

Jaakko Ahti

PENISKARSINOOMAN OPERATIIVINEN HOITO JA KOMPLIKAATIOT TURUN ALUEELLA VUOSINA
2006–2017

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2019

Jaakko Ahti

PENISKARSINOOMAN OPERATIIVINEN HOITO JA KOMPLIKAATIOT TURUN ALUEELLA VUOSINA
2006–2017

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Otto Ettala

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Kliininen laitos

AHTI, JAAKKO: Peniskarsinooman operatiivinen hoito ja komplikaatiot Turun alueella vuosina 2006–2017

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Urologia
Tammikuu 2019

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää Turun alueella vuosina 2006–2017 operatiivisesti hoidettujen peniskarsinoomien hoitotuloksia ja hoidon komplikaatioita. Peniskarsinooma on harvinainen syöpä ja sen ilmaantuvuus Suomessa on matala. Tästä huolimatta hoitoa ei ole keskitetty. Tutkimuksen toinen tavoite oli havaita mahdolliset puutteet potilaiden hoidossa ja osoittaa näin tarve peniskarsinooman hoidon keskittämisestä Suomessa. Hoitopolkua verrattiin peniskarsinooman eurooppalaiseen hoitosuositukseen.

Tutkimuksessa analysoitiin retrospektiivisesti Turun alueella vuosina 2006–2017 leikatut peniskarsinoomat. Potilaiden tiedot haettiin Tyksin potilastietojärjestelmästä ja lopulliseen tutkimukseen saatiin 60 potilasta. Potilaiden perustiedoista kerättiin ikä, tupakointi, painoindeksi ja sairastavuutta kuvaava CCI-indeksi. Peniskarsinoomalle altistavista tekijöistä taulukoitiin esinahan ahtaus, peniksen valkojäkäjä ja kondyloomat. Tuumorista kerättiin ylös sen ulkonäköön ja kokoon viittaavat tiedot sekä histologinen luokitus. Tuumorin levinneisyyden arvioimiseksi taulukoitiin kliiniset ja patologiset TNM-luokitukset. Leikkauksertomuksista haettiin leikkauksen tyyppi, sen tekijä ja leikkauuspäivämäärä. Leikkaukskomplikaatioita seurattiin Clavien Dindo -luokituksen avulla. Seuranta-aika oli kolme kuukautta.

Tutkimuksessa havaittiin, että hoidossa ja raportoinnissa oli merkittäviä puutteita. Ennen operaatiota kudosnäyte oli otettu vain 55 %:lta potilaista ja kuvantamistutkimus tehty vain 40 %:lle. Myös patologisten leikkauksmarginaalien ilmoittamisessa oli puutteita. Operaatioita oltiin tehty Turun alueella Tyksissä, Loimaan kantasairaalassa ja Salon aluesairaalassa. Porin keskussairaalassa tai yksityisellä sektorilla operoituja potilaita ei otettu tutkimukseen. Operatöörejä oli yhteensä 17, mikä tarkoittaa 3,5 leikkausta yhtä operatööriä kohden 12 vuodessa. Leikkaukskomplikaatioiden määrä oli samalla tasolla kuin laajemmissa eurooppalaisissa tutkimuksissa, mutta nivusimusolmukkeiden poistoleikkauksissa komplikaatioita esiintyi huomattavan paljon eurooppalaisiin tutkimuksiin verrattuna. Vakavimmilta komplikaatioilta vältyttiin ja yksikään potilaista ei tiettävästi tarvinnut tehohoito-tasosta interventiota leikkaukskomplikaation vuoksi. Tästä huolimatta tutkimuksessamme todettiin selvä tarve peniskarsinoomahoitojen keskittämistoimille Suomessa.

