

Elias Toivainen

**ROBOTTIAVUSTEISET LAPAROSKOOPPISET
RADIKAALIPROSTATEKTOMIAT
TAMPEREEN YLIOPISTOLLISESSA
SAIRAALASSA VUOSINA 2008-2015**

TIIVISTELMÄ

Elias Toivainen: Robottivusteiset laparoskooppiset radikaaliprostatektomiat Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2008-2015

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto

Kesäkuu 2019

Johdanto

Prostatasyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa ja maailmanlaajuisesti miesten toiseksi yleisin syöpä. Eturauhassyöpä hoidetaan usein radikaaliprostatektomialla niin Suomessa kuin muualla maailmalla. Hoitotulokset ovat nykyisin erittäin hyviä, mutta hoitotulosten seuranta on tärkeää hoidon laadun varmistamiseksi. Elämänlaatuun vaikuttavien leikkaushaittojen seuranta on myös tärkeää.

Menetelmät

Tutkimusaineisto on Tampereen yliopiston sairaalassa kerätty kohortti. Potilasaineistona ovat vuosina 2008-2015 leikatut potilaat (n=1558). Potilaista kerättiin pre-, peri-, ja postoperatiiviset tiedot sekä seurantatiedot 3 kk ja 12 kk postoperatiivisesti. Puuttuvia tietoja oli huomattavasti näissä kaikissa. Tulosten vertailun helpottamiseksi tulokset on laskettu niiden potilaiden kesken, joilta tiedot ovat löytyneet.

Tulokset

Leikkausajan mediaani oli 2:51 tuntia (IQR 2:23-3:26). Keskimääräinen verenhukka oli 180 ml. 69,3 % potilaista kotiutui ensimmäisenä post-operatiivisena päivänä. Potilaista 92,5 %:lla katetri poistettiin ensimmäisen kahden viikon sisällä. 37,0 %:lla potilaista katetri poistettiin muualla.

Positiivinen leikkausmarginaali todettiin 36.1%:lla leikatuista potilaista. Postoperatiivisessa patologinen tutkimuksessa todetuissa PT1 tai pT2 taudeissa positiivisten leikkausmarginaalien osuus oli 24,9 %. PT3+ taudeissa positiivisten marginaalien osuus oli 51,5 %. Leikattuja pT3+ tauteja oli aineistossamme 42,5 % ja pT2 tauteja oli 52,3 %. Biokemiallinen relapsi todettiin 3 kuukautta leikkauksen jälkeen 48:lla (6,46 %) potilaalla ja 12 kuukautta leikkauksesta lisäksi 31:lla (3,95 %) potilaalla. Adjuvantti-sädehoito toteutettiin 54:lla (3,47 %), salvage-hoito 51:lla (3,27 %)

Preoperatiivisesti 95%:a potilaista oli virtsanpidätyskyvyn kannalta kontinenteja. 3. kuukauden kohdalla 56,7 % ja 12 kuukauden kohdalla 75,7 %. Erektiokyvyn osalta normaali erektio oli potilailla preoperatiivisesti 54,1 %:lla; 3:n kuukauden kohdalla 8,04 % ja 12 kuukauden kohdalla 25,2 %. Potilailla, joilla erektiokyky oli normaali ennen leikkausta ja heille suoritettiin täydellinen hermojen säästö, 25 %:lla (33 potilasta) erektio säilyi 3 kuukauden kohdalla. Osuus nousi 66.7 %:iin (66 potilasta) 12 kk kohdalla leikkauksesta.

Johtopäätökset

Tampereella hoitotulokset ovat Suomeen ja muualla maailmalla saatuihin hoitotuloksiin verrannollisia. Aineistossamme positiivisia leikkausmarginaaleja todettiin hieman enemmän (36,1 %) kuin muualla julkaistuissa tuloksissa, tätä selittää suuri pT3+ -tautien osuus (42,5 %). Kuitenkin, positiivisten marginaalien osuus myös leikatuissa pT1 ja pT2 taudeissa oli hieman korkeahko (24,9 %)

Avainsanat: Eturauhassyöpä, inkontinenssi, erektiohäiriöt, RALP, TAYS

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	1
1.1 ETURAUHASSYÖVÄN ILMAANTUVUUS, KUOLLEISUUS	1
1.2 RISKITEKIJÄT	1
1.3 ETURAUHASSYÖVÄN KLIININEN ILMENEMINEN.....	2
1.4 PSA.....	3
1.4.1 PSA tiheys	4
1.4.2 PSA nousunopeus (PSAV).....	4
1.6 DIAGNOSTIIKKA	5
1.7 TAUDIN ETENEMISRISKIN ARVIOINTI.....	7
1.8 ETURAUHASSYÖVÄN HOITOVAIHTOEHDOT.....	10
1.8.1 Hoidon valinta	10
1.8.2 Aktiiviseuranta	11
1.8.3 Leikkaushoito	12
1.8.4 Avoleikkaus vs laparoskooppinen leikkaus vs. robottivasteinen laparoskooppinen leikkaus.	13
1.8.5 Sädehoito.....	14
1.8.6 Kastratiohoito I. androgeenideprivaatio.....	15
1.8.7 Passiiviseuranta, watchful waiting.....	16
1.9 SEURANTA ETURAUHASSYÖVÄN HOIDON JÄLKEEN	16
2. ROBOTTIVASTEISET LAPAROSKOOPPISET RADIKAALIPROSTATEKTOMIAT TAMPEREEN YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA VUOSINA 2008-2015	17
2.1 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	17
2.2 TUTKIMUSAINEISTO	17
2.3 TIEDONKERÄYS JA PÄÄTETAPAHTUMIEN ARVIOINTI	17
2.4 TILASTOLLINEN ANALYYSI	18
2.5 TULOKSET.....	18
2.6 DISKUSSIO	21
2.7 JOHTOPÄÄTÖKSET	23
3.0 TAULUKOT	24
4.0 VIITTEET	29

1. JOHDANTO

1.1 ETURAUHASSYÖVÄN ILMAANTUVUUS, KUOLLEISUUS

Suomessa eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä. Keski-ikä sairastumiselle on 70 vuotta.

[1] Vuonna 2016 todettiin 5162 uutta tapausta ja tällöin elossa olevia potilaita oli yhteensä 51360 kappaletta. Syövästä aiheutuneita kuolemia oli 900 kpl. [2]

Maailmanlaajuisesti prostatasyöpä on miesten toiseksi yleisin syöpä ja diagnooseja vuonna 2012 arvioidaan olleen noin 1,1 miljoonaa, tämä vastaa noin 15 % kaikista miehillä esiintyvistä syövästä. Prevalenssi alle 30 vuotiailla on vain 5 %, kun taas yli 79-vuotiailla prevalenssi on 59 %. [3]

Taudin insidenssi vaihtelee maiden välillä kohtalaisen paljon. Tärkeimmät insidenssiin vaikuttaneet tekijät ovat olleet PSA-testauksen yleistymisen ja ikääntyvä populaatio. Prostatasyövän aiheuttamassa kuolleisuudessa ei kuitenkaan ole huomattavissa yhtä suurta vaihtelua. [3]

Pienen riskin eturauhassyöpä etenee hyvin hitaasti ja hoidon aiheuttamat komplikaatiot saattavat olla suurempia ja merkittävämpiä kuin ongelmat, joita tauti itsessään olisi ikinä aiheuttanut. Tämä korostuu erityisesti iäkkäillä ja monisairailla potilailla, joilla hoitoon liittyvien haittatapahtumien riski on kohonnut. Suhteellinen 5.n vuoden selviytymisprosentti on Suomessa 93 %. [1]

1.2 RISKITEKIJÄT

Prostatasyövän kiistattomia riskitekijöitä ovat ikä, etninen tausta ja sukutausta. Miehillä, joiden kahdella lähisukulaisella on eturauhassyöpä, sairastumisriski on noin kaksinkertainen. Geneettiset tekijät vastaavat noin 2-5 % sairastumisriskistä ja 15-20% taudeista esiintyy perheittäin. [1] Ympäristötekijöillä on kiistatta vaikutusta sairastumisriskiin: Aasiassa taudin esiintyvyys on huomattavasti pienempi kuin länsimaissa, kuitenkin on huomattu japanilaisten miesten muuttaessa Kaliforniaan, että heidän riskinsä selvästi kasvaa ja lähestyy Kalifornialaisen väestön riskiä. Yksittäisten tekijöiden vaikutuksesta ja vaikutusten suuruudesta kuitenkin vielä kiistellään. [3]

Tupakka saattaa olla riskitekijä ennusteen taudille [3], liikunnan on taas todettu pienentävän eturauhassyöpäriskiä. [1] Taustasairaudet, kuten diabetes ja hyperkolesterolemia saattavat

vaikuttaa taudin etenemisen riskiin, mutta on epäselvää lisäävätkö ne sinänsä sairastumisriskiä. Obesiteetti lisää aggressiivisen eturauhassyövän riskiä ja eturauhassyöpäspesifistä kuolleisuutta, mutta assosioituu pienempään todennäköisyyteen sairastua matalan riskin tautiin. [4, 5] Hypertensio ja vyötärönympäryys, joka ylittää 102 cm ovat merkittäviä riskitekijöitä; Kuitenkin potilaalla, jolla on kolme tai yli kolme metabolisen syndrooman riskitekijää on pienempi riski saada eturauhassyöpädiagnoosi. [3] Populaatiotasolla metformiini pienentää riskiä. [3] Kolesterolitasolla tai statiineilla ei ole todettua vaikutusta yleiseen sairastumisriskiin, mutta post-operatiivinen statiinien käyttö saattaa hidastaa syövän etenemistä [6]. Runsas alkoholinkäyttö on riskitekijä mutta niin on myös abstinenssi. D-vitamiiniin vaikutus on vastaava: Liian matala ja liian korkea D-vitamiinin saanti lisäävät sairastumisriskiä. Tippuri on merkittävä riskitekijä. Lentäjillä sairastumisriski on noin kaksinkertainen. [3] 5-alfareduktaasin estäjät pienentävät pitkäaikaiskäytössä eturauhassyöpädiagnoosin riskiä. Huonosti erilaistuneiden syöpien suhteellinen osuus kuitenkin hieman kohoaa 5-alfareduktaasin estäjiä käyttävillä. [1], [7]

1.3 ETURAUHASSYÖVÄN KLIININEN ILMENEMINEN

Paikallinen eturauhassyöpä on useimmiten oireeton. Paikallisessa taudissa prostatasyövän aiheuttamat oireet syntyvät yleensä syöpäkasvaimen luomasta mekaanisesta vaikutuksesta. Syöpäkudos voi esimerkiksi luoda virtsarakon tyhjenemisesteen ja tätä kautta luoda virtsaamisoireita tai esimerkiksi verivirtsaisuutta. Edetessään eturauhassyöpä kasvaa eturauhasen kapselin läpi ja leviää rakkularauhasiin, seminaalivesikkeleihin ja joskus virtsarakon kaulan alueelle.

