

Naomi Mäki-Soini

**VIRTSARAKKOSYÖPÄÄ SAIRASTAVIEN
KYSTEKTOMIAPOTILAIDEN
LIITÄNNÄISHOIDOT JA ENNUSTE TAYS
UROLOGIAN KLINIKASSA 2005-2017**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävä opinnäytetyö
Maaliskuu 2022

TIIVISTELMÄ

Naomi Mäki-Soini: Virtsarakkosityöpää sairastavien kystektomiapotilaiden liittämissä hoidot ja ennuste Tays urologian klinikassa 2005–2017

Syventävä opinnäytetyö

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Maaliskuu 2022

Tutkimuksessa tarkastellaan Tays:n (Tampereen yliopistollinen sairaala) urologian klinikassa vuosina 2005–2017 kystektomialla hoidettujen virtsarakon syöpää sairastavien potilaiden hoito- ja leikkaustietoja sekä hoitotuloksia. Tavoitteena on verrata näitä tietoja kansainväliseen kirjallisuuteen.

Tutkimusasetelma on retrospektiivinen ja aineisto käsittää 297 potilasta, joiden tiedot kerättiin potilastietokannasta ja kirjattiin anonyymeina Turun yliopiston ylläpitämään kansalliseen kystektomiarekisteriin. Aineisto käsittää kaikki Tays:ssa leikatut kystektomiat vuosilta 2005–2017. Potilaista merkittiin perustiedot, kystektomiaa edeltävät hoidot ja kystektomian liittämissä hoidot. Tutkimuksessa kirjattiin tietokantaan kystektomian teknisiä tietoja sekä sen jälkeisiä komplikaatioita ja potilaiden pitkäaikaisennustetta koskevat tiedot.

Potilaiden mediaani-ikä oli leikkauspäivänä 71 vuotta ja 43 % heistä oli joskus tupakoinut. Neoadjuvanttihoitoja sai 10 % potilaista, joista 29 %:lla saavutettiin pT0-tasoinen vaste ja 50 %:lla jonkin asteinen hoitovaste. Muissa tutkimuksissa täyden vasteen on saanut 26–40 % potilaista ja alle pT2-tasoinen vasteen 35–67 % potilaista. Virtsadiversioksi tehtiin suurimmalle osalle (88 %) Brickerin valuva virtsa-avanne kuten kansainvälisestäikin on tapana. Postoperatiivisen komplikaation sai 54 % potilaista, kun muualla vastaava luku on vaihdellut 30–64 %:n välillä. Kuolemaan johtaneen komplikaation 90 päivän kuluessa leikkauksesta sai 5,1 % potilaista, mikä on matalampi kuin eräässä 35000 potilaan aineistossa, jossa vastaava luku oli 5,7–8,0 %.

Tays:ssa kystektomialla hoidettujen virtsarakon syöpää sairastavien potilaiden hoitomuodot ja -tulokset vuosina 2005–2017 vastaavat siis hyvin kansainvälistä tasoa. Postoperatiivisen kuolleisuuden suhteen tulokset ovat jopa hieman parempia.

Avainsanat: kystektomia, neoadjuvantti, komplikaatiot, kuolleisuus

Tämän opinnäytetyön alkuperäisyys on tarkistettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	1
1.1	Epidemiologia ja etiologia.....	1
1.2	Diagnostiikka ja luokitus.....	1
1.3	Ei-invasiivisen rakkosyövän hoito.....	3
1.4	Invasiivisen rakkosyövän hoito	4
1.4.1	Radikaalin kystektomian tekniikka.....	4
1.4.2	Virtsadiversiot	6
1.4.3	Komplikaatiot ja kuolleisuus	7
1.5	Liitännäishoidot.....	8
1.5.1	Neoadjuvanttihoito	8
1.5.2	Adjuvanttihoito.....	8
1.5.3	Sädehoito	9
2	TAVOITE.....	10
3	AINEISTO JA MENETELMÄT	10
3.1	Tutkimusväestö.....	10
3.2	Tietojen keruu.....	10
4	TULOKSET	12
4.1	Potilaiden taustatiedot.....	12
4.2	Virtsarakon höyläys (TURB).....	13
4.3	Virtsarakon huuhteluhoidot	14
4.4	Neoadjuvanttihoito	15
4.5	Kystektomian tiedot.....	16
4.6	Kystektomian kudokset.....	17
4.7	Adjuvanttihoito.....	19
4.8	Komplikaatiotiedot 90 vrk sisällä kystektomiasta.....	20
4.9	Seurantatiedot	22
5	POHDINTA.....	23
	LÄHTEET.....	26

1 JOHDANTO

1.1 EPIDEMIOLOGIA JA ETIOLOGIA

Virtsarakkosityöpä on Suomessa miesten kolmanneksi yleisin syöpämuoto. Ilmaantuvuus miehillä on n. 15,2 / 100 000 ja naisilla 2,7 / 100 000. Näistä n. 80 % on ei-invasiivisia lihakseen tunkeutumattomia tautimuotoja. (1) Näin ollen vuosittain Suomessa ilmaantuu yli 150 tapausta korkean riskin invasiivisia virtsarakkosityöpiä, jotka vaativat radikaalia hoitoa. Maailmanlaajuisesti virtsarakkosityövän kuolleisuus on miehillä 3,2 ja naisilla 0,9 per 100 000 henkilövuotta. Vaikka virtsarakkosityövän ilmaantuvuus on miehillä korkeampi, naisilla on suurempi kuolleisuus tähän syöpään. Syiksi on esitetty diagnoosin viivästymistä naisilla ja eroja hormonitasoissa. (2)

Virtsarakkosityövän ilmaantuvuuteen vaikuttavat monet riskitekijät, joista merkittävimpiä ovat aktiivinen ja passiivinen tupakointi. 50–65 % miesten ja 20–30 % naisten syöpätapauksista katsotaan aiheutuvan tupakoinnista. Virtsarakkosityövän ilmaantuvuus riippuu suoraan tupakoitujen askivuosien määrästä. Lisäksi virtsarakkosityövän riski alkaa laskea heti tupakoinnin lopettamisen jälkeen, mikä tekee tupakoinnin vastaisesta työstä merkittävää virtsarakkosityövän ilmaantuvuuden vähentämisessä. Toiseksi tärkein riskitekijä on työssä altistuminen kemikaaleille, kuten väriaineille, kumille, tekstiileille ja muille karsinogeneille. Virtsarakon seudun altistuminen sädehoidolle kasvattaa myös syöpäriskiä etenkin nuorilla potilailla. Jotkin diabeteslääkkeet ja krooninen virtsatietulehdus saattavat edesauttaa virtsarakkosityövän muodostumista, ja perinnöllisyydellä on todennäköisesti vaikutusta, mutta ei merkittävässä määrin. (2)

1.2 DIAGNOSTIIKKA JA LUOKITUS

Makroskooppinen hematuria on yleisin virtsarakkosityövän ensioire ja aloittaa usein jatkoselvittelyt. Muita oireita voivat olla kipu, tihentynyt virtsaamistarve ja virtsapakko-oire. Jatkotutkimuksena tehdään virtsan irtosolututkimus, joka ei kuitenkaan ole riittävä poissulkemaan rakkosityöpää, vaan potilaille on tehtävä virtsarakon tähytys eli kystoskopia. Kystoskopiassa virtsarakon limakalvo tarkastetaan silmämääräisesti. Epäilyttävistä muutoksista otetaan tarvittaessa biopsia, joista tehtävä histologinen arvio johtaa diagnoosiin. Jos todetaan selkeä rakkotuumori, edetään suoraan virtsarakon kasvaimen höyläykseen (TURB) histologisen diagnoosin saamiseksi. TURB toimii ei-

invasiivisessa rakkosyövässä paitsi diagnoosin varmentavana myös hoitavana toimenpiteenä. Tarkoituksena on poistaa kaikki näkyvät leesiot rakosta. Jos taas epäillään invasiivista rakkosyöpää, höyläyksen tavoitteena on diagnoosin ja syövän invaasion syvyyden arvioiminen hoitosuunnitelmaa varten. Tällöin on tärkeää, että höyläys yltää lihaskerrokseen asti.

T - Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue:
T3a	microscopically
T3b	macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Regional Lymph Nodes	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in a common iliac lymph node(s)
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastasis

Taulukko 1: Virtsarakkosen TNM-luokitus (2)

Invaasion syvyyttä ja taudin levinneisyydestä kuvataan TNM-luokituksella (taulukko 1), joka huomioi primaarikasvaimen lisäksi imusolmukemetastaasien laajuuden ja muiden metastaasien ilmenemisen. Lisäksi kaikista kasvaimista arvioidaan aggressiivisuusluokitus eli gradus. Aiemmin käytössä oli WHO:n luokitus vuodelta 1973. Vuodesta 2004 lähtien on käytetty WHO:n uutta jakoa

low- ja high-grade kasvaimiin. Tämä aggressiivisuusluokitus ennustaa hyvin taudin etenemistä, mutta ei uusiutumista. (2)

1.3 EI-INVASIIVISEN RAKKOSYÖVÄN HOITO

Paikallisen virtsarakkosyövän ensisijainen hoito on kasvaimen höyläys ja poisto virtsaputken kautta. Höyläyksen yhteydessä virtsarakko lisäksi huuhdellaan kertaalleen solunsalpaajilla, millä pyritään ehkäisemään taudin uusiutumista. Matalan riskin potilailla tämä riittää hoidoksi, mutta keski- ja korkean riskin potilailla uusiutumisen- ja etenemisriskiä lasketaan jatkamalla huuhteluhoitoja. Rakkohuuhteluissa, eli instillaatioissa käytetään solunsalpaajina epirubisiinia tai mitomysiini C:tä (MMC) tai immunoterapeuttista BCG:tä (Bacillus Calmette-Guerin). Huuhteluhoidot aloitetaan induktiosarjalla, jolloin potilaille annetaan viikoittainen BCG-huuhtelu kuuden viikon ajan. Tämän jälkeen hoito suositellaan toistettavan 3, 6 ja 12 kuukauden kohdalla kolmena viikoittaisena huuhteluna. Näin BCG-huuhteluhoito kestää kokonaisuudessaan vuoden, mutta korkean riskin tapauksissa hoitoa voidaan jatkaa kolmekin vuotta. Toisena vaihtoehtona BCG huuhteluille on maksimissaan vuoden kestävä huuhteluhoito epirubisiinilla tai MMC:llä. Epirubisiinille tai MMC:lle ei ole toistaiseksi määritelty optimaalisia annosvälejä. Hoitomuodon valinta on tehtävä jokaiselle yksilöllisesti ja hoidon vaste sekä haittavaikutukset tulee ottaa huomioon. Euroopan urologiyhdistyksen hoitosuosituksen mukaan hoidon porrastus menee siten, että matalan progressioriskin potilaille riittää yksittäinen instillaatio, keskitason progressioriskissä oleville suositellaan vuoden kestoisia BCG- tai sytostaatti-instillaatio-hoitoja ja korkean riskin potilaille suosituksena on 1–3 vuoden BCG-hoidot. Erittäin korkeassa progressioriskissä oleville potilaille harkitaan suoraan radikaalia kystektomiaa. (2)