Avainsanat: Peniskarsinooma, penissyöpä, leikkaushoito

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	2
1.1 Ilmaantuvuus ja riskitekijät	2
1.2 Oireet ja ennuste	2
1.3 Levinneisyyden arviointi	3
1.4 Hoito	4
1.5 Ongelmakohtia	5
2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	6
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	6
4 TULOKSET	7
4.1 Tutkimusväestö	8
4.1.1 Potilaiden perustiedot	8
4.1.2 Potilaiden oireet	9
4.2 Tuumorin ominaisuudet	9
4.2.1 Tuumorin kliininen luokitus	9
4.2.1 Tuumorin patologinen luokitus	11
4.3 Operatiivinen hoito	12
4.3.1 Leikkaustyypit	12
4.3.2 Operatöörit	13
4.3.3 Komplikaatiot	14
5 YHTEENVETO	15
6 JOHTOPÄÄTÖKSET	17
7 LÄHTEET	18
8 LIITTEET	20

1. JOHDANTO

1.1 Ilmaantuvuus ja riskitekijät

Peniskarsinooma on harvinainen syöpä länsimaissa. Sen ilmaantuvuuden arvioidaan Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa olevan noin 1,0/100 000 (Jakobsen ym. 2014). Suomessa ilmaantuvuus on tätäkin alhaisempi, sillä vuonna 2016 peniskarsinooman ikävakioitu ilmaantuvuus oli Suomessa vain 0,65/100 000 (Suomen syöpärekisteri 2018). Peniskarsinooman ilmaantuvuus vaihtelee runsaasti eri valtioiden välillä ja on voimakkaasti yhteydessä korkean riskin HPV-virusten (Human papillooma virus) vallitsevuuteen väestössä (Backes ym. 2009). Muita merkittäviä riskitekijöitä peniskarsinoomalle ovat esinahan ahtauma (fimoosi), krooniset tulehdukset, tupakointi, alhainen sosiaaliluokka ja koulutustaso, huono hygienia sekä seksikumppanien suuri määrä. Myös ikä on merkittävä riskitekijä, sillä taudin ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä ja on korkeimmillaan noin 60-vuotiaana. (Hakenberg ym. 2015.)

Alle 18-vuotiaana suoritettu peniksen ympärileikkaus vähentää riskiä sairastua peniskarsinoomaan (Larke ym. 2011). Tsen ym. (2001) raportoivat tutkimuksessaan, että ympärileikkauksen profylaktinen hyöty oli kuitenkin huomattavasti pienempi, kun verrokkiryhmään otettiin vain potilaita, joilla ei ollut esinahan ahtautta tiedossa. Ympärileikkauksen lisäksi tautia voidaan ehkäistä huolehtimalla hyvästä genitaalialueen hygieniasta ja suojautumalla kondomilla HPV-infektioilta (Serrano ym. 2018). Peniskarsinoomaa aiheuttavat samat korkean riskin HPV-tyypit kuin naisten kohdunkaulan syöpää (Hakenberg ym. 2015). HPV-rokotusten lisääminen naisille kansalliseen rokotusohjelmaan vähentänee myös peniskarsinooman tautitaakkaa tulevaisuudessa. Kansainvälisesti onkin käyty keskustelua myös miesten HPV-rokotuksien tarpeesta peniskarsinooman ehkäisyn tehostamiseksi (Stratton ja Culkin 2016).

1.2 Oireet ja ennuste

Peniskarsinoomista yli 95 % on levyepiteelisyöpiä (Hakenberg ym. 2015). Peniskarsinooma sijaitsee tyypillisimmin terskan tai esinahan alueella ja leviää ensisijaisesti nivusimusolmukkeisiin. Imusolmukkeisiin leviäminen on oleellista potilaan ennusteen

kannalta. (Vasarainen ja Perttilä 2018.) Yksittäinen etäpesäke nivusimusolmukkeessa verrattuna tautivapaisiin nivusimusolmukkeisiin laskee 5-vuotisennustetta 92 %:sta 73 %:iin. Lantion imusolmukkeisiin levinneen taudin ennuste on vieläkin huonompi, ja viiden vuoden kuluttua elossa on vain 33 % potilaista. (Veeratterapillay ym. 2015.)

Peniskarsinooman ensioireet johtuvat usein kasvaimen aiheuttamasta ärsytyksestä. Tyypillisiä oireita ovat kutina ja polte esinahan alla, peniksen haavautuminen ja verinen vuoto peniksestä. Kipu on ensioireena harvinainen. (Pow-Sang ym. 2010.) Oireiden tunnistettavuusongelmat, taudin arkaluonteisuus ja kivun puute aiheuttavat viivettä hoitoon hakeutumisessa. Lucky ym. (2009) julkaisivat vuonna 2009 Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa, että potilaiden hoitoonhakeutumisasiivie oireiden alkamisesta oli keskimäärin 5,8 kuukautta.