Laajemmalle eturauhassyöpä leviää tyypillisesti imuteiden kautta. Ensimmäiset etäpesäkkeet ilmestyvät paikallisiin lantion alueen imusolmukkeisiin, 50 % imusolmukkeisiin levinneistä taudeista löytyy obturator-alueen imusolmukkeista [8]. Pidemmälle levitessään tauti tekee tyypillisesti etäpesäkkeitä luustoon. Luuston metastaasit voivat aiheuttaa kipua ja patologisia murtumia. Harvinaisena vaikeana komplikaationa voi ilmetä jopa paraplegia selkäydinkanavan ahtautumisen seurauksena. Hyvin aggressiivisessa eturauhassyövässä etäpesäkkeitä voi löytyä myös pehmytkudoksista; tyypillisimmin maksasta tai keuhkoista. [1]

1.4 PSA

Prostata-spesifinen antigeeni, eli ihmisen Kallikreiini 3 on eturauhasen epiteelisolujen erittämä peptidaasi. Suurin osa PSA:sta erittyy siemennesteeseen mutta pieniä määriä esiintyy myös seerumissa.

Historiallisesti eturauhassyöpäepäilyt heräsivät kliinisten oireiden perusteella. Eturauhassyövän oireet tulevat tyypillisesti kuitenkin myöhään, jolloin tauti onkin todennäköisemmin levinnyt jo diagnoosivaiheessa. PSA:n käyttö on mullistanut eturauhassyövän diagnostiikan ja nykyisin suurin osa eturauhassyövistä löytyy jo oireettomassa vaiheessa. Yleistyneen PSA-testauksen seurauksena suurin osa diagnosoiduista eturauhassyövistä on nykyään pieniä ja lokaalisia T1c-tauteja. Metastaattisten tautien osuus uusista eturauhassyöpädiagnooseista on vuosien varrella vähentynyt noin 75 % [9, s. 2545]

Ilman hoitoa Gleason 5-7 tautien 10-vuoden syöpäkohtainen mortaliteetti on n. 2-6 %. Ennen PSA testauksen laajaa käyttöönottoa mortaliteetti on ollut kuitenkin huomattavasti korkeampi n. 15-25 %. Vastaavasti huomattavasti erilaistuneessa Gleason 8-10 taudissa mortaliteetti on n. 25-38%. Ennen PSA testin käyttöönottoa mortaliteetti oli jopa 50-66 %. [9, s 2628-2629]

PSA-testiin liittyvät ongelmat johtuvat testin huonosta spesifisyydestä. PSA:n normaali variabiliteetti on noin 20% [10]. Eturauhassyövän lisäksi monet muut tekijät vaikuttavat PSA-pitoisuuteen. Eturauhasen inflammaatio, manipulaatio ja hyvänlaatuinen liikakasvu nostavat väliaikaisesti PSA:ta. Lisäksi geneettisillä tekijöillä näyttäisi olevan vaikutusta PSA:n tuottoon ja metaboliset tekijät saattavat myös vaikuttaa: Diabetes [11] ja obesiteetti voivat vähentää testosteronin tuottoa ja sitä kautta pienentää PSA tasoa muuhun väestöön verrattuna. [12]

PSA-tason perusteella, eturauhassyövän todennäköisyyttä arvioidessa: PSA:n ollessa alle 2,5 ug/l, ei jatkotoimenpiteille yleensä ole tarvetta. Tason ollessa 2,5–10 ug/l, on hyvä tarkistaa vapaan PSA:n osuus kokonais-PSA:sta. Eturauhassyöpään liittyy usein vapaan PSA:n osuuden pieneneminen ja näin vapaan PSA:n mittaaminen parantaa tutkimuksen spesifisyyttä. [9] Korkea vapaan PSA:n osuus kokonais-PSA:sta (yli 25 %) viittaa hyvänlaatuisista syistä johtuvaan PSA:n nousuun, kyseisissäkin tapauksissa usein kuitenkin tarvitaan seurantaa. Vapaan PSA:n osuuden ollessa 10–20 %, jatkotoimenpiteiden tarpeellisuutta arvioidaan tuseerauksen ja oireiden perusteella. [3]

PSA:n lisäksi on olemassa uusia biomarkkereita kuten TMPRSS2-Erg fuusio, PCA3 sekä kalliokreeneja inkorporoituina PPI tai 4kscore testauksiin. Tutkimusnäyttöä on kuitenkin toistaiseksi rajallisesti, eikä näiden käyttöä voida vielä suositella. [3]

Taulukko 1. PSA-pitoisuus ja eturauhassyövän todennäköisyys [1, ”taulukko 2”]

Plasman PSA-pitoisuus	Eturauhassyövän todennäköisyys
Kokonais-PSA	
0–2 µg/l	1 %
2–4 µg/l	15 %
4–10 µg/l	25 %
yli 10 µg/l	yli 50 %
Vapaan PSA:n osuus, kun kokonais-PSA on välillä 4–10 µg/l	
0–10 %	56 %
10–15 %	28 %
15–20 %	20 %
20–25 %	16 %
yli 25 %	8 %

Taulukko 2. PSA-pitoisuuden viitearvot eri ikäluokissa. [1, ”taulukko 1”]

Ikäluokka (v)	P-PSA (µg/l)
40–49	alle 2.5
50–59	alle 3.5
60–69	alle 4.5
70–79	alle 6.5

1.4.1 PSA tiheys

PSA-tiheys (PSAD) tarkoittaa prostatan painoa jaettuna sen TRUS-menetelmällä määritellyllä tilavuudella. Korkeammat lukemat puhuvat prostatasyövän puolesta, matalammat eturauhasen hypertrofiasta. Kohonneella PSAD:llä (PSAD yli 0.15 ng/ml/cc) on 75 %:n sensitiivisyys ja 44 %:n spesifisyys prostatasyövän löydössä uusintabiopsialla. [9, s. 2582]

1.4.2 PSA nousunopeus (PSAV)

PSA-tason lisäksi myös PSA:n nousunopeus (PSAV) voidaan ottaa huomioon. Toistaiseksi on vielä epäselvyyttä PSA:n nousunopeuden hyödystä kliinisessä työssä ja erityisesti sen antamasta lisähyödystä normaaliin PSA-mittaukseen, sillä sen vaikutuksesta on vain vähän laadukasta tutkimusta. [13] Empiirisesti PSAV kuitenkin näyttää lupaavalta markkerilta, varsinkin aggressiivisen syövän diagnostiikassa. Nousunopeutta tulkittaessa on huomioitava, että PSA-pitoisuuden luonnollinen vaihtelu on merkittävää ja näin PSAV:tä tulkittaessa on tulos pohjattava useisiin mittauksiin. 2016 julkaistussa kohorttitutkimuksessa pitkäaikaisessa seurannassa PSAV ja PSA:n kahdentumisaika (PSADT) assosioitui progressioriskin kanssa. [14] Uudemmassa IMPACT tutkimuksessa PSAV:n ei todettu antavan lisähyötyä BRCA-

mutaation kantajilla [15]. PSAV:n laskemisessa on suositeltavaa käyttää enempää kuin kahta mittausta, mielellään samasta laboratorion. [16] Urologin konsultaatio jatkotoimenpiteistä on suositeltavaa, mikäli PSA:n nousu on yli 0,75ug vuodessa ja PSA-pitoisuus on 2,5-10 ug/l. [1] Hyvin nopea PSA:n nousu herättää epäilyn aggressiivisesta eturauhassyövästä.

1.6 DIAGNOSTIIKKA

Eturauhassyövän riski on monitekijäinen ja sitä arvioidaan mm. sukutaustan, oireiden, tuseerauslöydöksen ja PSA tason perusteella. [1] Jatkoselvitykset ovat tarpeellisia, mikäli PSA-löydösten pohjalta on herännyt syöpäepäily tai potilaalla todetaan poikkeava tuseerauslöydös. Prostatasyyöpäriskin arvioidaan olevan noin. 5-30 %, mikäli potilaalla todetaan poikkeava tuseerauslöydös [9, s. 2584: Box 109-1].

Eturauhassyöpädiagnoosi tehdään eturauhasesta otetun koepalan avulla. Perinteisesti biopsia otetaan ultraääniohjatusti, nykyään biopsian ottamisessa on mahdollista hyödyntää myös magneettikuvausta. Patologin tutkimuksessa koepalasta arvioidaan positiivisten biopsioiden määrä, jonka jälkeen arvioidaan syövän prosentuaalinen levinneisyys positiivisissa biopsioissa ja kaikissa koepaloissa. [9, s. 2597]

Mikroskooppitutkimuksessa todetun syöpäkudoksen erilaistumisastetta arvioidaan Gleason pisteytyksellä. Gleason pisteet vaihtelevat välillä 1 (hyvin erilaistunut) – 5 (hyvin huonosti erilaistunut). Syöpäkudokseksi luetaan \geq Gleason 3. Näytteelle annetaan kaksi Gleason pistettä: Ensimmäinen pisteytys annetaan syöpäkudoksen yleisimmälle tyypille, toinen seuraavaksi yleisimmälle. Tertiärisellä Gleason pisteytyksellä on osoitettu olevan prognostista vaikutusta ja 2005 konsensus suositteli kokonaispisteytyksen laskemista vakavimpien Gleason pisteytysten mukaan. Uudessa, nykyisin käytetyssä Gleason pisteytyksessä; Gleason pisteet lasketaan yleisimmän ja vakavimmat syöpäkudoksen perusteella. [17, 3] Laskemalla yhteen annetut Gleason pisteet, saadaan kokonaispisteet, jotka vaihtelevat eturauhassyövässä välillä Gleason 6-Gleason 10. [18] Gleason pisteet kuvaavat syövän erilaistumisastetta ja korreloivat syövän aggressiivisuuden kanssa. Seulamaisten ja Glomeruloidien rauhasten löytymisen on huomattu kuvantavan syövän aggressiivisuutta ja 2014 konsensuksen mukaan nämä gradeerataan Gleason 4:ksi ympäröivän kudoksen morfologiasta huolimatta. [18] AMACR-immunovärijäystä voidaan tarvittaessa käyttää varmistamaan syöpädiagnoosia PAD:ssa. [9]

Nykyinen patologioiden konsensus-suositus jakaa Gleason-pisteet viiteen eri luokkaan prognostisen merkityksensä perusteella [18]:

Gleason ≤ 6 :	Gradus I
Gleason 3 + 4 = 7:	Gradus II
Gleason 4 + 3 = 7:	Gradus III
Gleason 8:	Gradus IV
Gleason 9 tai 10:	Gradus V

Diagnoosin yhteydessä arvioidaan lisäksi taudin levinneisyyttä. Mikäli potilaalla on aggressiivinen Gleason 8-10 tauti, jos PSA-pitoisuus on yli 20ug/l; tai, jos potilaalla on luustoperäisiä kipuja, murtumia tai muita suuren riskin syövälle tyypillisiä piirteitä, suositellaan lisäksi luuston gammakuvausta mahdollisten luustossa sijaitsevien etäpesäkkeiden toteamiseksi. [1]

Taulukko 3. TNM-luokitus eturauhassyövässä [3, ”Table 4.1.”]

T - Primary Tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule ¹
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional Lymph Nodes²	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis³	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹Invasion into the prostate apex or into (but not beyond) the prostate capsule is not classified as T3, but as T2.

²Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

²T2a to c only exist for clinical T2 (cT2). For pathological T2 they are no longer present in the 2017 TNM. Only pT2 exists.