BCG-huuhtelut voivat aiheuttaa paikallisina haittavaikutuksina kystiittioireita, hematuriaa ja prostatiittia. Systeemisiä haittoja voivat olla muun muassa huonovointisuus, kuume, artriitti, allerginen reaktio ja sepsis. Pahimmillaan BCG hoito voi aiheuttaa yleistyneen tuberkuloosi-infektion. Lievien haittavaikutusten ilmaantuessa tehdään virtsaviljely, voidaan antaa oireen mukaista hoitoa ja lykätä seuraavaa instillaatiota. Jos oireet kuitenkin jatkuvat sinnikkäästi tai ovat vakavia, tulee BCG-hoito lopettaa. Tuberkuloosi-infektio hoidetaan tarvittaessa antibiooteilla. (2)

1.4 INVASOIVAN RAKKOSYÖVÄN HOITO

Lihakseen levinneen virtsarakkosyövän standardihoitona on radikaali virtsarakon poistoleikkaus, johon kuuluu myös lantion imusolmukkeiden, prostatan, kohdun, munasarjojen ja toisinaan virtsaputken poisto. Ei-invasiivista rakkosyöpää sairastaville radikaalia kystektomiaa tulisi harkita tapauksissa, joissa syöpä ei reagoi huuhteluhoidoille, kasvain uusiutuu tai aggressiivisuusluokitus on korkea, sekä laajoille papillaarisille tautimuodoille, joihin aiemmin mainitut hoidot ovat riittämättömiä. Säästävää kystektomiaa voidaan ajatella lievemmissä tapauksissa tai palliatiivisessa merkityksessä potilaan oireita lievittämään. Oleellista on radikaalin kystektomian toteuttaminen riittävän nopeasti diagnoosin jälkeen. Yli kolmen kuukauden viive leikkaushoidossa lisää virtsarakkosyövän etenemisriskiä ja kuolleisuutta. (2) Leikkaushoidolle ei ole asetettu yläikärajaa, mutta potilaan kunto on usein hoitoa rajoittava tekijä. Potilaan yleistilan pitäisi olla vähintään kohtalainen, minkä vuoksi ikääntyminen ja perussairaudet voivat tehdä kystektomian mahdottomaksi. Esimerkiksi Hyksissä 80-vuotiaiden osuus kystektomiapotilaista oli 5 %, vaikka virtsarakkosyövän ilmaantuvuus on suurimmillaan yli 75-vuotiailla. (1, 3)

1.4.1 Radikaalin kystektomian tekniikka

Miehillä standardissa radikaalissa kystektomiassa poistetaan virtsarakko, eturauhanen, rakkularauhaset, distaaliset virtsanjohtimet ja alueen imusolmukkeet. On kehitetty myös erilaisia tekniikoita seksuaalisten toimintojen säilyttämiseksi. Kystektomiassa voidaan säästää prostata, prostatan kapseli, rakkularauhaset, vas deferens ja kavernoottiset hermot sisältävä neurovaskulaarinen kimppu tai osa näistä. Tutkimusten mukaan miehet, jotka olivat potentteja ennen leikkausta, hyötyivät merkittävästi seksuaaliset toiminnot säilyttävästä tekniikasta verrattuna tavanomaiseen kystektomiaan. Seksuaaliset toiminnot säästävät leikkaukset näyttäisivät takaavan onkologisesti yhtä hyvän lopputuloksen kuin standardileikkaus, mikäli potilaat valitaan huolella. Syövän on rajoituttava virtsarakkoon ja säästettävien alueiden täytyy olla puhtaat kasvainkudoksesta. Standardihoitona tätä tekniikkaa ei siis voida pitää, mutta tietyille potilaille sitä voidaan tarjota. (4)

Naisilla standardissa radikaalissa kystektomiassa poistetaan virtsarakko, koko virtsaputki, lähiosa vaginasta, kohtu, distaaliset virtsanjohtimet ja alueen imusolmukkeet. Seksuaaliset toiminnot säästävissä leikkaustekniikassa voidaan jättää vagina, kohtu ja munasarjat tai osa näistä. Hyötyinä voivat olla muun muassa hormonitasapainon säilyttäminen, virtsaretention ehkäisy, laskeumien välttäminen ja seksuaalisen funktion ja nautinnon säilyttäminen. Seksuaalitoiminnot säästävä kystektomia voisi olla kannattavaa myös iäkkäille ja hauraille leikkaushaavan ja -ajan lyhenemisen

myötä. Onkologisesti leikkaus näyttäisi olevan turvallinen, jos potilaat valitaan huolella siten, että kasvainkudosta ei ole säilytettävillä alueilla, eikä kasvain ole radiologisesti p3-T4-tason uroteelikarsinooma. (5, 6) Standardihoitona tätä ei voida naisillakaan pitää ja toistaiseksi näyttö leikkaustekniikan lisähyödyistä on heikompaa kuin miehillä.

Imusolmukkeiden poistaminen kystektomian yhteydessä antaa tietoa syövän levinneisyydestä ja on toisaalta jo itsessään hoitotoimenpide, kun kasvainkudosta poistuu elimistöstä. Imusolmukkeita poistetaan kaikilta potilailta, joiden leikkaushoito on tarkoitettu parantavaksi. Lymfadenektomian optimaalisesta laajuudesta ei ole toistaiseksi selvyttä. Siitä ollaan yksimielisiä, että imusolmukkeiden poistaminen parantaa potilaan ennustetta. Tavallisesti imusolmukkeet poistetaan iliaca-suonten ympäriltä sekä presakraali-alueelta ja obturator fossan alueelta. Dissektion kraniaalisena rajana on pidetty kohtaa, jossa virtsanjohtimet risteävät iliaca communis -valtimoiden yli. Näyttäisi siltä, että laajennettu lymfadenektomia, jossa edetään aortan bifurkaatioon ja iliaca circumflex -suonten alueelle asti, parantaisi potilaiden ennustetta entisestään. (7) Vielä ei voida kuitenkaan määrittää tarkkaa laajuutta, jolla imusolmukkeita tulisi poistaa parhaan lopputuloksen saamiseksi.

Kystektomian laajuuden lisäksi leikkaustekniseen pohdintaan liittyy valinta avoimen radikaalin kystektomian ja robottivusteisen laparoskopian välillä. Tutkimusnäyttö aiheesta on toistaiseksi heikkoa, mutta suuntaviivoja on jo saatu. Cochrane-katsauksessa, jossa tarkasteltiin viiden RCT:n tuloksia, todettiin, että taudin uusiutuminen, positiiviset leikkausmarginaalit ja Clavien 3–5 tason komplikaatiot olivat vastaavia robottivusteisessa ja perinteisessä kystektomiassa. Sen sijaan verensiirron tarve oli robottivusteisessa leikkauksessa pienempi. (8) Pasadena Consensus Panelin tulokset olivat vastaavia, mutta robottivusteisen tekniikan todettiin olevan kalliimpi.

Lopputuloksen kannalta vaikutti myös olevan merkittävämpää kirurgin kokemus kyseisistä leikkauksista kuin itse leikkaustyypistä. (9) Laparoskooppisen tekniikan leikkauksaika on pidempi, mutta toisaalta kipulääkkeiden käyttö ja leikkauksivuoto vähäisempiä sekä noin yhden päivän lyhyempi sairaalassaoloaika avoleikkaukseen verrattuna. (10) Kaiken kaikkiaan radikaalin kystektomian suorittamiselle avoleikkauksena tai robottivusteisena laparoskopiana on molemmille omat perustelunsa. Tutkimusnäyttö on toistaiseksi liian heikkoa, jotta näistä leikkaustekniikoista voitaisiin jompikumpi nostaa yli toisen. Euroopan urologiyhdistys suosittaa tällä hetkellä yhteiseen päätöksentekoon potilaan kanssa siten, että leikkaustekniikoiden hyvät ja huonot puolet esitellään. Tulokset osoittavat, että potilaan ennusteen kannalta kokenut kirurgi on tärkeämpää kuin tietty leikkaustekniikka. (2)

1.4.2 Virtsadiversiot

Kasvainkudoksen ja ympäröivien elinten poistamisen jälkeen on virtsa johdettava kulkemaan uutta väylää. Jotta diversio voidaan tehdä, potilaan on oltava riittävän hyväkuntoinen ja kykenevä oppimaan elämään virtsadiversion kanssa. Virtsadiversion voidaan tehdä jatkuvasti valuvana avanteena iholle tai varastoimiskykyiseksi suolirakoksi. Syövän uusiutuminen on virtsa-avanne- ja suolirakkopotilailla yhtä todennäköistä lukuun ottamatta sekundaarisia virtsaputken kasvaimia, joita vaikuttaisi olevan enemmän virtsa-avannepotilailla. (11) Toisaalta suolirakon tekemisen edellytyksenä on, että kasvain ei ole alun perin levinnyt virtsaputkeen, mikä voi vaikuttaa tähän tulokseen.