1.3 Levinneisyyden arviointi

Peniskarsinooman levinneisyyden arvioinnissa käytetään apuna TNM-luokitusta, joka on esitetty taulukossa 1. TNM-lyhenteessä "T" tulee sanasta tumour, "N" sanasta nodes ja "M" sanasta metastases. Kuvantaminen on keskeisessä roolissa TNM-luokituksen määrittämisessä. Paikallisen levinneisyyden määrittämisessä käytetään magneettikuvantamista ja ultraääni-tutkimuksia. Etäpesäkkeiden kuvantamiseen voidaan käyttää tietokonetomografiaa, magneettikuvantamista, positroniemiissio-tietokonetomografiaa tai ultraääntä. Peniskarsinoomalle ei ole toistaiseksi löydetty spesifistä tuumorimarkkeria. (Hakenberg ym. 2015.)

Taulukko 1. Peniskarsinooman TNM-luokitus

Primaarituumori (T-luokka)
TX: Primaarituumoria ei voida määrittää.
T0: Primaarituumorista ei ole viitteitä.
Tis: In Situ Karsinooma.
Ta: Ei-invasiivinen verrukoottinen karsinooma.
T1: Tuumori tunkeutuu epiteelin alla olevaan kudokseen.
T2: Tuumori tunkeutuu virtsaputken tai siittimen paisuvaiseen.
T3: Tuumori tunkeutuu virtsaputkeen tai eturauhaseen.
T4: Tuumori tunkeutuu muihin lähikudoksiin.
Alueelliset imusolmukkeet (N-luokka)
NX: Alueellisia imusolmukkeita ei voida määrittää.
N0: Ei viitteitä alueellisista imusolmuke-etäpesäkkeistä.
N1: Yksi toispuoleinen etäpesäke nivustaipeen pinnallisessa imusolmukkeessa.
N2: Useampi toispuoleinen tai molemmiin puoleisiin etäpesäkkeet nivustaipeen pinnallisissa imusolmukkeissa.
N3: Etäpesäkkeitä syvässä nivusalueen imusolmukkeissa tai lantion imusolmukkeissa.
Etäpesäkkeet (M-luokka)
MX: Etäpesäkkeitä ei voida määrittää.
M0: Ei etäpesäkkeitä.
M1: Etäpesäkkeitä on.

1.4 Hoito

Peniskarsinoomaa voidaan hoitaa operatiivisesti leikkaushoidolla sekä konservatiivisesti laser-, säde- ja solunsalpaajahoidoilla (Vasarainen ja Perttilä 2018). Leikkaushoidot voidaan karkeasti jakaa kasvavan invasiivisuuden mukaan muutoksen poistoon, ympärileikkaukseen, terskan poistoon, siittimen osittaiseen poistoon ja siittimen amputaatioon. Levinneiden kasvainten hoitona on aina siittimen osittainen tai täydellinen poisto. Säästävämpiä toimenpiteitä suositaan, jos peniksen toiminta halutaan säilyttää, kasvaimen histologia on korkeintaan kohtalaisesti erilaistunut ja TNM-luokitus on enintään T1. Jos havaitaan vähintään yksi imusolmuke-etäpesäke, tehdään aina myös nivusimusolmukkeiden poistoleikkaus. (Hakenberg ym. 2015.)

Peniskarsinooman operatiivisen hoidon komplikaatiot ovat melko yleisiä ja niitä esiintyy noin joka viidennessä siittimen poistossa. Tavallisimpia komplikaatioita ovat haavainfektiot, virtsatietulehdukset ja verenvuoto. (Velazquez ym. 2018.) Nivusimusolmuke-evakuaatioissa

komplikaatioita esiintyy huomattavasti useammin, jopa 50 %:lla leikatuista (Vasarainen ja Perttilä 2018). Komplikaatioiden välttämiseksi on tärkeää valita nivusimusolmukkeiden poistoon tulevat potilaat tarkasti. Dynaamisessa vartijaimusolmuketutkimuksessa ruiskutetaan primaarikasvaimen alueelle radioaktiivista isotooppia ja väriainetta, jotka kulkeutuvat sieltä vartijaimusolmukkeeseen ja auttavat sen löytämisessä. Sitten vartijaimusolmukkeesta otetaan näyte, joka lähetetään leikkauksen aikana jääleikkeenä patologin arvioitavaksi. Histologinen löydös määrittelee nivusimusolmuke-evakuaation tarpeellisuuden. (Hakenberg ym. 2015.)