³When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.

1.7 TAUDIN ETENEMISRISKIN ARVIOINTI

Eturauhassyövän etenemisriskiä arvioidaan PSA-tason, Gleason pisteiden ja taudin TNM-luokan perusteella (Taulukko 3). Etenemisriski vaikuttaa suuresti taudin hoitomuodon valintaan.

Gleason gradus on yksi parhaimmin eturauhassyövän etenemistä ennustavista tekijöistä (taulukko 4). Radikaalileikkauksen jälkeen tehty Gleason pisteytys korreloi hyvin 5 vuoden

biokemiallisen uusiutumisen riskin kanssa. Neulabiopsiasta tehty Gleason pisteytys voi kuitenkin antaa väärän kuvan syövän vakavuudesta. [19].

pT-luokitus korreloi ennusteen kanssa. Suurin vaikutus ennusteeseen huomataan pT2 ja pT3 tautien välillä (taulukko 5). Levinnyttä, etäpesäkkeistä syöpää sairastavilla 5-vuoden selviytymisosuus on suomessa 33 %. [1]

PSA-taso korreloi prostatasyövän graduksen ja levinneisyyden kanssa. Korkea PSA korreloi vakavampien sairauksien [25] kanssa mutta matala PSA ei kuitenkaan poissulje vaikeampia tautimuotoja. PSA-tasoa ei voi käyttää yksinään taudin luokittelussa eikä ennusteen arvioinnissa.

Seminaalivesikkelin invaasion on huomattu nostavan 5-vuoden progressioriskin leikkauksen jälkeen n. 63 %:iin. [20] Potilailla, joilla leikkauksen jälkeen on jäänyt positiivinen marginaali, 50% taudeista uusii biokemiallisesti [21, 9, s. 2598]. Riski biokemialliselle uusiutumiselle on 2-4 kertainen [22]. Positiivinen leikkausmarginaali lisää biokemiallisen relapsin riskiä, mutta sen itsenäinen merkitys taudin ennusteelle on kuitenkin vielä epäselvä [23].

Taulukko 4. Selviytyvyys suhteutettuna taudin Gleason graduukseen. [24, "Fig. 3"]

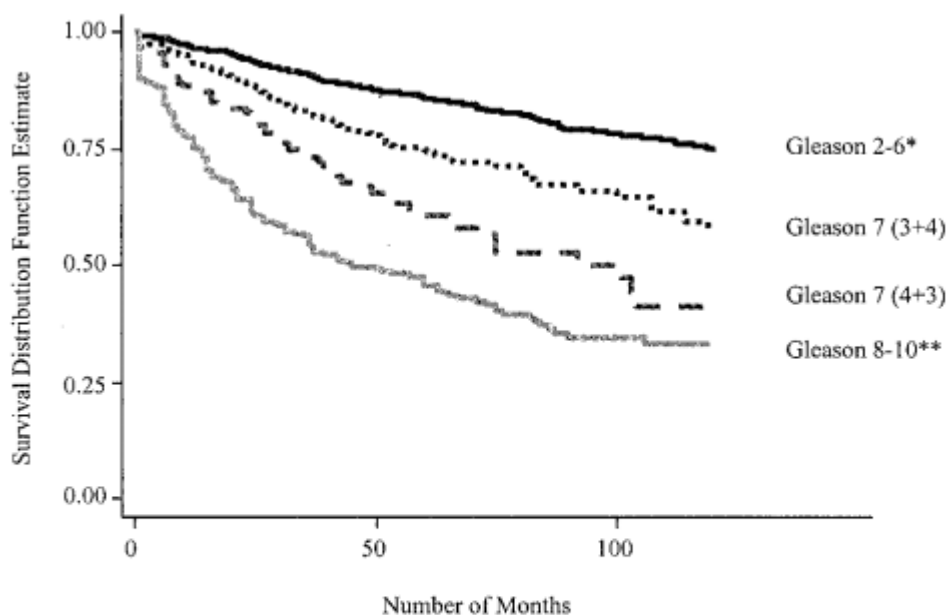


FIG. 3. Probability of nonprogression survival following RRP stratified by Gleason sum ($p < 0.0001$). Single asterisk indicates inclusion of well and moderately differentiated tumors prior to Gleason scoring system use. Double asterisks indicate inclusion of poorly differentiated tumors prior to Gleason scoring system use.

Taulukko 5. Selviytyvyys ilman taudin progressiota suhteutettuna taudin pT-luokitukseen. [24, "Fig. 2"]

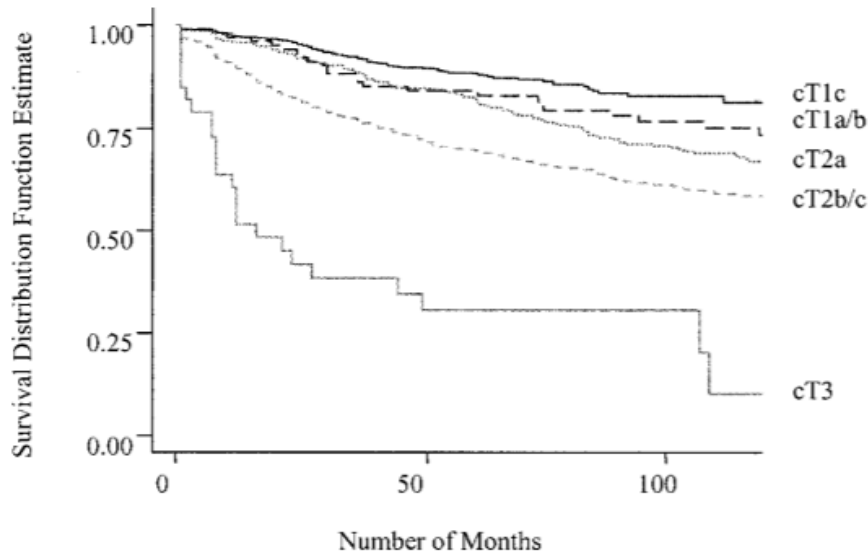


FIG. 2. Probability of nonprogression survival following RRP stratified by clinical stage ($p < 0.0001$).

Taulukko 6. Taudin etenemisen riski PSA-pitoisuuden suhteen radikaaliprostatektomian jälkeen. [24, "Fig. 1"]

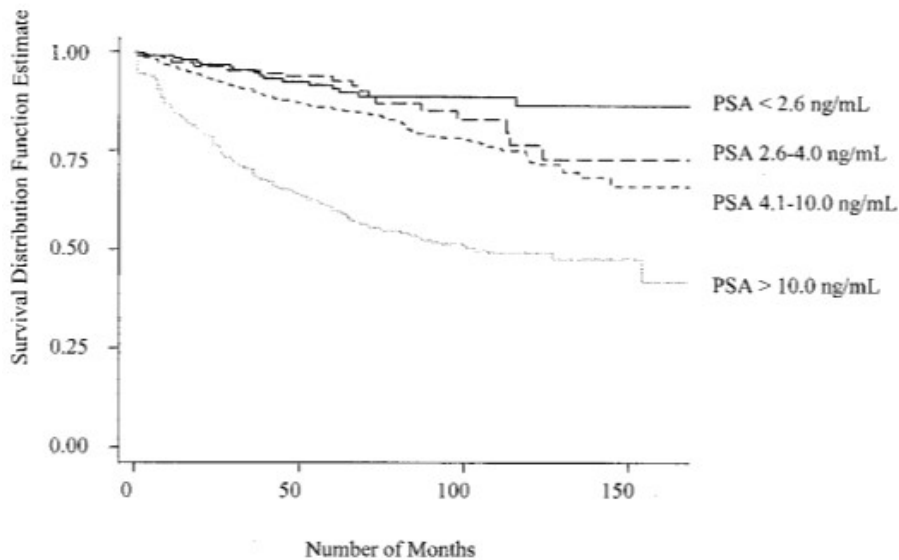


FIG. 1. Probability of nonprogression survival following RRP stratified by preoperative serum PSA ($p < 0.0001$).

Taulukko 7. Yleisesti käytetty EAU riskiluokitus kombinoi tärkeimmät eturauhassyövän etenemisen riskiin vaikuttavat tekijät. [3, "Table 4.3"]

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

1.8 ETURAUHASSYÖVÄN HOITOVAIHTOEHDOT

1.8.1 Hoidon valinta

Eturauhassyövän hoidosta päätetään syövän riskiarvion perusteella. Potilaan ikä, peruskunto, perussairaudet, oletettavissa oleva elinikä ja potilaan omat toivomukset otetaan kuitenkin huomioon sopivaa hoitomuotoa päätettäessä.

Aktiivista seuranta suositellaan, kun kyseessä on pienen etenemisriskin syöpä: T1-T2 ja Gleason ≤ 6, PSA <10ug/l, ja biopsiassa otetuista 10-12 koepalasta vain 1-2:ssa koepalassa todetaan syöpää. [1] Yleisiä kriteereitä aktiiviselle seurannalle ei ole. Kriteerit päätetään paikkakohtaisesti. Edellämainitut kriteerit ovat yleisimmin kriteerit aktiiviselle seurannalle ja Suomessa käytössä olevat kriteerit.

Kohtalaisen riskin ryhmälle: T2b, Gleason 7 (3 + 4) tai PSA 10-20ug suositellaan radikaalileikkausta tai ulkoista sädehoitoa, johon lisätään 4-6kk hormonihoito. Myös suuriannoksinen sädehoito harkinnan mukaan hormonihoitoon yhdistettynä on mahdollinen. [1]

Suuren riskin paikallisissa syövyissä (Eurooppalaisten kriteerien mukaan PSA > 20 ng/ml tai Gleason pisteet yli 7 tai pT luokitus ≥ cT2c. [3] Suomalaisien kriteerien mukaan suuren riskin

ryhmään kuuluu myös Gleason 4+3), suositellaan leikkaus- tai sädehoitoa tai näiden yhdistelmää. Sädehoitoon yhdistetään 2-3v pituinen kastratiohoito. [1]
Mikäli syövän etenemisen riski katsotaan pieneksi tai aktiivisen hoidon haitat liian suuriksi esimerkiksi iän tai perussairausten takia, voidaan parhaaksi hoitomuodoksi katsoa passiiviseuranta eli ”watchful waiting”. Tällöin oireita voidaan helpottaa mm. hormonihoidolla. Hormonihoito aloitetaan vasta, kun eturauhassyöpä aiheuttaa oireita.