Virtsa-avanne voidaan tehdä yhdistämällä virtsanjohtimet suoraan iholle, jolloin avanteen nimi on ureterokutaneostomia. Toinen tapa on liittää virtsanjohtimet erikseen ohutsuolesta otettuun segmenttiin, jonka distaaliosa sitten kiinnitetään iholle avanteeksi (Brickerinvaluva virtsa-avanne). Ureterokutaneostomia on yksinkertaisempi tapa toimia ja siten leikkausaika, komplikaatiot ja sairaalassa vietetyt päivät ovat vähäisempiä kuin Brickerin rakon kanssa. (12) Toisaalta virtsanjohtimiin syntyy niiden pienemmän halkaisijan vuoksi helpommin arpikourumakuin ohutsuoliavanteeseen ja myös virtsatieinfektio on tavallisempi komplikaatio. (13) Aiemmin on käytetty myös kontinenttia katetroitavaa avannetta. Tässä menetelmässä avanteeseen on kehitetty virtauksenestomekanismi, jolloin avannepussia ei tarvittu. Suuren kivenmuodostustaipumuksen ja inkontinenssin vuoksi menetelmä ei enää juuri ole käytössä. (14)

Suolirakko tehdään usein ohutsuolen segmentistä ompelemalla se säiliöksi muodostamaan virtsarakon korvike, joka yhdistetään sitten virtsaputkeen (Studerin suolirakko). Kontraindikaationa toimenpiteelle on virtsaputkeen levinnyt syöpä, sillä tuolloin virtsaputki joudutaan poistamaan. Parhaimmillaan tämä menetelmä mahdollistaa potilaan virtsaamisen normaaliteitse ja pidätyskyky säilyy. Pitkäaikaisina haittoina voi ilmetä yöaikaista virtsainkontinenssia, uretero-intestinaalista stenoosia, metabolisia häiriöitä ja B12-vitamiinin puutosta. (15, 16)

Virtsadiversioneilla on siis omat hyötynsä ja haittansa, eikä tämän hetken tutkimustiedon perusteella voida suositella tiettyä leikkaustyyppiä yli muiden. Euroopan urologiyhdistyksen hoitosuosituksien suosittelee kertomaan potilaalle eri virtsadiversion mahdollisuuksista ja tekemään leikkaussuunnitelman yhdessä. Valikoiduille potilaille, joilla on esim. vain yksi munuainen, ureterokutaneostomia voi olla kevyimpänä toimenpiteenä hyvä vaihtoehto. Tällä hetkellä Studerin rakko ja Brickerin valuva virtsa-avanne ovat kuitenkin monissa paikoissa eniten käytettyjä kokemukseen perustuen. (2)

1.4.3 Komplikaatiot ja kuolleisuus

Lieventäviä välittömiä kystektomian jälkeisiä komplikaatioita voivat olla post-operatiivinen suolilama, pahoinvointi, oksentelu, virtsatieinfektio, inkontinenssi tai virtsaretentio, katetrin tukkeuma, saumavuoto tai anemia. Komplikaatioiden ilmaantuminen vaihtelee tehdyn virtsadiversion mukaan, mikä tekee ilmaantuvuuden arvioinnista haastavaa. (2)

Suolen toipumista voidaan edistää ja pyrkiä ehkäisemään komplikaatioina kehittyvää suolilamaa. Vaikka operaatiossa tulee suolen ärsytystä, suolen esivalmistelu ei ole välttämätöntä. Sen sijaan suolen toipumista voidaan nopeuttaa varhaisella mobilisaatiolla, ravitsemuksella suun kautta ja stimuloimalla suolta metoklopramidilla ja purukumilla. ERAS-protokollan (Early Recovery After Surgery) käyttämisen on todettu parantavan potilaiden emotionaalista ja fyysistä toipumista sekä vähentävän kuumetta, trombooseja ja haavan paranemisen ongelmia. (17) Oleellista ERAS-protokollassa on opioidien käytön vähentäminen postoperatiivisessa kivunhoidossa ja parasetamolien ja tulehduskipulääkkeiden käyttäminen sen sijaa, jolloin opioideille jää rooli läpilyöntikivun hoidossa. Toinen ERAS-protokollan osa on tromboosiprofylaksialääkityksen käyttö.

Mahdollisia vakavia komplikaatioita ovat muun muassa keuhkoembolia, pyelonefriitti, katetrin irtoaminen, anastomoosin tukkeuma, lantion alueen rakenteita painava lymfoseeeli, suolen sauman vuoto ja sepsis. (2)

Radikaalista kystektomiasta huolimatta aggressiivista rakkosyöpää sairastavien kuolleisuus virtsarakon syöpään on korkea. Leikkauksen jälkeinen kuolleisuus 30 päivän sisällä on tutkimuksissa vaihdellut 1,2–3,2 % välillä ja 90 päivän jälkeen 2,3–8,0 % välillä. (2)

Kystektomiatutkimuksessa 1054 potilaan elossaolo -osuus viiden vuoden jälkeen oli 66 % ja kymmenen vuoden jälkeen 43 %. Potilaille, joilla syöpä oli levinnyt imusolmukkeisiin, luvut olivat huonommat viiden vuoden elossaolo -osuuden ollessa 35 %. (18) Leikkaavan kirurgin leikkausmäärien huomattiin vaikuttavan virtsarakkosyöpäkuolleisuuteen leikkauksen jälkeen. Laajassa systemaattisessa katsauksessa oli mukana 40 tutkimusta ja yli 560 000 potilasta. Tuloksena oli, että sairaaloissa, joissa tehtiin enemmän kystektomioita, oli matalammat 30 ja 90 päivän kuolleisuusluvut. (19) Tämän pohjalta suosituksena onkin keskittää leikkaukset tiettyihin sairaaloihin siten, että sairaalassa suoritettaisiin vähintään 10 kystektomiaa vuodessa. Mielellään enemmänkin, jolloin komplikaatoriski laskee myös. (2)

1.5 LIITÄNNÄISHOIDOT

1.5.1 Neoadjuvanttihoitot

Kystektomiasta huolimatta invasiivisen rakkosyövän kuolleisuusluvut ovat korkeat. Tilanteen parantamiseksi potilaita voidaan hoitaa etukäteen kemoterapialla. Neoadjuvanttihoitojen käyttäminen siirtää potilaan leikkausta myöhemmäksi, mikä voi kuulostaa riskialttiilta. Tutkimusten mukaan neoadjuvanttihoitojen aiheuttamalla lykkäyksellä ei kuitenkaan ole ollut negatiivista vaikutusta potilaiden selviämiseen. (20) Päinvastoin, niiden on useissa RCT-tutkimuksissa todettu vähentävän kuolleisuusriskiä. Potilaiden viiden ja kymmenen vuoden eloonjäämisluvut ovat parantuneet 5–8 % ja NNT-luku (a number needed to treat) on ollut 12,5. (21) Toisessa analyysissä kuolleisuusriski laski 16 %, potilaiden 10-vuotisselviytyminen kasvoi 6 prosenttiyksikköä ja riski etäpesäkkeiden kehittymiselle pieneni. (22)

Kemoterapiana on käytetty erilaisia kombinaatioita mm. sisplatiini-gemsitabiini, karboplatiini-gemsitabiini ja MVAC, jossa on metotreksaattia, vinblastiinia, doksorubisiinia ja sisplatiinia. Toistaiseksi ainoastaan sisplatiinia sisältävistä kombinaatioista on osoitettu olevan merkittävää lääkinnällistä vaikutusta. (21, 23) Vahva näyttö vaikuttavimmasta solunsalpaajayhdistelmästä puuttuu vielä. Kun vertailtiin MVAC- ja gemsitabiini-sisplatiinihoitoa, MVAC-hoidolla saavutettiin hieman parempi kasvaimen pieneneminen, mutta toisaalta vaikeammat uupumus- ja suolistohaitat. (20)

Kemoterapian haittavaikutusten vuoksi potilasvalinta on tehtävä huolella. Solunsalpaajien käyttöä rajaakin potilaiden ikä, sillä virtsarakkosyövän ilmaantuvuus on suurinta yli 75-vuotiailla (1), joilla on jo paljon perussairauksia ja jotka voivat olla liian hauraita kestämään kovia neoadjuvanttihoitoja ennen suurta leikkausta. Solunsalpaajien kohdentaminen niistä hyötyville kaipaisi lisää työkaluja. Esimerkiksi primaarin ja sekundaarin invasiivisen virtsarakkosyövän kemoterapiatuloksissa vaikuttaisi olevan eroa, mutta tutkimusta tarvitaan lisää. (24)

Tulevaisuuden hoitomuoto voi olla neoadjuvantti hoito immuno-onkologisilla lääkkeillä. Kahdessa faasin II kokeessa on jo saavutettu 31–42 %:lla potilaista täysi patologinen remissio käyttämällä PD-1-salpaajia. (25, 26) Toistaiseksi immuno-onkologiset lääkkeet ovat olleet käytössä potilaille, joilla on metastasoitunut virtsarakkosyöpä, jota ei voida leikata.

1.5.2 Adjuvanttihoitot

Kystektomian jälkeiset liitännäissolunsalpaajat voisivat olla eräs hoitomuoto potilaille, joilla ei ole todettavissa olevia metastaaseja, mutta joilla jäännöstaudin riski on korkea leikkausmarginaalien

jäätyä positiiviseksi tai poistettujen imusolmukkeiden ollessa positiivisia syövän suhteen.

Väistämätön ongelma tässä hoitomuodossa on ylihoito, sillä jäljellä olevan kasvaimen määrää tai hoitovastetta ei ole mahdollista arvioida. Adjuvanttikemoterapian tehosta ei ole toistaiseksi hyvää näyttöäkään. Kuusi RCT-tutkimusta käsittävässä meta-analyysissä tarkasteltiin asiaa. Käytössä oli liitännäissolunsalpaajiksi MVAC tai muita sisplatiini-yhdistelmiä. Yhdessäkään tutkimuksessa potilaiden kokonaiselinaika ei parantunut merkitsevästi ja lisäksi kaikissa tutkimuksissa oli menetelmällisiä ongelmia. (27) Myöhemmissä tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin yli 15 000 potilasta, adjuvantti solunsalpaajia saavien potilaiden kokonaiselinaika kuitenkin parani verrattuna kontrolliryhmään. (28) Tutkimusnäytön perusteella on edelleen epäselvää, vähentääkö välitön leikkauksen jälkeinen kemoterapia relapseja tehokkaammin kuin myöhemmin saatu, ja toisaalta on edelleen kyseenalaista kuinka vaikuttavaa kystektomian jälkeinen kemoterapia on ylipäänsä. Tällä hetkellä Euroopan urologiyhdistys suosittelee tarjoamaan valikoidulle potilasryhmälle adjuvanttikemoterapiaa, mikäli potilas ei ole saanut neoadjuvantti-hoitoja. (2)

1.5.3 Sädehoito

Potilaille voidaan antaa myös sädehoitoa ennakoivasti tai leikkauksen jälkeen. Preoperatiivisesta sädehoidosta ei ole toistaiseksi laadukasta tutkimusnäyttöä. Eräässä viisi RCT-tutkimusta kattavassa meta-analyysissä sädehoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselinaika ei parantunut merkittävästi, kun suurin tutkimus oli poistettu joukosta sen epäluotettavuuden vuoksi. (29) Mikäli kasvain on operoitavissa, ennakoivaa sädehoitoa ei siis tällä hetkellä suositella, sillä vaikka sädehoidolla yhdistettynä kemoterapiaan on saatu aikaan kasvaimen pienenemistä, se ei ole parantanut potilaiden ennustetta. (2) Näin ollen sädehoito vain viivyttäisi leikkauksen suorittamista, eikä toisi lisähyötyä virtsarakon radikaalipoistoon.