1.5 Ongelmakohtia

Harvinaisuutensa vuoksi peniskarsinooman hoitoon on kiinnitetty Suomessa vain vähän huomiota. Peniskarsinooman hoitoa varten ei ole ollut suomenkielistä ohjeistusta ennen vuotta 2018. Hoidon suunnittelussa on käytetty Euroopan Urologi -yhdistyksen laatimaa hoitosuosituksia (Jakobsen ym. 2014). Vuonna 2018 julkaistiin Duodecim-lehdessä artikkeli peniskarsinooman hoidosta (Vasarainen ja Perttilä 2018). Suomenkielisiä hoitosuosituksia peniskarsinoomaan ei tiedettävästi ole aikaisemmin julkaistu tieteellisessä lehdessä, joten artikkelin odotetaan parantavan suomalaisten urologien tietoisuutta peniskarsinooman hoidosta.

Vähäisistä hoitomääristä huolimatta peniskarsinooman hoitoa ei ole Suomessa keskitetty. Vuonna 2014 peniskarsinoomaa hoiti operatiivisesti Suomessa peräti 20 sairaalaa (Jakobsen ym. 2014). Peniskarsinooman hoito on Suomea ja Norjaa lukuun ottamatta keskitetty muissa Pohjoismaissa. Harvinaisten leikkauksien keskittämisen eduista on lukuisia myönteisiä tutkimuksia (Ahola ym. 2017). Iso-Britanniassa peniskarsinooman operatiivisen hoidon keskittäminen on parantanut hoitotuloksia ja potilastytyvyyttä sekä lisännyt peniksen toimintaa säästävien leikkausten osuutta (Ayres ym. 2014, Green ym. 2014).

Peniskarsinooman hoidon laatua, komplikaatioita ja tuloksia koskevaa tutkimusta ei Suomessa ole juurikaan tehty. Hoitotuloksia ei myöskään ole rekisteröity kansallisesti, vaikka osa suuremmista sairaaloista on kerännyt hoitotuloksia koskevaa tietoa itsenäisesti. (Jakobsen ym. 2014.)

2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoitus on kartoittaa Turun alueella operatiivisesti hoidettuja peniskarsinomia. Tutkimuksessa perehdyttiin potilaiden hoitopolkuihin ja selvitettiin, noudattivatko hoitopolut pääasiassa peniskarsinooman eurooppalaista hoitosuositusta. Tarkoitus oli havaita mahdolliset puutteet hoitoketjuissa ja osoittaa tarve peniskarsinooman hoidon keskittämiseksi Suomessa.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa analysoitiin retrospektiivisesti Tyksissä, Salon aluesairaalassa ja Loimaan aluesairaalassa vuosina 2006–2017 leikatut peniskarsinoomat. Potilaiden tunnistamisen tietojärjestelmistä suoritettiin Auria tietopalvelu (ATP). Potilaat haettiin potilaskertomustekstistä hakusanoilla: ”peniskarsinooma, peniscarcino, penile, carc, penis, carci ja penissy”. Lisäksi potilaita haettiin diagnoositietokannasta ICD-10 diagnoosilla C60. Haun aikaikkuna oli 1.1.2004 – 30.9.2017.

Potilaiden perustiedoista ikä, painoindeksi (Body mass index, BMI) ja tupakointitausta taulukoitiin. Lisäksi potilastiedoista taulukoitiin peniskarsinooman tunnetut riskitekijät: esinahan tiukkuus (fimoosi), peniksen valkojäkälä (balanitis xerotica obliterans, BXO) sekä kondyloomien hoito.

Perussairaudet huomioitiin määrittämällä näiden perusteella jokaiselle potilaalle Charlson comorbidity index (CCI) kuvaamaan potilaan 10-vuotisennustetta. CCI huomioi potilaiden tyypillisimmät perussairaudet ja pisteyttää nämä niiden ennustevaikutuksen perusteella. Lopuksi erilliset sairauspisteet lasketaan yhteen, ja kokonaispistemäärän perusteella muodostuu laskennallinen eliniänodote. Eliniänodote heikkenee kokonaispistemäärän kasvaessa. CCI -pisteytys on esitetty tarkemmin liitteessä 1.