Edennyttä eturauhassyöpää hoidetaan potilaskohtaisesti. Standardihoito levinneessä syövässä on kastratiohoito. Paikallishoidon merkityksestä levinneen syövän hoidossa kiistellään. Joidenkin tutkimusten mukaan primaarituumorin paikallishoidosta voisi olla hyötyä vain muutaman etäpesäkkeen lähettäneessä, ns. oligometastaattisessa taudissa. [26]. Primaarituumorin hoitovaihtoehtoja ovat radikaalileikkaus; sekä ulkoinen tai sisäinen korkea-annoksinen sädehoito. Edellä mainittuja hoitovaihtoehtoja käytetään usein yhdistelminä. Laajasti etäpesäkkeisessä taudissa voidaan hoitoon liittää jo alkuvaiheessa solunsalpaaja [27] tai abirateroni [28]

1.8.2 Aktiiviseuranta

Aktiiviseuranta on ensisijainen hoitomuoto pienen riskin potilailla, eli potilailla, joilla Gleason pisteet ≤ 6 , PSA alle 10 ug/l ja Gradus alle T3N0M0. Aktiiviseurannassa otetaan edellä mainittujen tekijöiden lisäksi huomioon koepaloista löytyneen syövän määrä ja PSA:n kahdentumisaika. Mikäli syöpää löytyy yli kahdesta neulanäytteestä tai PSA:n kahdentumisajan on alle 3 vuotta, siirrytään välittömästi radikaalihoitoon. [1]

Pienen riskin eturauhassyövällä on ilmankin hoitoa erinomainen ennuste. Aktiiviseurannalla pyritään välttämään tarpeettomia radikaalitoimenpiteitä, joihin liittyy merkittäviä haittavaikutuksia.

Hoitopäätös perustuu biopsiasta tehtyyn diagnoosiin. Ultraääniohjattua näytettä ei varmuudella saada otettua huonoimman Gleason-luokituksen kohdalta, joten siihen liittyy aina hieman epävarmuutta. Epävarmuuden minimoimiseksi Suomessa aktiiviseurannan alkuvaiheissa suoritetaan prostatan MRI kuvaus, jolla poissuljetaan aggressiivisemmat pesäkkeet. Tarvittaessa prostatabiopsiat voidaan myös kohdentaa MRI kuvauksen perusteella.

Aktiiviseurannassa PSA-tasoa seurataan vähintään kahdesti vuodessa, TPR-tutkimus tehdään vähintään kerran vuodessa. Uusintabiopsioiden suhteen protokollat vaihtelevat paljon, useimmissa protokollissa on mukana uusintabiopsia vuoden kuluttua diagnoosista,

muuten uusintabiopsioita otetaan vain, jos kliinisesti herää epäily taudin progressiosta: käytännössä tämä tarkoittaa PSA-pitoisuuden nousua. Aktiivista seuranta voidaan jatkaa, kunnes tauti osoittaa etenemisen merkkejä: PSA seurannassa kahdentumisnopeus laskee alle kahden vuoden tai uusintabiopsiassa Gleason pisteet kohoavat [1]. Joissain protokollissa seurataan lisäksi PSA tiheyttä.

Aktiiviseurannassa 10-vuoden prostatasyöpäspesifinen kuolleisuus on n. 0-4%. Aktiiviseen hoitoon siirtyy n. 33% (12-41%) 5 vuoden sisällä. 10 vuoden sisällä aktiivihoidon siirtyy n. 55 % (40-59%). [29] PROTECT-trialissa aktiiviseurannan 10 vuoden prostatasyöpäspesifinen kuolleisuus oli 1.2 %, 56 % potilaista päätyi 10 vuoden seurannassa radikaalihoitoon. [30] Tuloksia tulkitessa tulee kuitenkin huomioida, että osa seurantaan satunnaistetuista potilaista ei täytä nykyisiä aktiiviseurantaan soveltumisen kriteereitä.

1.8.3 Leikkaushoito

Leikkaushoidossa eturauhanen ja rakkularauhaset poistetaan kirurgisesti. Tavoitteena on kuratiivinen hoitotulos. Leikkausstrategia määritellään potilaskohtaisesti tavoitteena saada paras hoitotulos ja minimoida haittavaikutukset. Haittavaikutuksia pyritään välttämään mm. säästämällä erektiokyvyn kannalta tärkeät kavernoottiset hermot. Keskivaikeissa tai vaikeissa taudeissa tehdään yleensä myös lymfadenektomia, jossa Obturator- ja Iliaca Interna-alueen imusolmukkeet poistetaan leikkauksen yhteydessä. Lymfadenektomiasta päätetään riskinomogrammin perusteella tehdyn riskiarvion perusteella.

Adjuvanttihoitona annettavaa sädehoitoa voidaan antaa, mikäli postoperatiivisessa PAD-lausunnon todetaan korkean riskin tauti, jos tautia ei saada riittävässä määrin poistettua; tai, jos yleisesti koetaan leviämistodennäköisyyden olevan korkea.

Leikkauksella hoidetun eturauhassyövän ennuste on erittäin hyvä. SPCG-4 tutkimuksessa tautikohtainen elossaolo-osuus oli 15 vuoden kohdalla 85,4 %, 10-vuoden tautispesifinen kuolleisuus 89,8 % [3], [31]. Uudemmissa tutkimuksissa kuten PIVOT-tutkimuksessa 19.5 vuoden tautikohtainen ennuste oli 92,6 %. [32]. 10 vuoden tautikohtainen ennuste PIVOT-tutkimuksessa oli 95,9 % (2). PROTECT-trialissa 10-vuoden tautikohtainen ennuste oli 99% [30]. On huomioitava, että SPCG-4 tutkimuksen potilaat rekrytoitiin aikakaudella ennen PSA testauksen laajaa käyttöönottoa, kun taas PIVOT ja PROTECT tutkimuksien rekrytointi tapahtui PSA testauksen ollessa laajalti käytössä. Tämän heijastuu suurempana varhaisvaiheen syöpien osuutena uudemmissa tutkimuksissa.

Erektiokyky kärsii merkittävästi leikkauksesta mutta palautuu osalla potilaista ajan myötä. Suoritetulla hermojäätymällä ja hermojäätymän tyypillä on merkittävä vaikutus erektiokyvyn palautumiseen. Bilateraalisen kavernoottisten hermojen säästön jälkeen erektiokykyisten miesten osuus on 3 kuukauden kohdalla 38%, 6 kuukauden kohdalla 54 %, 12 kuukauden kohdalla 73 % ja 18 kuukauden kohdalla 86 %. [33]

Myös virtsanpidätyskyky heikkenee usein leikkauksen seurauksena mutta palautuu ajan myötä: 3kk operaation jälkeen n. 2/3 potilaista käyttää ≤ 1 suojan päivässä [34]. 12 kk kohdalla n. 91 % potilaista käyttää ≤ 1 suojan päivässä. [35, 36]

1.8.4 Avoleikkaus vs laparoskooppinen leikkaus vs. robottivusteinen laparoskooppinen leikkaus.

Leikkaukset on perinteisesti suoritettu avoleikkauksina, nykyään prostatektomia tehdään lähes aina laparoskooppisesti: robottivusteisesti tai 3D-tekniikkaa hyödyntäen. Avoleikkauksista laparoskooppisiin leikkauksiin siirryttäessä hoitotulokset eivät aluksi olleet avoleikkauksen luokkaa. Myöhemmin, tekniikan kehittyessä, kokeneiden kirurgien hoitotulokset ovat olleet vastaavia leikkaustekniikasta riippumatta. Laparoskooppiset leikkaukset kyetään tekemään pienemmillä leikkaushaavoilla; pienemmät leikkaushaavat aiheuttavat vähemmän kudostuhoa, vuotoja, komplikaatioita ja vähemmän postoperatiivista kipua, minkä takia laparoskooppiset leikkaukset mahdollistavat nopeamman kotiutumisen. [37] 3D laparoskopiatekniikka on nyt Suomessa viimeisimpänä tekniikkana

Nykyään suuri osa laparoskooppisista leikkauksista tehdään robottivusteisesti. Robottikirurgiassa suoritetaan laparoskooppinen leikkaus robotin avustuksella: Kirurgien näkökulmasta robottivusteiset leikkaukset ovat parempia, sillä ne tarjoavat mm. paremman ergonomian ja lyhyemmän oppimisajan. Robotti vähentää myös käden värinän vaikutusta instrumenttiin, jolloin voidaan operoida tarkemmin. Robottikirurgian suurin haitta on korkea hinta: Robotit ovat kalliita ja robottikirurgia on keskittynyt suurempiin sairaaloihin. Keskittämisen myötä robottikirurgilla on usein enemmän kokemusta, sillä robottitoimenpiteet tyypillisesti keskitetään vain muutaman operatöörin tehtäväksi, kun taas aiemmin avoleikkauksia tekivät kaikki urologit. Keskittäminen suurempiin sairaaloihin mahdollistaa lisäksi paremmat olosuhteet puuttua komplikaatioihin ja paremmat resurssit vaativaan hoitoon, tarvittaessa jopa tehohoitoon.

Avokirurgian ja laparoskooppisten prostatan poistoleikkausten välillä on tehty vain vähän laadukasta tutkimusta. Tutkimukset ovat usein kohorttitutkimuksia; satunnaistettuja ja

kontrolloituja tutkimuksia on vähän. Seo HJ et al, 2016 tehdyssä Etelä-Korealaisessa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä leikkaukskomplikaatioiden määrä oli robottikirurgisissa leikkauksissa pienempi ja tulokset virstainkontinenssin ja erektiokyvyn kannalta olivat parempia avoleikkaukseen verrattuna [37]. Haglind E et al, 2015 tekemässä ruotsalaisessa prospektiivisessä, kontrolloidussa, satunnaistamattomassa tutkimuksessa huomattiin robottivasteisen leikkauksen tulosten erektiokyvyn kannalta 12 kuukauden seurannassa olevan hieman parempia avoleikkaukseen verrattuna [38]. Lancetissa julkaistussa Yaxley JW et al, 2016 satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa päähoitotuloksia vertaillessa ei RRP:n ja RALP:n välillä löydy 3 kuukauden seurannassa merkittävää eroa [39].

Lee SH et al, 2017 tehdyssä Etelä-Korealaisessa laparoskooppista ja robottivasteista laparoskooppista prostatektomiaa verranneessa meta-analyysissä robottivasteisessa leikkauksessa oli merkittävästi vähemmän komplikaatioita, funktionaaliset tulokset olivat merkittävästi parempia ja biokemiallisen uusiutumisen riski oli merkittävästi pienempi robottivasteisessa leikkauksessa. [40] Heidän siteeraamassaan kahdessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa perioperatiivisissa ja päähoitotuloksissa ei huomattu merkittävää eroa [41]. Erektiokyvyn kannalta robottivasteinen leikkaus oli kuitenkin merkittävästi parempi. [41], [42]

1.8.5 Sädehoito

Paikallisissa eturauhassyövissä kuratiivinen hoitotulos voidaan saavuttaa myös sädehoidolla. Sädehoitoa voidaan käyttää myös paikallisesti levinneet eturauhassyövän hoidossa. Sädehoito keskitetään eturauhaseen ja siemenrakkuloiden tyvien alueelle. Paikallisesti edenneessä syövässä sädehoito kohdistetaan lisäksi imusolmukkeisiin. Vähittäisannos suomessa on 72-74 Gy:tä. Sädehoitoon lisätään kohtalaisen ja suuren riskin potilailla esiliitännäishoitona LHRH-analogi tai antiandrogeeni. Edellä mainitut liitännäishoidot parantavat ennustetta erityisesti kohtalaisen riskin potilailla. Uutena sädehoidon muotona on brakyterapia, jossa prostataan implantoidaan radioaktiivisia jyväsiä. [1] Uudessa korkea-annoksisessa brakyterapiassa prostataan implantoidaan toimenpiteen lopussa poistettava radioaktiivinen kappale.

