin yhdistelmä. Sädehoito annetaan kerran tai kahdesti päivässä, kohdealueina ovat yleensä koko virtsarakko (60–65 Gy) ja lantion imusolmukkeet (40–45 Gy) (28).

Satunnaistettuja radikaalikirurgiaa kemosädehoitoon vertailevia tutkimuksia ei ole. Laajojen rekisteritietoihin pohjautuvien tutkimusten perusteella kystektomiapotilaiden elossaoluluvut ovat kuitenkin suurempia kuin kemo-

TAULUKKO 5. Virtsa-avannepotilaan seuranta terveyskeskuksessa (yli viisi vuotta leikkauksesta, HYKS:n seurantaohje).

Vuosittain

- Munuaisten kaikkukuvaus hydronefroosin poissulke-
miseksi
- Munuaisarvot (kreatiniini, glomerulussuodatus)
- Virtsanäyte (U-solut, bakteeriviljely)
- (Tarvittaessa verikaasuanalyysi, jos seurannassa tode-
taan metabolista asidoosia)

sädehoidettujen (25). Sädehoidon akuutteja haittavaikutuksia ovat tiheä virtsaamistarve, kirvely virtsatessa ja ripuli. Myöhäishaittana on virtsarakon toiminnallisen kapasiteetin heikkeneminen.

Palliativista sädehoitoa käytetään usein hoitona leikkaukseen soveltumattomissa tapauksissa, ja vaikutus on usein suotuisa paikallisoireisiin: hoito lieventää kipua ja rauhoittaa verivirtsaisuutta.

Edenneen virtsarakkosyövän lääkehoito. Edennyttä tai etäpesäkkeistä virtsarakkosyöpää ei voida hoitaa parantavasti. Lääkehoitotutkimuksissa etäpesäkkeistä tautia sairastavien potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani on tyypillisesti ollut hieman yli vuoden (36).

Edenneen virtsarakkosyövän ensisijainen lääkehoito on platinapohjainen yhdistelmäsolunsalpaajahoito, yleisimmin sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmä. Potilaan heikentynyt toimintakyky ja munuaisten vajaatoiminta voivat estää sisplatiinin käytön, mutta osalle näistä potilaista voidaan harkita karboplatiinilääkitystä sen sijasta. Immunologisten lääkkeiden ei ole toistaiseksi osoitettu olevan ensisijaisina lääkkeinä solunsalpaajahoitoa tehokkaampia, ja hoitotulokset ovat olleet ristiriitaisia sekä osin riippuvaisia kasvaimen PD-L1-antigeenin ilmentymisestä. Sen sijaan ensisijaisen solunsalpaajahoidon jälkeen annettuna PD-L1-vastaaine avelumabi pidensi elossaoloajan mediaania seitsemällä kuukaudella, kun sitä annettiin potilaille, jotka olivat saaneet hoitovasteen solunsalpaajahoitoon (37).

Immunologista lääkehoitoa voidaan toisinaan antaa myös potilaille, jotka eivät ensi linjassa sovellu solunsalpaajahoitoon, ja toissijaisena hoitona potilaille, jotka eivät ole saaneet

Ydinasiat

- ▶ Virtsarakkosityövän ensioire on useimmiten makroskooppinen verivirtsaisuus.
- ▶ Tupakointi on virtsarakkosityövän yleisin riskitekijä.
- ▶ Tautitapauksista 75 % todetaan pinnallisessa, ei-invasiivisessa vaiheessa ja voidaan hoitaa endoskooppisesti sekä tarvittaessa rakkohuuhteluin.
- ▶ Lihakseen kasvavan virtsarakkosityövän ensisijainen hoito on kirurginen: virtsarakon ja lantion imusolmukkeiden poisto.
- ▶ Säde- tai kemosädehoito ovat vaihtoehtoina leikkaukseen soveltumattomille potilaille.
- ▶ Edenneen virtsarakkosityövän ensisijainen lääkehoito on platinapohjainen yhdistelmäsolunsalpaajahoido.

avelumabia ylläpitohoitona. Vinfluniinilla on hyväksytty käyttöaihe toisen linjan solunsalpaajahoidon jälkeen, mutta sen käyttö on nykyisin vähäistä. Enfortumabi-vedotiini on saanut vastikään myyntiluvan kolmannen linjan lääkehoitona platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja immunologisen lääkehoidon jälkeen.

HANNA VASARAINEN, LT, urologian erikoislääkäri
HUS vatsakeskus, Urologian linja

JANI KUISMA, LL, urologian erikoislääkäri
OYS vatsakeskus, urologia

ERIK VESKIMÄE, LL, urologian erikoislääkäri
Tampereen yliopisto, Tays, urologian klinikka

OLLI TENHUNEN, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri,
osastonylilääkäri, OYS Syöpäkeskus

JUKKA SAIRANEN, LT, urologian erikoislääkäri
HYKS

RIIKKA JÄRVINEN, LKT, urologian erikoislääkäri
HUS Vatsakeskus, Urologian linja

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA
Peter J. Boström

VASTUUTOIMITTAJA
Tuomas Mirtti

Lopuksi

Virtsarakkosityöpä on potilaskohtaisilta kustannuksiltaan yksi kalleimmista syöpätaudeista, Suomessa sen hoitokustannukset muodostavat noin 4 % syövänhoidon kokonaismenoista (38). Kustannuksia selittää erityisesti pinnallisen tautimuodon uusiutuva luonne: potilaita seurataan erikoissairaanhoidossa tiheästi ja pitkään. Toisinaan pitkänkin seurannan jälkeen joudutaan taudin etenemisen vuoksi rakonpoistoleikkaukseen, jolloin lisähoitokuluina tulevat vielä leikkauksen aiheuttamat kustannukset (39).