Tuumorin kliiniseksi kuvaamiseksi kerättiin tiedot tuumorin halkaisijasta, ulkonäöstä ja sijainnista. Operaatiota edeltäneestä tilanteesta taulukoitiin potilaan oireet, kuvantaminen,

kudosnäyte ja sen luokitus sekä kliiniseen tutkimukseen ja kuvantamisiin perustuva kliininen TNM-luokitus. Tuumorin patologisista ominaisuuksista taulukoitiin patologistaanatomisen diagnoosi (PAD), tuumorin poistomarginaali sekä patologinen TNM-luokitus.

Kaikille tutkimukseen valituille potilaille tehtiin jokin penikseen kohdistuva toimenpide. Toimenpiteen syy, päivämäärä, tekijä ja toimenpideluokka kerättiin taulukkoon. Lisäksi taulukoitiin tiedot mahdollisista vartijamusolmuketutkimuksista ja nivusimusolmuke-evakuaatioista. Monille tutkimukseen otetuista potilaista oli tehty useita penikseen kohdistuvia toimenpiteitä. Tutkimuksessa otettiin huomioon neljä ensimmäistä toimenpidettä.

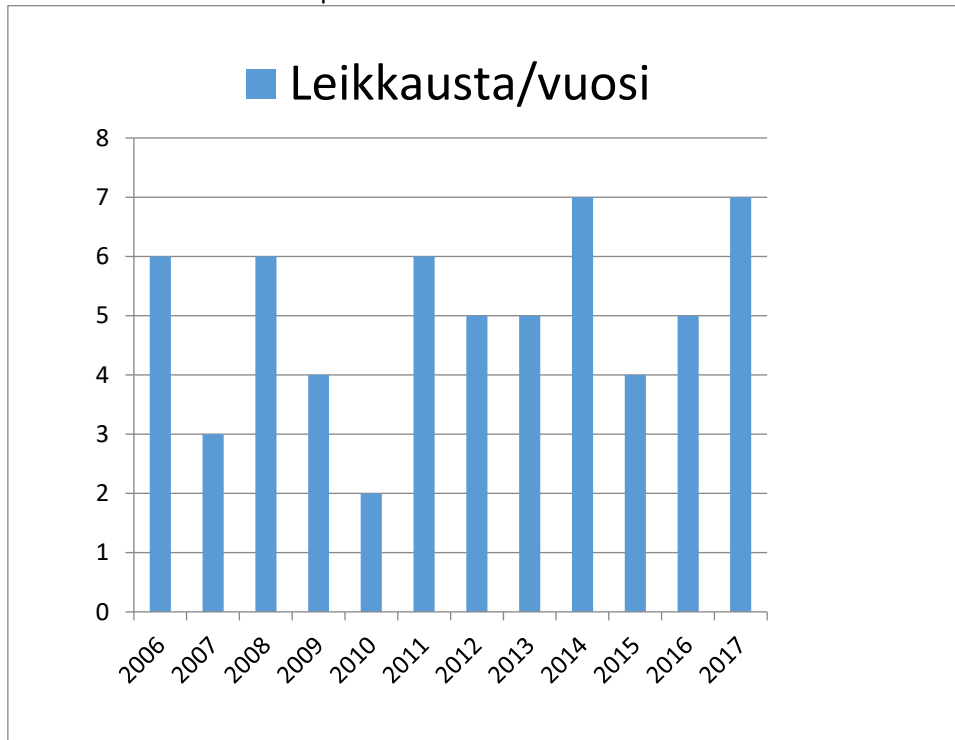
Leikkausten laatua arvioitiin jatko-operaatioiden ja komplikaatioiden avulla. Ensimmäistä operaatiota seuranneet jatko-operaatiot taulukoitiin syyn mukaan kolmeen luokkaan: jäännöstuumori, komplikaatio tai muu syy. Komplikaatioista kirjattiin ylös komplikaation tyyppi ja vakavuus. Komplikaatioiden vakavuuden määrittämiseen käytettiin Clavien Dindo -luokitusta. Clavien Dindo -luokituksessa kolmen kuukauden sisällä toimenpiteestä ilmaantuneet komplikaatiot pisteytetään aiheutuneen haitta-asteen perusteella 0–5 pisteeseen. Jokaisesta toimenpiteestä kirjattiin kaikki komplikaatiot, ja jos komplikaatioita oli enemmän kuin yksi määritettiin Clavien Dindo -luokitus vaikeimman komplikaation perusteella. Clavien Dindo -luokitus on esitetty tarkemmin liitteessä 2.