Sädehoitoon liittyvät haittavaikutukset voidaan jakaa kahteen eri tyyppiin, nopeasti kehittyviin ja myöhäishaittavaikutuksiin. Haittavaikutukset esiintyvät sädetetyillä alueilla ja ovat prostatasyöpään liittyvässä sädehoidossa tyypillisesti virtsaamiseen ja ulostamiseen liittyviä. Noin puolelle potilaista kehittyä hoidon aikana tai nopeasti hoidon jälkeen esiintyviä haittavaikutuksia. Näitä ovat virtsaamiseen liittyvä kipu, polte, virtsauspakko ja

tiheävirtsaisuus. Peräsuolen oireet ovat vastaavia. Peräsuolen oireissa esiintyy lisäksi peräsuolen tihkuvuotoa ja ulosteen pidätyskyvyttömyyttä. Nopeasti kehittyneet haittavaikutukset väistyvät yleensä 2-3 kuukaudessa hoidon päätyttyä. [1]

Myöhäisinä haittavaikutuksina potilailla voi esiintyä tiheävirtsaisuutta, virtsaamispakkoa ja yö-virtsaisuutta. Potilailla voi myös esiintyä hidastunutta virtsankulkua ja harvinaisemmin jopa virtsaumpea. Myöhäiset haittavaikutukset ilmenevät 3 vuoden kuluessa sädehoidosta ja saattavat jäädä pysyviksi. Tärkeä myöhäinen haittavaikutus on kohonnut sädetetyille alueelle paikantuvan sekundäärisyövän riski. [1, 2] Erektiovaikeuksia esiintyy 5 vuoden kuluessa noin puolella siihen ennen hoitoa kyenneistä. [1]

Sädehoidetun eturauhassyövän ennuste on erittäin hyvä ja se on verrattavissa leikkaushoidon tuloksiin. [30] Sädehoitoa prostatektomiaan verranneissa meta-analyseissä prostatektomian hoitotulokset ovat olleet parempia. Nämä kuitenkin ovat satunnaistamattomia tutkimuksia. [43], [44]

1.8.6 Kastratiohoito I. androgeenideprivaatio

Kastratiohoito tarkoittaa testosteronitason laskemista alle 1,73 nmol/l. Tämä voidaan saavuttaa kirurgisesti orkiektomialla; tai lääkkeellisesti LHRH agonisteilla tai antagonisteilla. Kastratiohoito parantaa hoitotuloksia sädehoidon jälkeen ja hidastaa taudin etenemistä jopa metastaattisessa syövässä. Radikaaliprostatektomiaa edeltävä androgeenideprivaatio ei paranna merkittävästi hoitotuloksia. [1]

Vaikka kastraatiohoidon teho eturauhassyövän hoidossa on hyvä, pitkäaikaisessa hoidossa sille kehitty resistenssi. Tällöin eturauhassyöpä etenee matalasta testosteronitasosta huolimatta. [3] Prostatasyöpä määritellään kastraatioresistentiksi, kun seerumin testosteroni on alle 1,73 nmol/l ja seurannassa PSA nousee kolmessa peräkkäisessä mittauksessa, joista kahdessa PSA-nousu tulee olla yli 50 % matalimmasta hoidon jälkeisestä PSA-tasosta; Tai, mikäli radiologisissa tutkimuksissa todetaan ≥ 2 uutta leesiota luissa tai pehmytkudoksissa. [3] Jos syöpä etenee kastraatiohoidosta huolimatta, ei tautia kyetä enää parantamaan. Levinneen taudin ennustetta voidaan parantaa sytostaateilla, androgeenisynteesin estäjillä ja androgeenisignaloinnin inhibiittoreilla. Kastratioresistentissä metastaattisessa prostatasyövässä voidaan elinaikaa pidentää ensilinjan sytostaattihoidolla 2-4 kuukautta. Toisen linjan sytostaattihoidolla voidaan elinikää pidentää 2-5 kuukautta. [3]

1.8.7 Passiiviseuranta, watchful waiting

Watchful waiting on palliatiivinen hoitomuoto eturauhassyövälle. Kyseisessä lähestymistavassa ei pyritä kuratiiviseen hoitotulokseen. Tavoitteena on lääkityksestä ja taudista aiheutuvien oireiden minimointi. Tautia seurataan ja oireiden ilmentyessä aloitetaan hormonihoito. Watchful waiting:iä käytetään pääosin potilailla, joilla elinajanodote on alle 10 vuotta. Watchful waitingiä voidaan käyttää myös potilailla, joilla perussairauksien takia hoitojen haittavaikutuksien ajatellaan olevan kohtuuttoman suuria. [1]

1.9 SEURANTA ETURAUHASSYÖVÄN HOIDON JÄLKEEN

Hoidon jälkeisessä seurannassa päätavoitteena on löytää taudin mahdollinen relapsi. Tämä tapahtuu PSA-pitoisuuksien postoperatiivisella seurannalla. Radikaalileikkauksen jälkeen PSA-pitoisuuden pitäisi pysyä mittaamattomissa. Pitoisuuden nouseminen ≥ 0.2 ng/ml katsotaan biokemialliseksi uusiutumiseksi. [1] Noin puolella PSA ei jatka suurenemista 0.2 ng/ml jälkeen. [10] Sädehoidon jälkeisessä seurannassa PSA:n kohoaminen vähintään 2 ng/ml:ssa alimmasta sädehoidon jälkeen mitatusta arvosta katsotaan taudin uusiutumiseksi. [1]

Radikaalihoidettuja potilaita seurataan aluksi tiheämmin, myöhemmin harvemmin.

Suomessa polikliinisiä seurantakäyntejä järjestetään 3 kuukauden kohdalla sekä 12 kuukauden kohdalla. PSA-pitoisuuden lisäksi seurannassa arvioidaan radikaalihoidosta koituneita haittavaikutuksia. PSA-mittauksia jatketaan erikoislääkärin käyntien jälkeen 6kk välein 3 vuotta. 3 vuoden jälkeen käyntejä järjestetään vuoden välein. PSA-seurannassa voidaan hyödyntää myös etäseurantaa. Myöhemmät PSA-mittaukset voidaan järjestää myös perusterveydenhuollon kautta.

Yli viidennekselle prostatektomia-potilaista PSA nousee uudestaan mitattavalle tasolle [40], [22]. Biokemiallisen uusiutumisen jälkeen taudin etenemisriski arvioidaan potilaskohtaisesti. Kuinka nopeasti leikkauksen jälkeen PSA nousi mitattavalle tasolle? Kuinka aggressiivinen syöpä oli kyseessä? Kuinka nopeasti PSA nousee? Ensisijaisena hoitovaihtoehtona on salvage-sädehoito, joka annetaan tilanteesta riippuen joko poistetun eturauhasen prostatapesän alueelle tai laajemmin myös lantion imusolmukkeisiin. Biokemiallisessa relapsissa annettu salvage-sädehoito saattaa myös olla kuratiivinen. [1] Mikäli leikkauksesta on kulunut jo pitkä aika ja PSA nousee hitaasti, voidaan harkitusta kuitenkin jatkaa seurantaa jopa ilman salvage-sädehoitoa. Sädehoidon on huomattu olevan tehokkainta PSA:n ollessa vielä alle 0.5ug/l [45, 46]. Potilaista, joilla PSA nousee uudelleen mitattavalle tasolle, noin neljännekselle kehittyi metastaaseja 10 vuoden kuluessa [1].

2. ROBOTIAVUSTEISET LAPAROSKOOPPISET RADIKAALIPROSTATEKTOMIAT TAMPEREEN YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA VUOSINA 2008-2015

2.1 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksessa verrataan TAYS:ssa vuoden 2015 loppuun mennessä suoritettujen RALP-leikkausten hoitotuloksia Suomessa ja muualla maailmalla dokumentoituihin, vertailukelpoisiin tuloksiin.

2.2 TUTKIMUSAINEISTO

Tutkimusaineistona on Tampereen yliopiston sairaalan urologian klinikassa kerätty potilaskohortti, jonka seurantatiedot on täydennetty potilaskertomuksista vuoden 2015 loppuun asti. Rekisterin ensimmäiset potilaat ovat vuoden 2008 lopusta.

2.3 TIEDONKERÄYS JA PÄÄTETAPAHTUMIEN ARVIOINTI

Tiedonkeräys on tapahtunut leikkauksen yhteydessä täytetystä esitietolomakkeesta, joka määrittää pre-operatiivista tilannetta. Leikkaustiedot sekä postoperatiiviset tiedot on kerätty Miranda-potilastietojärjestelmästä. Rekisteriä ovat täyttäneet useat eri henkilöt. Syventävän opinnäytetyön tekijä on täydentänyt tiedot vuosilta 2014-2015 ja seuranta-tiedot 2016 loppuun.

Kontinenssi on rajattu kolmeen ryhmään: Kontinentti: ei virtsankarkailusuojaa käytössä; varmuussuoja; vaippa. Erektiokyky on myös rajattu kolmeen ryhmään: Ei erektiota, ”osittainen”, normaali erektiokyky.

Kyseiset määrittelyt ovat osoittautuneet tiedonkeräyksessä haastaviksi. Useilla potilailla ei ole mainintaa sairaskertomuksessa heidän käyttämiensä siteiden tai vaippojen lukumäärästä. Myös käytetty sidetyyppi jäi muutamaan otteeseen tulkinnan varaan. Erektiokyvyn arvioimisessa oli vastaavia ongelmia. Erektio on määritelty ”ei erektiota” mikäli erektiota ei ole tai mikäli se aikaansaadaan vain käyttämällä pistettäviä lääkkeitä. Erektio on ”osittainen” mikäli erektioita on mutta yhdyntään riittävää erektiolujuutta ei saada sildenafililla tai muillakaan PDE5-estäjillä aikaiseksi. Erektiokykyiseksi määritellään, kun yhdyntä onnistuu ilman PDE5-estäjiä tai niiden avulla.

Potilaista on lisäksi kerätty Mirandasta löytyvät 3:n ja 12:sta kuukauden kontrollikäyntien tiedot. Osa potilaista siirtyi tänä aikana kuitenkin etä-seurantaan tai seurantaan toiselle

paikkakunnalle. Tällöin PSA-tietoja ja/tai erektio- ja kontinenssi-tietoja ei rekisteristä ollut välttämättä saatavilla.

2.4 TILASTOLLINEN ANALYYSI

Tiedot on kerätty Excel-ohjelmistoon. Tulosten analyysi on tapahtunut SPSS-ohjelmistolla; kategoristen muuttujien eroja testattiin Kiin neliö menetelmällä, jatkuvien muuttujien eroja testattiin Manni-Whitneyn non-parametrisella testillä. Potilaista muodostettiin kaksi erillistä taulukkoa: yksi kaikille potilaille; toinen, johon otettu ainoastaan potilaat, joilla kysymykseen liittyneet tiedot ovat olleet saatavilla. Puuttuvat tiedot ovat sattumanvaraisia, eikä merkittävää systemaattista harhaa oleteta näin syntyvän puuttuvien tietojen perusteella.

2.5 TULOKSET

Tulosten tarkasteluun on otettu mukaan vain potilaat, joista haluttu tieto on saatavilla. Prosenttiosuudet ovat suhteutettuina kyseisten potilaiden kokonaismäärään, ”ei tietoa” osuus on laskettu kokonaispotilasmäärästä (1558 potilasta).