Toisessa tutkimuksessa vertailtiin potilaita, joista osa sai kystektomian jälkeen adjuvanttikemoterapiaa ja toisilla tähän lisättiin vielä post-operatiivinen sädehoito. Merkittävästi suurempi osa sädehoitoa saaneesta ryhmästä selvisi ilman taudin paikallisuusiutumia verrattuna vain kemoterapiaa saaneeseen ryhmään (96 % vs. 69 %). Kokonaiselinaikaan sädehoidolla ei havaittu olevan vaikutusta. (30) Kystektomian jälkeinen sädehoito yhdistettynä solunsalpaajahoitoihin näyttäisi siis vähentävän paikallisia relapseja potilailla, joilla tauti on alkuaan paikallisesti levinnyt ja leikkausmarginaalit negatiiviset. Sädehoidon käytöstä on toistaiseksi kovin niukasti tutkimuksia, joten vahvoja suosituksia ei ole voitu antaa. Potentiaalisesti kyseessä voisi olla hoitomuoto, joka vaikuttaa taudin uusiutumisen riskiin.

2 TAVOITE

Opinnäytetyön tavoitteena oli kerätä tiedot Tays:n urologian poliklinikassa vuosina 2005–2017 virtsarakon syövän vuoksi kystektomialla hoidetuista potilaista ja vertailla tuloksia kansainvälisiin hoitotuloksiin ja menetelmiin.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 TUTKIMUSVÄESTÖ

Opinnäytetyö on osa kansallista poikkileikkaustutkimusta nimeltä *Radical cystectomies – quality of care in treatment of muscle-invasive bladder cancer*. Opinnäytetyön aineistona käytetään niiden virtsarakon syöpää sairastaneiden potilaiden potilastietoja, jotka on hoidettu radikaalilla kystektomialla Tays:n urologian yksikössä vuosina 2005–2017. Aineiston laajuus on 297 potilasta, joille on tehty kystektomia hoitona virtsarakkokarsinomaan.

3.2 TIETOJEN KERUU

Henkilötunnusten perusteella potilaiden tiedot haettiin potilaskertomuksista ja tiedot kirjattiin Turun yliopiston ylläpitämään valtakunnalliseen kystektomia-tietokantaan. Potilaista kirjattiin tiedot koskien perustietoja, kystektomiaa edeltäviä virtsarakkosyövän hoitoja kuten rakkohöyläystä, instillaatioita ja neoadjuvanttihoitoja, sekä kystektomian jälkeisiä adjuvanttihoitoja. Kerättiin myös tiedot liittyen kystektomiaan ja sen jälkeisiin komplikaatioihin, sekä pitkäaikaiseen elossa oloon ja taudin uusiutumiseen.

Perustiedoissa kysyttiin syntymäaika ja sukupuolta. Pituus ja paino pyrittiin merkitsemään sen mukaan, mitä ne olivat kystektomiapäivän aikaan. Merkittiin ASA-luokka, tupakointi askivuosina ja tupakointistatus leikkauspäivänä sekä perussairaudet.

Kystektomiaa edeltävistä hoidoista kirjattiin ylös ensimmäinen tehty TURB ja siinä selvinnyt kasvaimen luokitus. Vaihtoehtoina olivat uroteeli-, levyepiteeli-, adeno- tai pienisolukarsinoma tai muu karsinoma. Lisäksi merkittiin kasvaimen T-luokka ja gradus. Tarkasteltiin myös, onko potilas saanut rakkohuuhteluita höyläyksen ja kystektomian välisenä aikana. Merkittiin käytössä olleeksi lääkeaineeksi BCG, MMC tai epirubisiini ja hoitojen kesto aika merkittiin kuukausina siten, että

puolikkaat kuukaudet pyöristettiin ylöspäin. Näin esimerkiksi kuuden viikon induktiosarjan pituudeksi laitettiin 2 kuukautta. TURB:n yhteydessä annettua kertahuuhtelua epirubisiinilla ei huomioitu. Lisäksi merkittiin, oliko huuhteluhoito jouduttu lopettamaan haittavaikutusten tai tehottomuuden vuoksi.

Neoadjuvanttihoitojen osalta tarkasteltiin käytettyä lääkeyhdistelmää ja merkittiin, oliko käytössä MVAC, sisplatiini-gemsitabiini, karboplatiini-gemsitabiini vai jokin muu. Kirjattiin hoitojen alkamispäivä, syklien määrä ja hoidon teho sekä komplikaatiot. Lisäksi edeltävistä labra-arvoista tutkittiin veren hemoglobiini, kreatiniini ja albumiini.

Potilaan leikkausta edeltävän voinnin suhteen merkittiin, oliko potilaalla hydronefroosia ja miten se oli hoidettu sekä veren hemoglobiini, kreatiniini ja albumiiniarvot. Itse kystektomian suhteen tarkasteltiin toimenpiteen kestoa, leikkausvuotoa ja tarvittuja verensiirtoja. Merkittiin operoiva kirurgi yksilöidyllä numerolla ja kirjattiin, jos virtsaputki oli poistettu sekä kasvaimen T-luokka ja gradus kuten myös eturauhasen T-luokka. Tarkasteltiin poistettujen imusolmukkeiden määrää sekä näistä positiivisten imusolmukkeiden osuutta. Lisäksi merkittiin kystektomian vuoksi sairaalassa vietettyjen päivien määrä, antikoagulanttihoitojen kesto ja postoperatiivisten verensiirtojen tarve.

Komplikaatioita tarkasteltiin kahdessa erässä: kystektomian komplikaatioina ja postoperatiivisina komplikaatioina 90 päivän sisällä leikkauksesta. Komplikaatioista merkittiin ilmaantumispäivämäärä, elinjärjestelmä, Clavien-luokitus ja mahdollinen infektio. Clavien-luokitus on tehty kuvastamaan komplikaatioiden vakavuusastetta (taulukko 2).

Grades	Definitions of grades	Modes of therapy
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course.	No pharmacological or surgical treatment, endoscopic or radiological interventions were required. Acceptable therapeutic regimens are drugs such as anti-emetics, antipyretics, analgesics, diuretics, and electrolytes and physiotherapy. Wound infections or small abscess requiring incision at bedside is within this category.
Grade II	Normal course altered	Pharmacological management other than in Grade 1. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
Grade III	Complications that require intervention of various degrees	Sub-classified into: Grade IIIa – complications that require an intervention performed under local anaesthesia. Grade IIIb – interventions that require general or epidural anaesthesia.
Grade IV	Complications threatening life of patients (including CNS complications), requiring ITU support	Further sub-classified into: Grade IV a – single organ dysfunction (including dialysis). Grade IV b – multi-organ dysfunction.
Grade V	Death of a patient	

Taulukko 2: Clavien-Dindo-luokitus (31)

Kystektomian jälkeisten solunsalpaajahoitojen suhteen tarkasteltiin lääkeannoksen tyyppiä, syklien määrää ja hoidon tehoa. Katsottiin myös, saiko potilas lisäksi sädehoitoa ja kuinka suurella

annoksella (Gy). Pitkäaikaisseurannan suhteen merkittiin päivämäärä, jolloin potilas oli viimeksi tavattu ja oliko tuohon päivään mennessä virtsarakkosyöpä uusiutunut vai ei. Vaihtoehtoisesti merkittiin seurannan loppuminen tai kuolinpäivämäärä sekä tieto siitä, oliko kuolinsyynä virtsarakon syöpä.

4 TULOKSET

4.1 POTILAIDEN TAUSTATIEDOT

Potilaita oli siis yhteensä 297 kappaletta, joista 232 oli miehiä ja 65 naisia. Leikkausikä oli keskimäärin 71 vuotta, mutta aineiston nuorin potilas, jolle tehtiin kystektomia oli 37-vuotias ja vanhin jopa 89-vuotias. BMI:ssä ei havaittu suuria eroja naisten ja miesten välillä sen mediaanin ollessa 26,4 kg/m², mikä tarkoittaa lievää ylipainoa. Radikaalilla kystektomialla hoidetuista yhteensä 43 % oli joskus tupakoinut. Miehillä tupakointi oli kuitenkin paljon yleisempää kuin naisilla, sillä 47 % miehistä oli joskus tupakoinut ja naisista 29 %. Askivuosisista oli vaikea saada hyvää arviota, sillä suurimmalta osalta askivuodet eivät olleet tiedossa. Perussairauksista diabetes, muu syöpäsairaus ja krooninen keuhkosairaus olivat kaikista yleisimpiä. Nämä olivat likimain yhtä yleisiä molemmilla sukupuolilla lukuun ottamatta diabetesta, jonka esiintyminen aineistossa oli nelinkertainen miehillä naisiin verrattuna. Kroonisten keuhkosairauksien korkean määrän voisi puolestaan ajatella liittyvän tupakoitsijoiden suureen osuuteen aineistossa. Mediaani Charlson Comorbidity Index:ssä, joka on luotu ennustamaan monisairaiden potilaiden 10-vuoden selviytymistä, oli 4 eli keskivaikea. (taulukko 3)

	Miehet	Naiset	Yhteensä
n (%)	232 (78,1 %)	65 (21,9 %)	297 (100 %)
Ikä leikkausvuonna (mediaani, vaihteluväli)	70 (37-89)	73 (53-85)	71 (37-89)
BMI (mediaani, vaihteluväli)	26,4 (15,7-42,7)	26,2 (14,0-35,8)	26,4 (14,0-42,7)
ASA-luokka	3 (1-4)	3 (1-3)	3 (1-4)
Tupakointi; n (%)			
Ei tietoa	92 (39,7 %)	24 (36,9 %)	116 (39,1 %)
Ei koskaan	31 (13,4 %)	22 (33,8 %)	53 (17,8 %)
Lopettanut	55 (23,7 %)	5 (7,7 %)	60 (20,2 %)
Aktiivinen	54 (23,3 %)	14 (21,5 %)	68 (22,9 %)
Askivuodet (mediaani, vaihteluväli)	40 (1-100)	20 (1-40)	40 (1-100)
Perussairaudet; n (%)			
Sydäninfarkti	16 (6,9 %)	2 (3,1 %)	18 (6,1 %)
Sydämen vajaatoiminta	13 (5,6 %)	0 (0 %)	13 (4,4 %)
Perifeerinen valtimotauti	8 (3,4 %)	1 (1,5 %)	9 (3,0 %)
Aivovaltimotauti	9 (3,9 %)	4 (6,2 %)	13 (4,4 %)
Dementia	2 (0,9 %)	0 (0 %)	2 (0,7 %)
Krooninen keuhkosairaus	24 (10,3 %)	5 (7,7 %)	29 (9,8 %)
Sidekudossairaus	4 (1,7 %)	2 (3,1 %)	6 (2,0 %)
Ulkustauti	3 (1,3 %)	0 (0 %)	3 (1,0 %)
Maksasairaus	2 (0,9 %)	0 (0 %)	2 (0,7 %)
Diabetes	39 (16,8 %)	3 (4,6 %)	42 (14,1 %)
Munuaissairaus	7 (3,0 %)	2 (3,1 %)	9 (3,0 %)
Muu kiinteä kasvain	25 (10,8 %)	7 (10,8 %)	32 (10,8 %)
Leukemia	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Lymfooma	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
AIDS	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ikävakioitu Charlson Comorbidity Index (mediaani, vaihteluväli)	4 (1-11)	4 (2-8)	4 (1-11)

Taulukko 3: Potilaiden perustiedot: määrä, ikä leikkausvuonna, BMI, ASA-luokka, tupakointi, askivuodet, perussairaudet ja näistä laskettu ikävakioitu Charlson Comorbidity Index.