Rakkosityöpä on maailmanlaajuisesti jatkuvan aktiivisen tutkimuksen kohteena. Tutkimuksissa pyritään löytämään tekijöitä, joilla tunnistetaisiin erityisesti ne potilaat, joiden sairaus on aggressiivinen. Pinnallista tautia sairastavista pyritään tunnistamaan ne, joita tulisi seurata tiheästi ja hoitaa intensiivisesti. Toisaalta pyritään löytämään uusia työkaluja, joilla rakkosityöpäpotilaan seurantakäyntejä voitaisiin keventää ja esimerkiksi korvata rakkotähystys virtsan merkkiainetestillä. Viimeaikaiset tutkimuksen edistysaskeleet rakkosityövän genetiikan ja mikrobiologian tuntemuksessa ovat tuoneet uusia hoitovaihtoehtoja ja mahdollisuuksia erityisesti edenneen taudin hoitoon. ■

SIDONNAISUUDET

Hanna Vasarainen: Ei sidonnaisuuksia

Jani Kuisma: Korvaukset kongressi- ja koulutuskuluista (Ipsen)

Erik Veskimäe: Luottamustoimet (Euroopan Urologiyhdistys, Lihasinvasiivisen virtsarakkosityövän Käypä hoito -suosituksen asiantuntija)

Olli Tenhunen: Ei sidonnaisuuksia

Jukka Sairanen: Konsultointi ja asiantuntijatehtävät (Suomen urologiapalvelu oy), luottamustoimet (Potilasvakuutuskeskus)

Riikka Järvinen: Taloudellinen tuki tutkimukseen (Merck, BMS, Roche, Nektar Therapeutics), konsultointi ja asiantuntijatehtävät (Medac), luottamustoimet (Suomen urologiyhdistyksen jäsen, FinnBladder yhdistyksen jäsen, FinnKidney yhdistyksen jäsen, Suomen Kirurgiyhdistyksen jäsen, Pohjoismaisen uroteeliryhmän jäsen, Euroopan urologiyhdistyksen jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, ym. NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the nordic countries, version 7.3. Association of the Nordic Cancer Registries 2019. www.aocr.nu.
2. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, ym. cancer incidence in five continents: inclusion criteria, highlights from volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer* 2015;137:2060–71.
3. Polesel J, Bosetti C, di Maso M, ym. Duration and intensity of tobacco smoking and the risk of papillary and non-papillary transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Causes Control* 2014;25:1151–8.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7–34.
5. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, ym. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74:784–95.
6. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, ym. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part b: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19.
7. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, ym. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urol Oncol* 2013;31:1650–5.
8. Babjuk M, Burger M, Capoun O, ym. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). *Eur Urol* 2022;81:75–94.
9. Rintala E. Virtsarakon kasvaimet. Kirjassa: Taari K, toim. *Urologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013, s. 104–13.
10. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374:239–49.
11. Messing EM, Young TB, Hunt VB, ym. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992;148:289–92.
12. Choi BC, Farmilo JA. Microscopic haematuria as a predictor of urological diseases among steel workers. *J Soc Occup Med* 1990;40:47–52.
13. Malmström PU, Skaaheim Haug E, Boström PJ, ym. Progress towards a Nordic standard for the investigation of hematuria: 2019. *Scand J Urol* 2019;53:1–6.
14. Jubber I, Shariat SF, Conroy S, ym. Non-visible haematuria for the detection of bladder, upper tract, and kidney cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77:583–98.
15. Mishriki SF, Vint R, Somani BK. Half of visible and half of recurrent visible hematuria cases have underlying pathology: prospective large cohort study with long-term followup. *J Urol* 2012;187:1561–5.
16. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1045–54.
17. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, ym. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284–9.
18. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, ym. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC guidelines panel. *Eur Urol* 2021;79:480.
19. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, ym. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–5.
20. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, ym. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:43–51.
21. Hendricksen K, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007;17:352–7.
22. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, ym. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81–93.
23. Nummi A, Järvinen R, Sairanen J, ym. A retrospective study on tolerability and complications of bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillations for non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol* 2019;53:116–22.
24. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, ym. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genitourinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014;65:69–76.
25. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, ym. Bladder cancer: a review. *JAMA* 2020;324:1980–91.
26. Golla V, Lenis AT, Faiena I, ym. Intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer-current and future options in the age of Bacillus Calmette-Guerin shortage. *Rev Urol* 2019;21:145–53.
27. Yin M, Joshi M, Meijer RP, ym. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 2016;21:708–15.
28. Sairanen J, Järvinen R, Koskinen I, ym. Virtsarakonsyöpä. *Duodecim* 2018;134:723–31.
29. Finley DS, Lee U, McDonough D, ym. Urinary retention after orthotopic neobladder substitution in females. *J Urol* 2011;186:1364–9.
30. Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, ym. The importance of hospital and surgeon volume as major determinants of morbidity and mortality after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and recommendations by the European association of urology muscle-invasive and metastatic bladder cancer guideline panel. *Eur Urol Oncol* 2020;3:131–44.
31. Khan MS, Omar K, Ahmed K, ym. Long-term oncological outcomes from an early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2020;77:110–8.
32. Rai BP, Bondaj R, Vasdev N, ym. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD011903.
33. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, ym. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2021;79:82–104.
34. Tyson MD, Chang SS. Enhanced recovery pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol* 2016;70:995–1003.
35. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, ym. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666–75.
36. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, ym. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602–8.
37. Powles T, Park SH, Voog E, ym. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218–30.
38. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, ym. economic burden of bladder cancer across the European union. *Eur Urol* 2016;69:438–47.
39. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmäng S, ym. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *Eur Urol* 2014;66:253–62.