Tutkimusväestön taustaominaisuudet

Yhteensä aineistossa oli 1558 prostatektomialla hoidettua eturauhassyöpäpotilasta. Mediaani-ikä leikkaushetkellä oli 63,3 vuotta (IQR 57,7-66,9), mediaani leikkausta edeltävä PSA oli 6,9 ng/ml (IQR 5,2-9,5), mediaani eturauhasen paino 33,9 g (IQR 26-45).

Eturauhassyövän ominaisuudet

Kliininen T-luokitus jakautui seuraavasti: T1: 71,3 %; T2: 23,2 %; T3: 5,56 %. Tämä tieto puuttui 354 potilaalta (22,7 %)

Post-operatiivinen patologinen T-luokitus jakautui: T1: 0,07 %, T2: 58,1 %, T3: 41,8 %, T4 0,07 %. Tiedot puuttuivat 186 potilaalta (11,9 %).

Syövän Gleason-luokituksen jakauma diagnostisessa eturauhasbiopsiassa oli: Gleason 5 tai alle: 1,1 %, Gleason 6: 44,9 %, Gleason 7: 41,6 %, Gleason 8-10: 12,3 %, ja sarkomatoidi 0,07 %. Tieto puuttui: 98 potilaalta (6,29 %)

Postoperatiivisessa PAD:ssa Gleason pisteet jakautuivat: seuraavasti: Gleason 5: (0,93 %); Gleason 6: 25,1 %; Gleason 7 (3+4): 50,9 %; Gleason 7 (4+3): 11,4 %; Gleason 8-10: 11,6 % ja 1 sarkomatoidi (0,07 %), ei tietoa 154 (10,0 %). Imusolmukkeisiin levinneitä tauteja todettiin 38 kappaletta (2,44 %)

Leikkaustiedot

Leikkausajan keston mediaani oli 2:51 tuntia (IQR 2:23-3:26). Keskimääräinen verenhukka oli 180 ml, mediaani verenhukka oli 100 ml (IQR 50-200ml). Mediaani post-operatiivinen sairaalapäivien määrä oli 1 (IQR 1-2). Mediaaniaika katetripoistoon: 8 päivää (IQR 7-9). Kotiutustieto puuttui 152 (9,77 %) potilaalta. Ottaen huomioon vain potilaat, joilta tiedot löytyivät (n=1403) 69,3 % potilaista kotiutui ensimmäisenä post-operatiivisena päivänä. Potilaista, joilta tiedot löytyivät 981 (92,5 %), poistettiin katetri ensimmäisen kahden viikon sisällä. 576 (37,0 %) potilaalla katetri poistettiin muualla tietämättä tarkkaa päivää tai tiedot puuttuivat.

Hermojen bilateraalin täydellinen säästö suoritettiin 317 (23,7 %) potilaalla, unilateraalinen täydellinen säästö 367 (27,4 %) potilaalla, osittainen 458 (34,2 %). Hermojen säästöä ei suoritettu 197 (14,7 %) potilaalla.

Lymfadenektomia suoritettiin 288 potilaalla (18,5 %). Lymfadenektomian jälkeen positiivisia imusolmukkeita todettiin 36:lla potilaalla (12,5 % kaikista lymfadenektomioista). Aineistosta löytyi lisäksi 2 potilasta, joilla N1 status ilmennyt ennen prostatektomiaa. Todennäköisesti preoperatiivisen kuvantamisen perusteella.

Erektio ja virtsanpidätyskyky

Ennen leikkausta virtsanpidätyskyky jakautui seuraavasti: kontinentti: 1306 (95,9 %), varmuussuoja: 48 (3,5 %), vaippa 8 (0,59 %), ei tietoa: 196 (12,6 %).

Leikkauksen jälkeen inkontinenssin määrä lisääntyi selkeästi lähtötilanteeseen verrattuna. Kontinentteja oli 3 kk kohdalla vain n. puolet: Kontinentti: 549 (56,7 %), varmuussuoja: 196 (20,2 %), vaippa: 224 (23,1 %), ei tietoa: 589 (37,8 %). 12kk:n kohdalla virtsanpidätyskyvyssä todettiin palautumista. 12 kk leikkauksesta kontinentteja oli noin ¼ potilaista: Kontinentti 594 (75,7 %), varmuussuoja: 110 (14,0 %), vaippa: 81 (10,3 %), ei tietoa: 773 (49,6 %)

Ennen leikkausta erektiokyky oli suurella osalla heikentynyt jo valmiiksi: normaali erektiokyky 693 (54,1 %), heikentynyt: 505 (39,5 %), ei erektiota 82 (6,41 %), ei tietoa 278 (17,8 %).

Leikkaus huononsi erektiokykyä huomattavasti, 3kk:n kohdalla täysin impotenttien osuus oli noussut ¾:n; erektiokyky oli normaali: 75 potilaalla (8,04 %), osittainen 132 potilaalla (14,1 %) ja impotenttien määrä oli 726 (77,8 %). Potilaita, joilta tiedot puuttuivat, oli 625 (40,1 %). Erektiokyvyssä huomattiin myös palautumista: 12 kuukautta leikkauksen jälkeen erektiokyky

oli palautunut normaaliksi n. 1:llä potilaalla neljästä: normaali: 189 (25,2 %), osittainen 109 (14,5 %), ei erektiota: 45 (60,3 %), ei tietoa: 807 (51,8 %)

Potilailla, joilla erektiokyky oli normaali ennen leikkausta ja joille suoritettiin täydellinen hermojen säästö, 25 % (33 potilasta) säilytti normaalin erektiokyvyn 3 kk kohdalla leikkauksesta. Osuus nousi 66,7 %:iin (66 potilasta) 12 kk kohdalla leikkauksesta. Potilaista, joilla erektiokyky oli preoperatiivisesti normaali ja joille suoritettiin toispuoleinen täydellinen hermojen säästö, erektio oli 12 kuukauden kuluttua normaali 38,7 %:lla potilaista (n=46). Potilaista, joilla erektiokyky oli preoperatiivisesti normaali ja joille suoritettiin osittainen hermojen säästö, erektio oli 24 %:lla (n=26) normaali 12 kuukautta leikkauksesta.

Onkologiset hoitotulokset

Eturauhassyövän suhteen positiivinen leikkausmarginaali todettiin 506:lta potilaalta (36,1 %). Mediaanipituus positiiviselle leikkausmarginaalille oli 3mm (1-6mm). Tieto puuttui 155:llä potilaalla (1,0 %). Pienen riskin taudeissa (pT1 tai pT2) positiivinen leikkausmarginaali todettiin 203 potilaalla (24,9 %). PT3+ taudeissa positiivisten marginaalien osuus oli 51,5 % (302 potilasta)

Biokemiallinen relapsi

PSA nousi mitattaviin pitoisuuksiin 3 kuukautta leikkauksen jälkeen 48:lla (6,46 %) potilaalla, 12 kk leikkauksesta PSA nousi lisäksi 31:llä (3,95 %) potilaalla mitattaviin pitoisuuksiin. Yli 12 kk leikkauksesta tapahtuneita PSA nousuja oli 12 kappaletta. Adjuvantti-sädehoito toteutettiin yhteensä 54:llä (3,47 %) potilaalla, salvage-hoito 51:llä (3,27 %) potilaalla.

Komplikaatiot

Clavien-Dindo 4 komplikaatioita todettiin 1 kappale (0,06 %), Clavien 3 komplikaatioita oli 46 kappaletta (3,0 %), Clavien 2 komplikaatioita todettiin 62 kappaletta (4,0 %). Clavien 1 komplikaatioita todettiin vain 127 kappaletta (8,2 %:lla potilaista). Ei komplikaatioita aineistossamme oli 543 (45,9 %). Luvut viittaavat siihen, että aineistossa Clavien-Dindo-komplikaatioiden kirjaaminen oli puutteellista. Erityisesti iso osa lievemmistä komplikaatioista on todennäköisesti jäänyt kirjaamatta. Tulosten tarkastelussa puuttuvat tiedot (50 %) on laskettu mukaan prosenttiosuuksia laskettaessa.

2.6 DISKUSSIO

Tietojen systemaattinen keräys ja tulosten vertailu muualla Suomessa ja maailmassa saatuihin tuloksiin on tärkeää. Mikäli tuloksissa on nähtävillä merkittäviä eroja, on mahdollista kiinnittää huomiota paikallisiin hoitoprosesseihin ja tarvittaessa muuttaa niitä. Vertailua kuitenkin hankaloittaa potilasväestön eroavuudet, hoitotuloksiin mahdollisesti vaikuttaneet perussairaudet, sekä erilaiset hoitostandardit ja tilastointimenetelmät. Aineiston ominaispiirteitä muualla julkaistuihin töihin nähden oli suuri T3-tason tuumoreiden osuus. Puuttuvia tietoja oli tilastoinnissa runsaasti. Vertailun helpottamiseksi tulokset laskettiin niiden potilaiden osalta, joista tiedot olivat saatavissa.

Tutkimuksessa 25,2 % potilaista säilytti yhdyntään riittävän erektion 12 kuukautta leikkauksesta. Luku on hyvin vertailukelpoinen maailmalla julkaistuihin tuloksiin nähden. Suomessa aikaisemmin tehdyssä Riikonen J et al, 2016 tutkimuksessa 20,4 % potilaista säilytti erektion 12 kuukauden kohdalla. [47] Ruotsissa 2015 tehty tutkimus raportoi 30 % potilaista olevan erektiokykyisiä 12 kuukauden kohdalla [38]. PROTECT trial raportoi 15 % [48], yhteispohjoismaisessa SPCG4 trialissa 20 % [49]. Yhdysvaltalaisessa Sanda MG et al, 2008 julkaistussa 1201 potilaan kohortissa vastaava osuus oli 25 %. Erotuksena meidän tutkimusaineistoomme tässä yhdysvaltalaisessa kohortissa oli ainoastaan pT1 ja pT2 tauteja, joten hermojen säästö oli todennäköisesti useammin mahdollista heidän aineistossaan. [50] Tästä huolimatta erektiokykyisten osuus 12 kk leikkauksen jälkeen oli meidän tutkimuksessamme yhtäläinen. Lukujen vertailtavuuteen vaikuttavat monet tekijät, kuten normaalin erektiokyvyn määrittämisen erot tutkimusten välillä, erilaiset mittaamistavat, väestön erektiokykyisyys ennen leikkausta sekä erektiohermojen säästön toteutuminen leikkauksen aikana.

Puuttuneiden tietojen osalta omassa aineistossa valikoitumisharhaa on saattanut syntyä, mikäli virtsanpidätyskykyä ja erektiokykyä on mahdollisesti arvioitu tarkemmin potilailla, joilla on näiden palautumisessa ollut ongelmaa. Toisaalta taas, mikäli toisessa näistä on ollut huomattava ongelma, on se voinut viedä huomiota toisen kirjaamiselta ja määrittämiseltä. Lisäksi potilaan aiempi erektiokyky ja erektion merkitys elämässä on voinut vaikuttaa raportointiaktiivisuuteen.