4.2 VIRTSARAKON HÖYLÄYS (TURB)

Potilaiden ensimmäisen virtsarakon höyläyksen histologisena tuloksena oli, että lähes kaikilla kyseessä oli uroteelikarsinooma. Tosin kolmanneksella tietoa ei ollut saatavilla. Myös T-luokista tieto puuttui 42 %:lta, mutta muuten kasvaimet olivat pääosin sidekudokseen tai lihaskerrokseen levinneitä. T1-luokkaa oli 15 % kasvaimista ja T2-luokkaa 32 % kasvaimista. Yli 90 % kasvaimista oli high grade -tasoisia kuten voidaan olettaakin kystektomialla hoidettujen aineistossa. (taulukko 4)

	Miehet	Naiset	Yhteensä
TURB histologia; n (%)			
Uroteeli	156 (67,2 %)	37 (56,9 %)	193 (65,0 %)
Epiteeli	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
Adenokarsinooma	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
Pienisoluisen	2 (0,9 %)	0 (0 %)	2 (0,7 %)
Muu	2 (0,9 %)	0 (0 %)	2 (0,7 %)
Ei tietoa	70 (30,2 %)	28 (43,1 %)	98 (33,0 %)
TURB pT-stage; n (%)			
pTx	5 (2,2 %)	0 (0 %)	5 (1,7 %)
pTis	8 (3,4 %)	1 (1,5 %)	9 (3,0 %)
pTa	9 (3,9 %)	1 (1,5 %)	10 (3,4 %)
pT1	32 (13,8 %)	13 (20,0 %)	45 (15,2 %)
pT2	79 (34,1 %)	15 (23,1 %)	94 (31,6 %)
pT3	8 (3,4 %)	2 (3,1 %)	10 (3,4 %)
ei tietoa	91 (39,2 %)	33 (50,8 %)	124 (41,8 %)
1973 WHO gradus (mediaani, vaihteluväli)	3 (1-3)	3 (1-3)	3 (1-3)
2004 WHO gradus n (%)			
Low grade	6 (4,7 %)	2 (6,7 %)	8 (5,0 %)
High grade	123 (95,3 %)	28 (93,3 %)	151 (95,0 %)

Taulukko 4: Ensimmäisen virtsarakon höyläyksen histologiset tiedot, T-luokka ja gradus.

4.3 VIRTSARAKON HUUHTELUHOIDOT

TURB:n ja kystektomian välillä rakon huuhteluhoitoja oli saanut joka kuudes potilas. Näistä suurin osa oli saanut BCG-hoitoja tai 20 % epirubisiinia. MMC:tä ei juuri käytetty. Huuhteluhoidot olivat keskeytyneet puolella potilaista tehottomuuden vuoksi ja 15 %:lla sivuvaikutusten vuoksi.

Tehoamattomat BCG-huuhtelut ovatkin yksi indikaatio kystektomialle. (taulukko 5)

	Miehet	Naiset	Yhteensä
Aiemmat rakon huuhteluhoidot; n (%)			
Kyllä	39 (16,8%)	9 (13,8 %)	48 (16,2 %)
Ei	139 (59,9 %)	56 (86,2 %)	195 (65,7%)
Annettu huuhteluhoito			
BCG	32 (82,1 %)	5 (55,6 %)	37 (77,1 %)
Kesto (mediaani, vaihteluväli, kk)	1 (0-60)	0 (0-5)	1 (0-60)
MMC *	1 (2,6 %)	0 (%)	1 (2,1 %)
Kesto (mediaani, vaihteluväli, kk)	2	0	2
Epirubisiini	6 (15,4 %)	4 (44,4 %)	10 (20,8 %)
Kesto (mediaani, vaihteluväli, kk)	0,5 (0-1)	0,5 (0-10)	0,5 (0-10)
Huuhteluhoidon keskeytys ja syy; n (%)			
Kyllä, tehottomuus	23 (59,0 %)	2 (22,2 %)	25 (52,1 %)
Kyllä, sivuvaikutukset	4 (10,3 %)	3 (33,3%)	7 (14,6 %)
Kyllä, ei tietoa	1 (2,6 %)	0 (0 %)	1 (2,1 %)
Ei	4 (10,3 %)	1 (11,1 %)	5 (10,4 %)
Ei tietoa	7 (17,9 %)	3 (33,3 %)	10 (20,8 %)

Taulukko 5: Virtsarakon huuhteluhoidot, käytetty huuhtelulääke, huuhteluhoidon keskeytys ja syy. *MMC-hoitoa käytettiin vain yhdellä potilaalla.

4.4 NEOADJUVANTTIHOIDOT

	Miehet	Naiset	Yhteensä
Neoadjuvanttihoitoa edeltävä:			
Hb (mediaani, vaihteluväli)	144 (95-167)	138,5 (119-142)	142 (95-167)
Krea (mediaani, vaihteluväli)	78 (55-133)	68 (51-94)	78 (51-133)
P-Alb (mediaani, vaihteluväli) *	93	0	93
Neoadjuvantti sytostaattihoito; n (%)	25 (10,8 %)	6 (9,2 %)	31 (10,4 %)
Annettu lääkeyhdistelmä			
MVAC	0 (0%)	0 (%)	0 (%)
sisplatiini-gemsitabiini	22 (88,0 %)	6 (100,0%)	28 (90,3 %)
karboplatiini-gemsitabiini	1 (4,0 %)	0 (%)	1 (3,2 %)
muu	1 (4,0 %)	0 (%)	1 (3,2 %)
Sytostaattisyklien määrä (mediaani, vaihteluväli)	3 (2-4)	2 (2-4)	3 (2-4)
Sytostaattivaste; n (%)			
Vaste	12 (48,0 %)	4 (66,7 %)	16 (51,6 %)
Ei vastetta	6 (24,0 %)	0 (0%)	6 (19,4 %)
Taudin progressio	2 (8,0 %)	1 (16,7 %)	3 (9,7 %)
Ei tietoa	5 (20,0 %)	1 (16,7 %)	6 (19,4 %)

Taulukko 6: Neoadjuvanttihoitoa edeltäviä veriarvoja, hoitoja saaneiden osuus, valittu sytostaatti, hoitosykliit ja -vaste. *Neoadjuvanttihoitoa edeltävä veren albumiini oli merkitty vain yhdellä potilaalla.

Valtaosa potilaista ei saanut sytostaattihoitoja ennen kystektomiaa. Neoadjuvanttihoitoja oli saanut noin 10 % potilaista (31 hlö). Lähes kaikki (90 %) saivat sisplatiini-gemsitabiini lääkeyhdistelmää. Hoitovasteen sai miehistä 12 ja naisista 4 henkilöä, eli noin 50 %:lla kasvain pieneni. Vasteettomiksi jäi miehistä 6 ja tauti eteni yhteensä 3 eri henkilöllä. (taulukko 5)

4.5 KYSTEKTOMIAN TIEDOT

	Miehet	Naiset	Yhteensä
Leikkausta edeltävä:			
Hb (mediaani, vaihteluväli)	136 (86-188)	127,5 (78-160)	133,5 (78-188)
Krea (mediaani, vaihteluväli)	88 (53-297)	68 (34-201)	86 (34-297)
P-Alb (mediaani, vaihteluväli) *	34 (30-36)	0	34 (30-36)
Preoperatiivinen hydronefroosi; n (%)			
unilateraalinen	15 (6,5 %)	2 (3,1 %)	17 (5,7 %)
bilateraalinen	4 (1,7 %)	4 (6,2 %)	8 (2,7 %)
Hydronefroosin hoito; n (%)			
nefrostooma	4 (21,1 %)	3 (50,0 %)	7 (28,0 %)
stentti	1 (5,3 %)	1 (16,7 %)	2 (8,0 %)
ei tietoa	14 (73,7 %)	2 (33,3 %)	16 (64,0 %)
Kystektomiavuosi n (%)			
2005-2010	98 (42,2 %)	27 (41,5 %)	125 (42,1 %)
2011-2017	134 (57,8 %)	38 (58,5 %)	172 (57,9 %)
Tmp kesto (mediaani, vaihteluväli)	275 (155-472)	295 (157-470)	276,5 (155-472)
Leikkausvuoto (mediaani, vaihteluväli)	1500 (200-9400)	2150 (400-7000)	1550 (200-9400)
Tmp aikainen verensiirto; n (%)			
Kyllä	68 (29,3 %)	23 (35,4 %)	91 (30,6 %)
Ei	164 (70,7 %)	42 (64,6 %)	206 (69,4 %)
Uretran poisto; n (%)			
Kyllä	67 (28,9 %)	45 (69,2 %)	112 (37,7 %)
Ei	165 (71,1 %)	20 (30,8 %)	185 (62,3 %)
Virtsadiversion tyyppi; n (%)			
Bricker	197 (84,9 %)	64 (98,5 %)	261 (87,9 %)
Suolirakko	26 (11,2 %)	0 (0 %)	26 (8,8 %)
Kontinentti	3 (1,3 %)	0 (0 %)	3 (1,0 %)
Ei tietoa	6 (2,6 %)	1 (1,5 %)	7 (2,4 %)

Taulukko 7: Kystektomian tiedot: leikkausta edeltävät veriarvot, preoperatiivinen hydronefroosi ja sen hoito, kystektomioiden vuosijako ja toimenpiteen tekniset tiedot.