Kun aineistosta erotellaan potilaat, joiden erektiokyky on ollut normaali preoperatiivisesti ja joille suoritettiin täydellinen hermojen säästö, erektion säilymistä kuvaavat luvut ovat suurempia. Potilailla, joille erektio oli preoperatiivisesti normaali ja, joille suoritettiin täydellinen hermojen säästö, 25 % (n=33) säilytti normaalin erektion 3 kk kohdalla ja 66,7

%:lle potilaista (n=66) erektio oli palautunut 12 kk kohdalla. Menon M et al, 2007 Vattikuti instituutin tekemässä amerikkalaisessa 2652 potilaan kohorttitutkimuksessa 70 % preoperatiivisesti erektiokykyisistä potilaista, joille oli tehty bilateraalinen hermojen säästö RALP-leikkauksen yhteydessä, kykeni yhdyntään 12 kk kohdalla. [51] Tuloksemme ovat siis myös tältä osin vastaavia, mutta huomioitavaa on kuitenkin pieni potilasaineisto ja puuttuneiden tietojen takia mahdollisesti syntynyt valikoitumisharha.

Leikkauksen jälkeen 12 kuukauden kohdalla potilaista 75,4 % oli kontinentteja, varmuussuojaa käytti 14 %. Muissa tutkimuksissa kontinentteja potilaita 12 kuukauden kohdalla postoperatiivisesti oli PROTECT trialissa 74 % [48]; Yhdysvaltalaisessa 1201 potilaan aineistossa 76 % ei käyttänyt mitään suojaa 12 kuukauden kohdalla [50]. Vattikuti instituutin tutkimuksessa 84 % potilaista oli täysin kontinentteja 12 kuukauden kohdalla ja 8 % käytti suojaa n. kerran viikossa [51]. SPCG-4 tutkimuksessa täysin kontinenttien määrä oli 29 %, mutta tämä saattaa johtua määritelmän erosta: 51 %:lla karkailua esiintyi harvemmin kuin kerran viikossa, mikä muissa tutkimuksissa on saatettu lukea täysin kontinentiksi. [49]

Aineistossamme vuosina 2008-2015 leikatuilla syövän suhteen positiivinen leikkausmarginaali todettiin kokonaisuudessaan 36,1%:lla potilaista. PT1/T2 taudissa osuus oli 24,9 %. Aineistossamme pT3+ tauteja oli 42,5 %. PT3+ taudeissa positiivisten marginaalien osuus oli 51,5 %. Koko Suomesta kerätystä aineistosta (2008-2012 ajalta) positiivinen marginaali löytyi 31,8 %:lla (yleinen) ja 21,8%:lla (pT1/T2) potilaista, kyseisessä tutkimuksessa pT3+ tauteja oli 31,3 %. [47] Ruotsissa 2015 tehty tutkimus raportoi 22,3 % positiivisia marginaaleja, kyseisessä julkaisussa pT3 tauteja oli 28 % [38]. Badani KK et al, 2007 julkaistussa amerikkalaisessa 2766 potilaan tutkimuksessa positiivisia marginaaleja löytyi pT2 taudeista 13 % ja pT3 tuumoreissa 35 % [52]. Tholomier C et al, 2014 kanadalaisessa 722 RALP-leikatun potilaan kohorttitutkimuksessa 18 %:lla leikatuista pT2 potilaista ja 46 %:lla leikatuista pT3 potilaista todettiin positiivinen leikkausmarginaali [53]. Ficarra V et al, 2009 italialaisessa meta-analyysissä positiivinen marginaali robottiaivusteisessa prostatektomiassa vaihteli välillä 9,6 % - 26 % [54]. Coelho RF et al, 2010 julkaisemassa meta-analyysissä RALP leikatuilta pT2 potilailta positiivinen marginaali jäi keskimäärin 9,6 %:lle potilaista [55]. Lightfoot AJ et al, 2005 julkaisemassa amerikkalaisessa 2478 pT3 RALP-leikatun potilaan kohorttitutkimuksessa keskimäärin positiivinen marginaali jäi postoperatiivisesti 47 %. Tutkimuksen tekijät olivat lisäksi huomanneet positiivisen marginaalin osuuden pienenevän huomattavasti ajan myötä. Tutkimuksen alkuvaiheessa vuonna 2005 70,6 %:lle jäi positiivinen leikkausmarginaali ja loppuvaiheessa 2011 positiivisia marginaaleja jäi 32,3 % (p=0,002). Tämä osoittaa hyvin taitojen kehittymisen merkityksen leikkaustuloksissa. [56]

Tulokset osoittavat RALP-toimenpiteen hoitotulosten olevan vertailukelpoisia muualta maailmasta julkaistuihin tuloksiin nähden. TAYS:ssa positiivisten leikkausmarginaalien osuus kokonaisuudessaan (36,1 %) on maailmalla saatuihin tuloksiin verrattuna hieman korkea. Kokonaisuutta kohottaa suurempi pT3 tuumorien osuus (41,8 %). Positiivisen leikkausmarginaalin jääminen pT1/pT2 taudeissa oli aineistossamme kuitenkin myös hieman korkea (24,9 %) muihin tutkimuksiin verrattuna. PT3 tuumoreissa positiivisten marginaalien osuus on verrannollinen muualta julkaistuihin lukuihin. Postoperatiivista erektion säilymistä sekä virtsanpidätyskykyä kuvaavat luvut ovat aineistossamme hyvinkin vastaavia muualla saatuihin tuloksiin. Huomioitavaa on kuitenkin puuttuvat tiedot, jotka altistavat valikoitumiselle.

2.7 JOHTOPÄÄTÖKSET

Hoidon tulosten seuranta on tärkeää hoidon laadun varmistamiseksi. Hoitotuloksissa ei ole nähtävissä suurta muutosta Suomessa aikaisemmin saatuihin tuloksiin ja hoitotulokset ovat verrannollisia Suomessa ja muualla maailmalla saatuihin tuloksiin. Olemme oppimiskäyrän tasanvaiheessa. Vertailua haittaa tietojen puuttumisen yleisyys, mikä on saattanut johtaa valikoitumiseen.

Aineistossamme leikattuja pT3+ tauteja on huomattavasti enemmän kuin muualla maailmassa julkaistuissa potilassarjoissa. Siirytäänkö Tampereella Suomea ja muuta maailmaa myöhemmin leikkaushoitoon? Ovatko käytännöt Tampereella leikkaushoitoon siirtymisen suhteen ovat muuttuneet? Patologin taso ja kokemus on myös voinut vaikuttaa diagnosoitujen pT3+ tautien määrään. Positiivisten marginaalien määrä kokonaisuudessaan ja pT2 taudeissa oli lisäksi hieman suurempi muualla maailmassa saatuihin tuloksiin. Pitempiaikainen potilastutkimus voisi olla aiheellinen, tulevatko myöhemmät onkologiset hoitotulokset olemaan näiden tietojen nojalla Tampereella huonompia?

3.0 TAULUKOT

Taulukko 8. Preoperatiiviset tiedot

	Kaikki potilaat	Vain potilaat joista tieto olemassa
Potilaiden lkm	1558	
Mediaani ikä (IQR)	63 (59-67)	63,25 (58,73-66,85)
mediaani PSA (IQR) ng/ml	6,9 (5,2-9,5)	6,9 (5,2-9,5)
mediaani eturauhasen koko/paino (IQR)	33,9 (26-45)	33,9 (26-45)
kliininen T-luokka, n (%)		
T1	859 (55.1%)	71,3 %
T2	279 (17.9%)	23,2 %
T3	67 (4.3%)	5,56 %
Ei tietoa	353 (22.7%)	
Biopsia Gleason-luokka, n (%)		
0-5	16 (1,0 %)	1,10 %
6	655 (42,0 %)	44,9 %
7	608 (39,0 %)	41,6 %
8-10	180 (11,6 %)	12,3 %
sarkomatoidi	1 (0,064 %)	0,0685 %
Ei tietoa	98 (6,29 %)	0
Preoperatiivinen kontinenssi, n (%)		
kontinentti, ei suojaa	1306 (83,8 %)	95,9 %
varmuussuoja	48 (3,1 %)	3,5 %
vaippa	8 (0,51 %)	0,587 %
Ei tietoa	196 (12,6 %)	0
Preoperatiivinen erektiokyky		
Normaali	693 (44,5 %)	54,1 %
Heikentynyt	505 (32,4 %)	39,5 %
Ei erektiota	82 (5,3 %)	6,41 %
Ei tietoa	278 (17,8 %)	0

Taulukko 9. Perioperatiiviset tiedot

Profylaktinen antikoagulaatio	Kaikki potilaat	Vain potilaat joista tieto olemassa
leikkausaika; mediaani (interkvartaaliväli)	2:49 (2:21-3:24:30)	2:51 (2:23-3:26)
Imusolmukkeiden poisto; n (%)	288 (18,5 %)	
Hermojen säästö; n (%)		
1 + 1	317 (20,3 %)	24,0 %
1	113 (7,25 %)	8,44 %
1+0.5	184 (11,8 %)	13,7 %
0.5 + 0.5/0.5 + 0/1 + 0	529 (34,0 %)	39,5 %
0	196 (12,6 %)	14,6 %
Ei tietoa	219 (14,1 %)	0
verenhukka; mediaani (interkvartaaliväli), keskiarvo	100 ml (50-200 ml)	100 ml (50-200 ml), 180 ml
post-operatiivinen sairaalapäivien määrä; mediaani (IKV)	1 (1-2)	1 (1-2)
Aika katetrin poistoon; mediaani (IKV)	8 (7-9)	8 (7-9)
PSA noussut 3kk	48 (3,1 %)	48 (6,46 %) 815 puuttuu
PSA noussut 12kk*	31 (2,1%)	31 (3,95 %) 725 puuttuu
PSA relapsi yli 12 kk kuluttua	12 (0.8%)	
Sädehoito leikkauksen jälkeen:		
Adjuvantti	54 (3,3 %)	
Salvage	51 (3,1 %)	

* Uudet tapaukset, joilla PSA ei ollut mitattavissa vielä 3 kk kohdalla

Taulukko 10. Postoperatiivinen patologin tutkimus.

pT-luokka	Kaikki potilaat	Vain potilaat joista tieto olemassa
1	1 (0,06 %)	0,07 %
2	815 (52,3 %)	58,1 %
3	586 (37,6 %)	41,8 %
4	1 (0,06 %)	0,07 %
ei tietoa	155 (10,0 %)	0
pN-status		
N1	38 (2,44 %)	N-statuksessa oletettu puuttuvien tietojen = 0
Positiivinen leikkausmarginaali		
1	506 (32,5 %)	36,1 %
0	897 (57,6 %)	63,9 %
ei tietoa	155 (1,0 %)	0
Positiivinen leikkausmarginaali pT2 tai pT1 taudissa; n (%)		203 (24,9%)
Positiivinen leikkausmarginaali pT3+ taudissa		302 (51,5 %)
Mediaani (IKV) marginaaliposiitivisuuden pituus	3mm (1-6mm)	3mm (1,5-6mm) mikäli tieto löytyi
Gleason pisteet		
5	13 (0,834 %)	0,930 %
6	353 (22,7 %)	25,1 %
7	874 (56,1 %)	62,2 %
3+4	714 (45,8 %)	50,9 %
4+3	160 (10,3 %)	11,4 %
8-10	163 (10,4 %)	11,6 %
Sarkomatoidi	1 (0,06 %)	0,0712 %
Ei tietoa	154 (10,0 %)	0