Tässä aineistossa neoadjuvanttihoitoja saaneet potilaat oli leikattu vuoden 2011 jälkeen. Kystektomiat jaoteltiin tämän perusteella ja 58 % leikkauksista oli tehty vuosina 2011–2017. Leikkausten kesto oli keskimäärin noin 4,5 tuntia. Leikkausvuodon mediaani oli jopa 1550 millilitraa. Monille potilaille ei ollut merkitty leikkausvuodon määrää lainkaan ja oletettavaa on, että näillä potilailla leikkausvuoto on ollut enemmän vähäistä, jolloin se on jätetty huomioitta. Näin ollen todellinen keskimääräinen leikkausvuodon määrä lienee pienempi. Toimenpiteen aikaisia verensiirtoja tarvitsi kuitenkin jopa 31 % potilaista, eli kyseessä on vaativa leikkaus ja vuodot ovat yleisiä. Virtsaputki poistettiin 29 %:lta miehistä ja 69 %:lta naisista kuten leikkaustapaan kuuluu. Suurimmalle osalle tehtiin virtsadiversioksi Brickerin valuva virtsa-avanne (88 %) ja 8 %:lle suolirakko. Naisille ei tehty yhtäkään suolirakkoa. (taulukko 7)

4.6 KYSTEKTOMIAN KUDOSNÄYTTEET

Kystektomian kudoksenäytteistä histologia oli epäselvä enää 8 %:lta ja uroteelikarsinooma todettiin yleisimmäksi (84 %). Kasvaimista 13 % oli luokkaa T0, mikä viittaisi höyläyksen ja/tai neoadjuvanttihoidon toimineen niin hyvin, ettei kasvainta enää ollut kystektomiassa. Yleisin pT-luokka oli pT3 (27 %). Yli 10 %:n osuudet oli myös Tis-, T2 ja T4-luokkia. Lähes kaikki kasvaimet olivat aggressiivisimpia: WHO 2004 kriteerein high grade (62 %) ja WHO 1973 kriteerein luokkaa 3 keskimäärin. Imusolmukkeita oli poistettu keskimäärin 14 kappaletta ja noin viidenneksellä ne osoittautuivat positiivisiksi. 22 %:lla tauti oli siis levinnyt imusolmukkeisiin. Puolilla miehistä oli virtsarakkosyövän lisäksi eturauhassyöpä, joka oli lähes kaikilla rajoittunut eturauhaseen, eikä ollut 24 %:lla palpoitavissa tai kuvannettavissa. (taulukot 8 ja 9)

Prostatasyöpä	
Kyllä	124 (53,4 %)
Ei	105 (45,3 %)
Ei tietoa	3 (1,3 %)
Prostatasyövän pT-stage	
pT0	0 (0 %)
pTx	1 (0,8 %)
pTis	2 (1,6 %)
pTa	1 (0,8 %)
pT1	30 (24,2 %)
pT2	81 (65,3 %)
pT3	8 (6,5 %)
pT4	1 (0,8 %)

Taulukko 8: Kystektomian kudoksenäytteet: eturauhasen syövän osuus ja T-luokka.

	Miehet	Naiset	Yhteensä
Tuumorin histologia; n (%)			
uroteeli	191 (82,3 %)	57 (87,7 %)	251 (84,5 %)
epiteeli	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
adenokarsinooma	0 (0 %)	2 (3,1 %)	2 (0,7 %)
pienisoluinen	2 (0,9 %)	0 (0 %)	2 (0,7 %)
muu	8 (3,4 %)	3 (4,6 %)	11 (3,7 %)
ei tietoa	24 (10,3 %)	2 (3,1 %)	26 (8,8 %)
Tuumorin pT-stage; n (%)			
pT0	33 (14,2 %)	4 (6,2 %)	37 (12,5 %)
pTx	4 (1,7 %)	1 (1,5 %)	5 (1,7 %)
pTis	24 (10,3 %)	7 (10,8 %)	31 (10,4 %)
pTa	13 (5,6 %)	1 (1,5 %)	14 (4,7 %)
pT1	18 (7,8 %)	9 (13,8 %)	27 (9,1 %)
pT2	34 (14,7 %)	7 (10,8 %)	41 (13,8 %)
pT3	55 (23,7 %)	25 (38,5 %)	80 (26,9 %)
pT4	31 (13,4 %)	8 (12,3 %)	39 (13,1 %)
ei tietoa	20 (8,6 %)	3 (4,6 %)	23 (7,7 %)
1973 WHO gradus (mediaani, vaihteluväli)	3 (1-3)	3 (1-3)	3 (1-3)
2004 WHO gradus n (%)			
Low grade	14 (6,0 %)	3 (4,6 %)	17 (5,7 %)
High grade	138 (59,5 %)	46 (70,8 %)	184 (62,0 %)
Poistettuja imusolmukkeita; (mediaani, vaihteluväli)	14 (1-38)	15 (1-42)	14 (1-42)
ei poistettu; n (%)	7 (3,0 %)	5 (7,7 %)	12 (4,0 %)
ei tietoa; n (%)	19 (8,2 %)	5 (7,7 %)	24 (8,1 %)
Positiivisia imusolmukkeita; n (%)			
Kyllä	48 (20,7 %)	17 (26,2 %)	65 (21,9 %)
Ei	184 (79,3 %)	48 (73,8 %)	232 (78,1 %)
Positiivisten imusolmukkeiden määrä (mediaani, vaihteluväli)	3 (1-14)	3 (1-24)	3 (1-24)

Taulukko 9: Kystektomian kudoksenäytteet: tuumorin histologia, T-luokka ja gradus, poistettujen imusolmukkeiden määrä ja niistä positiivisten osuus, prostatasyyövän osuus ja T-luokka.

TURB:n ja kystektomian jälkeisistä kasvaimen T-luokituksista tehtiin ristiintaulukointi, jossa katsottiin, miten potilaiden luokitukset olivat muuttuneet tällä välillä. Niistä potilaista, joilla höyläyksessä todettiin pT1-luokan kasvain, 31,1 %:lla kasvain todettiin kystektomian jälkeen pT2-4 tasoiseksi. PT2-tasoisista kasvaimista 47,9 %:a todettiin kystektomian jälkeen pT3-4 tasoiseksi. (taulukko 10)

	TURB pT-stage; n (%) *						
Kystektomia pT-stage	pTx	pTis	pTa	pT1	pT2	pT3	ei tietoa
pT0	1 (20,0 %)		2 (20,0 %)	5 (11,1 %)	15 (16,0 %)	1 (10,0 %)	13 (10,5 %)
pTx				2 (4,4 %)	2 (2,1 %)		1 (0,8 %)
pTis		6 (66,7 %)	2 (20,0 %)	8 (17,8 %)	4 (4,3 %)		11 (8,9 %)
pTa			3 (30,0 %)	2 (4,4 %)	2 (2,1 %)		7 (5,6 %)
pT1		1 (11,1 %)		11 (24,4 %)	5 (5,3 %)	1 (10,0 %)	9 (7,3 %)
pT2			1 (10,0 %)	5 (11,1 %)	18 (19,1 %)	1 (10,0 %)	16 (12,9 %)
pT3	1 (20,0 %)		1 (10,0 %)	7 (15,6 %)	31 (33,0 %)	5 (50,0 %)	35 (28,2 %)
pT4	2 (40,0 %)			2 (4,4 %)	14 (14,9 %)	2 (20,0 %)	19 (15,3 %)
ei tietoa	1 (20,0 %)	2 (22,2 %)	1 (10,0 %)	3 (6,7 %)	3 (3,2 %)		13 (10,5 %)

Taulukko 10: Tuumorin T-luokka TURB:n ja kystektomian jälkeen ristiintaulukoituna *TURB:n näytteissä ei esiintynyt lainkaan luokkia T0 ja T4.

4.7 ADJUVANTTIHOIDOT

	Miehet	Naiset	Yhteensä
Adjuvantti sytostaattihoito; n (%)	20 (8,6 %)	9 (13,8 %)	29 (9,8 %)
Annettu lääkeyhdistelmä			
MVAC	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
sisplatiini-gemsitabiini	10 (50,0 %)	3 (33,3 %)	13 (44,8 %)
karboplatiini-gemsitabiini	7 (35,5 %)	3 (33,3 %)	10 (34,5 %)
muu	3 (15,0 %)	2 (22,2 %)	5 (17,2 %)
ei tietoa	0 (0 %)	1 (11,1 %)	1 (3,4 %)
Sytostaattisykliä määrä (mediaani, vaihteluväli)	4 (2-10)	2 (1-7)	4 (1-10)
Sytostaattivaste; n (%)			
Vaste	7 (35,0 %)	0 (0 %)	7 (24,1 %)
Ei vastetta	0 (0 %)	1 (11,1 %)	1 (3,4 %)
Taudin progressio	5 (25,0 %)	1 (11,1 %)	6 (20,7 %)
Ei sietänyt hoitoa	1 (5,0 %)	4 (44,4 %)	5 (17,2 %)
Ei tietoa	7 (35,0 %)	3 (33,3 %)	10 (34,5 %)

Taulukko 11: Adjuvanttihoitoja saaneiden osuus, valittu sytostaatti, hoitosykliä ja -vaste.

Adjuvanttihoitoja sai noin joka kymmenes potilas kuten neoadjuvanttihoitojakin.

Lääkeyhdistelminä käytettiin pääosin gemsitabiinia yhdistettynä sisplatiiniin tai karboplatiiniin.

Hoitovasteen sai 24 % potilaista ja tauti eteni 20 %:lla hoitojen aikana. (taulukko 11)

4.8 KOMPLIKAATIOTIEDOT 90 VRK SISÄLLÄ KYSTEKTOMIASTA

Sairaalassa vietettiin keskimäärin 13 päivää leikkauksen jälkeen (vaihteluvälillä 5–53).

Antikoagulanttihoidon keston mediaani oli 21 päivää. Potilaista 59 % sai komplikaatioita jossain hoidon vaiheessa ja näistä yli 90 % ilmaantui postoperatiivisesti 90 päivän sisällä leikkauksesta ja loput neoadjuvanttihoitojen tai kystektomian välittömässä yhteydessä. Neljännes komplikaatioista oli Clavien 2 -luokkaa ja 18 % Clavien 4 luokkaa. Potilaista 5 % sai kuolemaan johtaneen komplikaation (Clavien 5). Neoadjuvanttihoitoja saaneet potilaat saivat huomattavasti enemmän komplikaatioita kuin muut potilaat (84 % vs. 56 %). Toisaalta neoadjuvanttihoitetuilla ei esiintynyt lainkaan Clavien 4–5 tasoisia komplikaatioita, vaan komplikaatiot painottuivat luokkiin Clavien 1–2. Sen sijaan ilman neoadjuvanttia hoidetuista potilaista 9 % sai Clavien 4–5 tasoisen komplikaation. Noin 10 % kaikista potilaista sai neoadjuvanttihoitoja ja noin 6 %:lla kaikista potilaista ilmeni neoadjuvanttivaiheen komplikaatioita. (taulukko 12)

	Miehet	Naiset	Yhteensä
Post.op. sairaalapäivien määrä (mediaani, vaihteluväli)	13 (5–48)	13 (6–53)	13 (5–53)
Antikoagulanttihoidon kesto (mediaani, vaihteluväli)	21 (6–90)	22 (9–40)	21 (6–90)
Post.op. verensiirto; n (%)			
Kyllä	8 (3,4 %)	2 (3,1 %)	10 (3,4 %)
Ei	224 (96,6 %)	63 (96,9 %)	287 (96,6 %)
Kaikki			
Komplikaation saaneiden määrä; n (%)	136 (58,6 %)	39 (60 %)	175 (58,9 %)
Vaikeimman komplikaation aste; n (%)			
Clavien 1	18 (7,8 %)	6 (9,2 %)	24 (8,1 %)
Clavien 2	59 (25,4 %)	16 (24,6 %)	75 (25,3 %)
Clavien 3	42 (18,1 %)	11 (16,9 %)	53 (17,8 %)
Clavien 4	4 (1,7 %)	4 (6,2 %)	8 (2,7 %)
Clavien 5	13 (5,6 %)	2 (3,1 %)	15 (5,1 %)
Komplikaation ilmaantumisen vaihe			
Neoadjuvantti sytostaattihoito	6 (2,6 %)	3 (4,6 %)	19 (6,4 %)
Kystektomia	15 (5,1 %)	6 (9,2 %)	21 (7,1 %)
Postoperatiivinen vaihe	123 (53,0 %)	36 (55,4 %)	159 (53,5 %)
Neoadjuvantti kemoterapiaa saaneet	25	6	31
Komplikaation saaneiden määrä; n (%)	21 (84,0 %)	5 (83,3 %)	26 (83,9 %)
Vaikeimman komplikaation aste; n (%)			
Clavien 1	6 (24,0 %)	0 (%)	6 (19,4 %)
Clavien 2	10 (40,0 %)	5 (83,3 %)	15 (48,4 %)
Clavien 3	5 (20,0 %)	0 (%)	5 (16,1 %)
Clavien 4	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Clavien 5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ilman neoadjuvantti kemoterapiaa hoidetut	207	59	266
Komplikaation saaneiden määrä; n (%)	115 (55,6 %)	34 (57,6 %)	149 (56,0 %)
Vaikeimman komplikaation aste; n (%)			
Clavien 1	12 (5,8 %)	6 (10,2 %)	18 (6,8 %)
Clavien 2	49 (23,7 %)	11 (18,6 %)	60 (22,6 %)
Clavien 3	37 (17,9 %)	11 (18,6 %)	48 (18,0 %)
Clavien 4	4 (1,9 %)	4 (6,8 %)	8 (3,0 %)
Clavien 5	13 (6,3 %)	2 (3,4 %)	15 (5,6 %)

Taulukko 12: Leikkauksesta toipuminen: leikkauksen jälkeisten sairaalapäivien määrä, antikoagulanttihoidon kesto, verensiirrot, komplikaatiot sekä niiden vaikeusaste kaikilla ja neoadjuvanttihoitojen mukaan eriteltynä.

4.9 SEURANTATIEDOT

Kaikki	Miehet	Naiset	Yhteensä
Adjuvantti sädehoito; n (%)	8 (3,4 %)	6 (9,2 %)	14 (4,7 %)
Sädeannos (mediaani, vaihteluväli, Gy)	47,7 (30-60)	42,2 (28-64)	47,7 (28-64)
Taudin uusiminen; n (%)	21 (9,1 %)	10 (15,4 %)	31 (10,4 %)
Rakkosyöpäkuolema; n (%)	69 (29,7 %)	22 (33,8 %)	91 (30,6 %)
Kuolema muusta syystä; n (%)	38 (16,4 %)	11 (16,9 %)	49 (16,5 %)
Neoadjuvantti kemoterapiaa saaneet			
Adjuvantti sädehoito; n (%)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	1 (3,2 %)
Sädeannos (mediaani, vaihteluväli, Gy) *	0	30	30
Taudin uusiminen; n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Rakkosyöpäkuolema; n (%)	8 (32,0 %)	2 (33,3 %)	10 (32,3 %)
Kuolema muusta syystä; n (%)	1 (4,0 %)	0 (0 %)	1 (3,2 %)
Ilman neoadjuvantti kemoterapiaa hoidetut			
Adjuvantti sädehoito; n (%)	8 (3,9 %)	5 (8,5 %)	13 (4,9 %)
Sädeannos (mediaani, vaihteluväli, Gy)	47,7 (30-60)	50,4 (28-64)	50,4 (28-64)
Taudin uusiminen; n (%)	21 (10,1 %)	10 (16,9 %)	31 (11,7 %)
Rakkosyöpäkuolema; n (%)	61 (29,5 %)	20 (33,9 %)	81 (30,5 %)
Kuolema muusta syystä; n (%)	37 (17,9 %)	11 (18,6 %)	48 (18,0 %)

Taulukko 13: Taudin uusiminen, rakkosyöpäkuolema ja kuolema muusta syystä kaikilta ja neoadjuvanttihoitojen mukaan jaoteltuna, sekä eri ryhmien saamat sädehoidot. *Neoadjuvanttihoitoja saaneista potilaista vain yksi oli saanut adjuvanttisädehoitoa.

Liitännäissädehoitoa sai yhteensä 4,7 % potilaista painottuen suhteellisesti naisiin. Virtsarakon syöpä uusi 10 %:lla potilaista, mutta ei yhdelläkään neoadjuvanttihoitetuista. Tauti uusi naisilla yleisimmin kuin miehillä (15 % vs. 9 %) ja naisten kuolleisuus virtsarakon syöpään oli suhteellisesti suurempi (34 % vs. 30 %). Virtsarakon syöpään kuolleita koko aineistosta oli 31 % potilaista, eikä tässä tuloksessa ollut juuri eroa neoadjuvanttihoitettujen ja muiden välillä. Neoadjuvanteilla hoidetuista vain yksi henkilö kuoli muuhun kuin virtsarakon syöpään seurannan aikana. (taulukko 13)

5 POHDINTA

Tays:ssa vuosina 2005–2017 kystektomiolla hoidetuista potilaista 22 % oli naisia ja 78 % miehiä, mikä vastaa hyvin valtakunnallisia lukemia, sillä esimerkiksi vuonna 2019 virtsarakonsyöpään sairastuneista 24 % oli naisia. (32) Tässäkin aineistossa naisten kuolleisuus rakkosyöpään oli hieman korkeampi kuin miehillä (34 % vs. 30 %). Virtsarakon syövän riskitekijöitä ilmeni aineistossa odotetusti, nimittäin potilaista 43 % oli joskus tupakoinut. Huomionarvoista on kuitenkin, että 39 %:lta ei löytynyt erikoissairaanhoidon potilasasiakirjoista tietoa tupakoinnista, vaikka kyseessä on virtsarakkosyövän tärkein riskitekijä. (2) Perussairauksista kroonisten keuhkosairauksien suuri osuus korreloi tupakoitsijoiden suuren määrän kanssa. Sen sijaan diabeetikkojen osuus miehistä oli yllättäen korkeampi kuin väestössä keskimäärin. Diabetesta esiintyi 17 %:lla, kun taas vuosien 2004–2005 laajassa suomalaisessa väestötannassa miehistä diabeetikkoja oli 7,4 %. (33)

Leikkaustekniikka oli samankaltainen kuin muissa keskuksissa keskimäärin. Imusolmukkeita poistettiin keskimäärin 14 kappaletta, mikä ylittää eräässä retrospektiivisessä tutkimuksessa hyväksi havaitun 10 imusolmukkeen minimirajan. (34) Optimaalista imusolmukkeiden poistomäärää ei kuitenkaan ole pystytty määrittämään. (2) Tays:ssa 90 %:lla potilaista imusolmukkeiden poisto oli osa kystektomiaa, kuten tutkimusnäyttö suosittaa. (7) Muita leikkausteknisiä huomioita oli käytetyn virtsadiersion tyyppi, joka tässä tutkimuksessa oli 88 %:lla Brickerin valuva virtsa-avanne, joka on kansainvälisestikin yleisimpiä tekniikoita. (2) Leikkauksen vaativuutta kuvaa toimenpiteen pitkä kesto ja se, että verensiirtoja toimenpiteen aikana tarvitsi peräti 31 % potilaista. Aineiston käsittelemällä aikavälillä Tays:ssa kystektomiat tehtiin vielä avoleikkauksina. Robottivusteisessa laparoskooppisessa lähestymisessä oletuksena on, että leikkausaika pitenisi, mutta toisaalta leikkausvuodot, kipulääkkeiden käyttö ja sairaalassaoloaika vähenisivät. Toisaalta kustannukset nousisivat ja kokemuksen kartuttaminen näistä leikkauksista jouduttaisiin aloittamaan alusta. (9, 10) Sitten Tays:ssa on ryhdytty tekemään kystektomioita myös laparoskooppisesti robottivusteisesti ja näiden toimenpiteiden tietoja vertailu jatkossa olisi hyödyllistä.