Taulukko 11. Post-operatiiviset komplikaatiot ja funktionaaliset tulokset

Post-operatiivinen komplikaatio-, Clavien-Dindo-luokitus	Kaikki potilaat	Vain potilaat joista tieto olemassa
Ei komplikaatiota	543 (45,9 %)	
1	127 (8,2 %)	
2	62 (4,0 %)	
3	46 (3,0 %)	
4	1 (0,06 %)	
ei tietoa	779 (50 %)	
Erektiokyky; n(%)		
3 kk		
ei erektiota	726 (46,6 %)	77,8 %
osittainen	132 (8,47 %)	14,1 %
normaali	75 (4,81 %)	8,04 %
ei tietoa	625 (40,1 %)	0
12 kk		
ei erektiota	453 (29,1 %)	60,3 %
osittainen	109 (7,00 %)	14,5 %
normaali	189 (12,1 %)	25,2 %
ei tietoa	807 (51,8 %)	0
Virtsanpidätyskyky; n(%)		
3kk		
Kontinentti	549 (35,2 %)	56,7 %
Varmuussuoja	196 (12,6 %)	20,2 %
Vaippa	224 (14,4 %)	23,1 %
Ei Tietoa	589 (37,8 %)	0
12kk		
Kontinentti	594 (38,1 %)	75,7 %
Varmuussuoja	110 (7,06 %)	14,0 %
Vaippa	81 (5,20 %)	10,3 %
Ei Tietoa	773 (49,6 %)	0

Taulukko 12. Kaikki potilaat, joille suoritettiin täydellinen hermojen säästö (n=317):

	Preop	3 kk	12 kk
Ei erektiota	3 (1,0 %)	125 (60,0 %)	55 (35,0 %)
Osittainen	94 (32,0 %)	47 (22,5 %)	21 (13,4 %)
Normaali	197 (67,0 %)	37 (17,7 %)	81 (50,6 %)
Ei tietoa	23 (7,2 %)	108 (34,1 %)	160 (50,5 %)

Taulukko 13. Potilaat, joilla erektiokyky oli preoperatiivisesti normaali ja, joille suoritettiin täydellinen hermojen säästö:

	3 kk	12 kk
ei erektiota	68 (51 %)	25 (25 %)
Osittainen	31 (23,5 %)	8 (8 %)
Normaali	33 (25 %)	66 (66,7 %)
Ei tietoa	65 (33,0 %)	98 (49,7%)

Taulukko 14. Potilaat, joilla erektiokyky oli normaali ja joille suoritettiin toispuoleinen täydellinen hermojen säästö:

	3 kk	12 kk
ei erektiota	89 (64,1 %)	50 (42,0 %)
osittainen	29 (20,6 %)	23 (19,3 %)
normaali	23 (16,3 %)	46 (38,7 %)
Ei tietoa	80 (36,2 %)	102 (46,1 %)

Taulukko 15. Potilaat, joilla erektiokyky oli normaali ja joille suoritettiin osittainen hermojen säästö:

	3 kk	12 kk
ei erektiota	106 (78,5 %)	61 (56,5)
osittainen	22 (16,3 %)	21 (19,4 %)
normaali	7 (5,2 %)	26 (24 %)
Ei tietoa	61 (31,1 %)	88 (44,9 %)

4.0 VIITTEET

- [1] 2.7.5.2014 julkaistu "eturauhassyöpä" käypä hoito -hoitosuositus, luettavissa osoitteessa: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi11060> (siteerattu 25.4.2019)
- [2] Suomen syöpärekisteri. Syöpä 2016 -raportti. Luettavissa: https://syoparekisteri.fi/assets/files/2019/02/vuosiraportti_2016.pdf
- [3] N. Mottet et al. European association of urology, eturauhassyövän hoito-ohjeet, luettavissa osoitteessa: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (siteerattu 25.4.2019)
- [4] Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Dec;23(12):2936-42. PubMed PMID: 25261967; NIHMSID: NIHMS632542; PubMed Central PMCID: PMC4257871.
- [5] Golabek T, Bukowczan J, Chłosta P, Powroźnik J, Dobruch J, et al. Obesity and prostate cancer incidence and mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Urol Int.* 2014;92(1):7-14. PubMed PMID: 23942223.
- [6] Murtola TJ, Peltomaa AI, Talala K, Määttänen L, Taari K, et al. Statin Use and Prostate Cancer Survival in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2017 Apr;3(2-3):212-220. PubMed PMID: 28753762.
- [7] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):215-24. PubMed PMID: 12824459.
- [8] Swanson GP, Hubbard JK. A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 Dec;11(4):431-40. PubMed PMID: 23820065.
- [9] Wein, Alan J., et al. *Campbell-Walsh Urology.* Elsevier, 2016.
- [10] Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol.* 2001 Apr;165(4):1146-51. PubMed PMID: 11257657.
- [11] Pierce BL. Why are diabetics at reduced risk for prostate cancer? A review of the epidemiologic evidence. *Urol Oncol.* 2012 Sep;30(5):735-43. PubMed PMID: 23021557.
- [12] Bonn SE, Sjölander A, Tillander A, Wiklund F, Grönberg H, et al. Body mass index in relation to serum prostate-specific antigen levels and prostate cancer risk. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1;139(1):50-7. PubMed PMID: 26914149.
- [13] Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urol Oncol.* 2014 Nov;32(8):1116-25. PubMed PMID: 24974369.
- [14] Iremashvili V, Kava BR, Manoharan M, Parekh DJ, Punnen S. Is It Time to Revisit the Role of Prostate-specific Antigen Kinetics in Active Surveillance for Prostate Cancer?. *Urology.* 2016 Sep;95:139-44. PubMed PMID: 27130265.
- [15] Mikropoulos C, Selkirk CGH, Saya S, Bancroft E, Vertosick E, et al. Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. *Br J Cancer.* 2018 Jan;118(2):266-276. PubMed PMID: 29301143; PubMed Central PMCID: PMC5785754.
- [16] Söleårmos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem.* 2005 Aug;51(8):1342-51. PubMed PMID: 15961552.
- [17] Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):1019-24. PubMed PMID: 22336380; NIHMSID: NIHMS737756; PubMed Central PMCID: PMC4659370.
- [18] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52. PubMed PMID: 26492179.
- [19] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753-60. PubMed PMID: 23464824; NIHMSID: NIHMS563173; PubMed Central PMCID: PMC3978145.
- [20] Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, Epstein JI, Han M, et al. A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011 May;185(5):1691-7. PubMed PMID: 21419448; NIHMSID: NIHMS403828; PubMed Central PMCID: PMC4390058.

- [21] Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 1993 Jun 1;71(11):3582-93. PubMed PMID: 7683970.
- [22] Tourinho-Barbosa R, Srougi V, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Rembeye G, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? *Int Braz J Urol*. 2018 Jan-Feb;44(1):14-21. PubMed PMID: 29039897; PubMed Central PMCID: PMC5815528.
- [23] Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):303-13. PubMed PMID: 23932439.
- [24] Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):910-4. PubMed PMID: 15310996.
- [25] Stenman, U.-H., Abrahamsson, P.-A., Aus, G., Lilja, H., Bangma, C., Hamdy, F. C., ... Ekman, P. (2005). Prognostic value of serum markers for prostate cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 39(sup216), 64–81. doi:10.1080/03008880510030941
- [26] Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366. PubMed PMID: 30355464; PubMed Central PMCID: PMC6269599.
- [27] James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, 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. PubMed PMID: 26719232; PubMed Central PMCID: PMC4800035.
- [28] James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338-351. PubMed PMID: 28578639; NIHMSID: EMS73080; PubMed Central PMCID: PMC5533216.
- [29] Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014 Jun;109(8):830-5. PubMed PMID: 24610744.
- [30] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. PubMed PMID: 27626136.
- [31] Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):781-9. PubMed PMID: 12226148.
- [32] Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Cullin D, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132-142. PubMed PMID: 28700844.
- [33] Parsons JK, Marschke P, Maples P, Walsh PC. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2004 Nov;64(5):987-90. PubMed PMID: 15533491.
- [34] Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2009 Oct;104(7):991-5. PubMed PMID: 19426191.
- [35] Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):405-17. PubMed PMID: 22749852.
- [36] Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology*. 2000 Jan;55(1):58-61. PubMed PMID: 10654895.
- [37] Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH, et al. Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J*. 2016 Sep;57(5):1165-77. PubMed PMID: 27401648; PubMed Central PMCID: PMC4960383.
- [38] Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):216-25. PubMed PMID: 25770484.
- [39] Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016 Sep 10;388(10049):1057-1066. PubMed PMID: 27474375.
- [40] Lee SH, Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, et al. Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol*. 2017 May;58(3):152-163. PubMed PMID: 28480340; PubMed Central PMCID: PMC5419109.

- [41] Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, Manfredi M, Mele F, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):606-14. PubMed PMID: 22840353.
- [42] Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, et al. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2011 May;8(5):1503-12. PubMed PMID: 21324093.
- [43] Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, et al. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Aug;12(4):215-24. PubMed PMID: 24589471.
- [44] Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):21-30. PubMed PMID: 26700655.
- [45] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2035-41. PubMed PMID: 17513807; NIHMSID: NIHMS53629; PubMed Central PMCID: PMC2670394.
- [46] Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Brachert M, Lohm G, et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat?. *Radiother Oncol*. 2012 May;103(2):239-43. PubMed PMID: 22119375.
- [47] Riikonen J, Kaipia A, Petas A, Horte A, Koskimäki J, et al. Initiation of robot-assisted radical prostatectomies in Finland: Impact on centralization and quality of care. *Scand J Urol*. 2016 Jun;50(3):149-54. PubMed PMID: 26881411.
- [48] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1425-1437. PubMed PMID: 27626365; NIHMSID: EMS70307; PubMed Central PMCID: PMC5134995.
- [49] Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):790-6. PubMed PMID: 12226149.
- [50] Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1250-61. PubMed PMID: 18354103.
- [51] Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, et al. Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol*. 2007 Mar;51(3):648-57; discussion 657-8. PubMed PMID: 17097214.
- [52] Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer*. 2007 Nov 1;110(9):1951-8. PubMed PMID: 17893904.
- [53] Tholomier C, Bienz M, Hueber PA, Trinh QD, Hakim AE, et al. Oncological and functional outcomes of 722 robot-assisted radical prostatectomy (RARP) cases: The largest Canadian 5-year experience. *Can Urol Assoc J*. 2014 May;8(5-6):195-201. PubMed PMID: 25024790; PubMed Central PMCID: PMC4081250.
- [54] Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009 May;55(5):1037-63. PubMed PMID: 19185977.
- [55] Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol*. 2010 Dec;24(12):2003-15. PubMed PMID: 20942686; PubMed Central PMCID: PMC3122926.
- [56] Lightfoot AJ, Su YK, Sehgal SS, Lee Z, Greaves GH, et al. Positive Surgical Margin Trends in Patients with Pathologic T3 Prostate Cancer Treated with Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol*. 2015 Jun;29(6):634-9. PubMed PMID: 25506629.