Kystektomian jälkeisissä kudokseteissa puolilla miehistä todettiin virtsarakon syövän lisäksi eturauhasen syöpä. WHO:n 2004 vuoden asteikolla arvioiduista vain 5,7 %:lla oli low grade -syöpä, mikä viittaa potilaiden valitsemisen kystektomiaan onnistuneen hyvin, sillä toimenpide on kannattava erityisesti aggressiivista syöpää sairastaville. Primaarikasvaimen laajuus oli isolla osalla potilaista suurentunut TURB:n jälkeisistä arvioista kystektomian jälkeisiin kudokseteisiin

verrattuna. Alun perin pT1-luokkaan kuuluneista kasvaimista 31 %:a ja pT2-luokkaan kuuluneista kasvaimista 48 %:a todettiin kystektomian yhteydessä laajemmiksi. Tätä tietenkin voi selittää kasvaimen kehittyminen edelleen, mutta merkittävää on myös TURB:n yhteydessä tapahtuva kasvaimen arvioiminen liian pieneksi. Tämä voi olla vahingollista etenkin T1-luokan kohdalla, joka hoidetaan yleensä konservatiivisesti ja seurauksena voi olla huonompia hoitotuloksia. (2) Peräti 13 % kasvaimista oli pT0-luokkaa, eli kystektomiassa poistetuissa elimissä ei enää todettu kasvainkudosta. Ilmeisesti näillä potilailla virtsarakon höyläys tai neoadjuvanttihoitot toimivat ja saivat makroskooppisen kasvaimen häviämään. PT0-löydöksiä oli 29 %:lla neoadjuvanteilla hoidetuista potilaista ja 10,5 %:lla muista. Neoadjuvanttihoitot selittänevät siis merkittävilta osin näitä löydöksiä. Täydellisen pT0-tasoisien vasteen neoadjuvanttihoitoille on saanut 26–40 % potilaista kansainvälisissä tutkimuksissa. (20, 35) Täydellisestä vasteesta huolimatta radikaali kystektomia on tarpeen aggressiivista rakkosyöpää sairastaville ja parantaa pT0-potilaiden ennustetta. (2)

Tays:ssa virtsarakon syöpää sairastavia potilaita oli hoidettu neoadjuvanteilla vuodesta 2011 lähtien ja vuoteen 2017 mennessä 10 % potilaista sai tätä hoitoa. Neoadjuvanttihoitoissa sytostaatteina käytettiin 90 %:ssa tapauksista sisplatiini-gemsitabiini-yhdistelmää, mikä on hyvän hoitokäytännön mukaista, sillä toistaiseksi vain sisplatiinia sisältävistä kombinaatiosta on todettu olevan merkittävää hyötyä potilaille (21, 23) Jonkin asteisen hoitovasteen sai 50 % neoadjuvanteilla hoidetuista ja tauti eteni hoidon aikana 10 %:lla. Muissa tutkimuksissa neoadjuvanteilla on saavutettu kasvaimen pieneneminen alle pT2-tason 35–67 %:lla potilaista. (20, 35) Huolellisella potilasvalinnalla ja potilasvalinnan tueksi kehitettävillä menetelmillä liitännäiskemoterapiaa saavien määrää voidaan toivottavasti tulevaisuudessa kasvattaa. Vain yksi neoadjuvanttihoitoja saaneista potilaista kuoli seuranta-aikana muuhun kuin virtsarakon syöpään, mikä voi kuvastaa potilasvalintaan vaikuttanutta potilaiden hyvää kuntoa ja toisaalta rakkosyövän pahanlaatuista luonnetta.

Virtsarakon syöpä ei myöskään uusinnut yhdelläkään neoadjuvanttihoitoja saaneista verrattuna muihin potilaisiin, joilla tauti uusi 15 %:lla. Tässäkin vertailussa sekoittavana tekijänä on kuitenkin hyväkuntoisten potilaiden valikoituminen neoadjuvanttihoitoihin. Neoadjuvanttiterapian puolesta puhuvia tutkimuksia on tehty ja monissa RCT-tutkimuksissa on jo nähty potilaiden kuolleisuuden vähenevän. (21, 22) Toisaalta tässä aineistossa kuolleisuus virtsarakon syöpään oli yhtä suurta neoadjuvantein hoidetuilla kuin muillakin potilailla.

Tässä tutkimuksessa 59 % potilaista sai jossakin hoitojen vaiheessa komplikaation ja 54 %:lla kaikista potilaista komplikaatioita ilmaantui postoperatiivisessa vaiheessa. Komplikaatioiden määrä

vastaa muissa tutkimuksissa havaittuja määriä. Eräässä 1000 potilaan tutkimuksessa 58 % potilaista sai postoperatiivisia komplikaatioita kolmen kuukauden sisällä kystektomiasta. (36) Toisessa vajaan 80 000 potilaan aineistossa todettiin noin 33 %:lla potilaista postoperatiivisia komplikaatioita kystektomian jälkeen. (37) Komplikaatioiden määrät ovat vaihdelleet 30 ja 64 % välillä ja tähän laajahkoon haarukkaan tämänkin tutkimuksen komplikaatiot osuvat ja todennäköisesti eri komplikaatioiden raportoinnissa on eroja eri tutkimusten välillä. (38, 39) Myös komplikaatioiden vaikeusaste oli saman kaltainen edellä mainituissa tutkimuksissa. Tämän aineiston potilaiden komplikaatioista 33 % oli lievempiä Clavien 1–2 tasoisia komplikaatioita.

Tays:n kystektomiapotilaista 5,1 % sai kuolemaan johtaneen komplikaation 90 päivän sisällä leikkauksesta. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa 823 potilaan aineistossa 90 päivän kuolleisuus oli 5,4–8,4 % riippuen sairaalasta. (40) Saman suuntainen tulos oli 35 000 potilasta käsittäneessä tutkimuksessa, jossa 90 päivän kuolleisuus oli 5,7–8,0 %, sekä 1100 potilaan aineistossa 5,2 %:n kuolleisuudella. (41, 42) Yhdessä 1000 potilaan aineistossa 90 päivän kuolleisuus kystektomian jälkeen oli vain 2.3 %. (36) Näihin tuloksiin vertaillen Tays:n potilaiden postoperatiivinen kuolleisuus kystektomian jälkeen näyttäisi olevan yhtä matala tai jopa paremmalla tasolla kuin kansainvälisesti.

Tutkimusaineistossa pitkäaikaisseurannan tietoja vääristää se, ettei kuolinsyytä ollut erikoissairaanhoidon teksteissä mainittu kaikilla potilailla, vaan ainoastaan kuolinpäivä perussairaanhoidon piirissä. Lisäksi seuranta-ajat vaihtelivat. Näin ollen lukuja ei voida vertailla luotettavasti muiden tutkimusten viisivuotis-arvioiden kanssa. Tutkimuksessa virtsarakon syöpään kuoli 31 % potilaista. Viiden vuoden elossaolo-osuus kystektomian jälkeen on tutkimuksissa ollut 62–66 %. (18, 43, 44)

Tutkimuksen vahvuuksina voidaan pitää sitä, että tarkasteltiin suuren volyymin keskuksen potilaita kystektomian jälkeen. Tiedot kaikista Tays:ssa tehdyistä kystektomioista olivat kattavasti ja hyvin saatavilla potilastietokannasta. Kystektomiatietokannan käyttäminen yhtenäisti lisäksi kirjattuja tietoja rajaamalla vastausvaihtoehdot tietyn muotoisiksi.

Heikkoutena oli, että esimerkiksi neoadjuvanttihoitojen potilasvalintaan ei voitu vaikuttaa. Valikoituminen puolestaan vaikeuttaa ryhmien vertailua. Retrospektiivisen tutkimusasetelman vuoksi ei myöskään voitu asettaa tarkkoja seuranta-aikoja ja saada siten vertailukelpoisia pitkäaikaistuloksia.

Kaiken kaikkiaan Tays:n kystektomiapotilaiden hoitomenetelmät ja -tulokset ovat samankaltaiset kuin kansainvälisellä tasolla. Postoperatiivisen kuolleisuuden suhteen tulokset ovat jopa hieman

paremmat. Neoadjuvanttihoitojen suhteen näkymät ovat yhtä lupaavia kuin muuallakin kirjallisuudessa.

LÄHTEET

1. Engholm, G., Ferlay, J., Christensen, N., et al. NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the nordic countries, version 7.3. Association of the Nordic Cancer Registries 2016. www.ancr.nu. Radical cystectomy in men 7.3.3.1.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
3. Sairanen, J., et al. Virtsarakkosyöpä. Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim, 2018. 134: 723–31.
4. Hernandez, V., et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol*, 2017. 35: 539.e17.
5. Veskimäe, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*, 2017. 120: 12.
6. Bai, S., et al. The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder cancer: A Retrospective Propensity Score-matched Study. *Urology*, 2019. 125: 138.
7. Bruins, H.M., et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 1065.
8. Rai, B.P., et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: Cd011903.
9. Wilson, T.G., et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 363.
10. Tang, K., et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*, 2014. 9: e95667.
11. Gerharz, E.W., et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*, 2003. 91: 143.
12. Longo, N., et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 118: 521.
13. Deliveliotis, C., et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology*, 2005. 66: 299.
14. Lee, R.K., et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int*, 2014. 113: 11-23.
15. Hautmann, R.E., et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 2006. 24: 305.

16. Stein, J.P., et al. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2003. 92: 12.
17. Karl, A., et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 335.
18. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666.
19. Bruins, H.M., et al. 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.
20. Pfister, C., et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*, 2021. 79: 214.
21. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 202.
22. Griffiths, G., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2171.
23. Collaboration, A.B.C.M-a. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003. 361: 1927.
24. Pietzak, E.J., et al. Genomic Differences Between "Primary" and "Secondary" Muscle-Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*, 2019. 75: 231.
25. Powels, T., et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med*, 2019. 25: 1706.
26. Necchi, A., et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 3353.
27. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 189.
28. Berg, S., et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer*, 2019. 125: 1449.
29. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931.
30. Zaghoul, M.S., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg*, 2018. 153: e174591.
31. Hossain, D.M.S. and Madaan, S. Use of Clavien-Dindo classification in urology part 1 pelvic surgery. *Urology News*, 2016. 20: 3.

32. Pitkaniemi, J., et al. Syöpä 2019. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 96. Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki 2021.
33. Peltonen, M., et al. Lihavuuden, diabeteksen ja muiden glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden esiintyvyys suomalaisessa aikuisväestössä. Dehkon 2D-hanke. Suom Lääkäril, 2006. 3:163–8.
34. Wright, J.L., et al. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008. 112: 2401.
35. Dash, A., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*, 2008. 113: 2471.
36. Hautmann, R.E., et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*, 2010. 184: 990.
37. Trinh, V.Q., et al. In-hospital mortality and failure-to-rescue rates after radical cystectomy. *BJU International*, 2013. 112(2): E20-7.
38. Cookson, M.S., et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol*, 2003. 169: 101.
39. Shabsigh, A., et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*, 2009. 55: 164.
40. Porter, M.P., et al. Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a population-based cohort study. *World J* 2011. 29:73.
41. Nielsen, M.E., et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the Nation Cancer Data Base. *BJU Int*, 2014. 114: 46.
42. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61:1039.
43. Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 2006.
44. Nuhn, P., et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2012. 61: 58.