Potilaiden selviytymistä seurattiin Tyksin sairaskertomusmerkinnöistä. Seuranta-aika aloitettiin toimenpidepäivästä ja päätettiin viimeiseen sairaskertomusmerkintään Tyksin tietojärjestelmässä. Lisäksi kirjattiin, oliko potilas kuollut vai elossa sairaskertomusmerkintöjen perusteella.

4. TULOKSET

Tietokantahaulla löydettiin yhteensä noin 150 potilasta, joista 60 täytti kriteerit Turun alueella operatiivisesti hoidetuista peniskarsinoomista vuosien 2006-2017 välillä. Yhteenlaskettuna operaatioita oli vuodessa keskimäärin viisi. Operaatioiden määrä vuosittain on esitetty kuvassa 1.

Kuva 1. Peniskarsinoomaoperaatioiden määrä Turun alueella vuosina 2006–2017



4.1 Tutkimusväestö

4.1.1 Potilaiden perustiedot

Potilaiden hoitoonhakeutumiskä oli keskimäärin 65 vuotta. Nuorin operoitu potilas oli 44-vuotias ja vanhin 86-vuotias. Potilaista ilmoitti tupakoivansa 27 %. Potilaiden BMI:n keskiarvo oli 30 kg/m². Valtaosa potilaista, joiden BMI oli ilmoitettu, täytti vähintään lievän ylipainon kriteerit, sillä 78 %:lla potilaista BMI oli yli 25 kg/m². Vain yhdeksällä potilaalla BMI oli normaali (< 25 kg/m²), ja vastaavasti yhdeksällä potilaalla BMI ylitti vaikean lihavuuden rajan (> 35 kg/m²).

Potilaiden perussairaudet määritettiin ja näiden perusteella potilaille laskettiin Charlson comorbidity index (CCI), jonka tulokset on esitetty taulukossa 2. Kaikille potilaille tilastoitiin vähintään kiinteä tuumori, minkä vuoksi potilaiden CCI oli vähintään 2. Muita merkittäviä tekijöitä olivat etäpesäke (22 %), diabetes (22 %), sairastettu sydäninfarkti (7 %) ja aivoinfarkti (5 %)

Peniskarsinoomalle altistavista tekijöistä fimoosin, peniksen valkojäkälän ja kondyloomien esiintyvyys tutkimusväestössä on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Perustiedot potilaista

Potilaiden määrä ; n	60
Ikä, vuosi ; ka (SD)	65(10)
Tupakointi ; n(%)	
Kyllä	16(27)
Ei	32(53)
BMI, kg/m² ; ka (SD)	30(6)
CCI ; n(%)	
2–3	12(20)
4–5	22(37)
6–7	11(18)
8–9	12(20)
10–11	3(5)
Fimoosi ; n(%)	
Kyllä	23(38)
Ei/Ei tiedossa	37(62)
Peniksen valkojäkälä; n(%)	
Kyllä	10(17)
Ei/Ei tiedossa	50(83)
Kondyloomia hoidettu ; n(%)	
Kyllä	8(13)
Ei/Ei tiedossa	52(87)

ka=keskiarvo; SD=keskihajonta; BMI=Body mass index;
CCI=Charlson comorbidity index

4.1.2 Potilaiden oireet

Potilaiden oireet hoitoon hakeutuessa määritettiin ja jaettiin kuuteen luokkaan. Tavallisimmat oireet olivat ihon kovettuma (43 %) ja tuumori (42 %). Potilaista 25:llä tuumori tai kovettuma oli ainoa oire. Lisäksi kahdella potilaalla patti nivusessa oli ainoa oire. Potilaista 50 %:lla oli kuitenkin useampi kuin yksi oire. Yleisiä oireita olivat paikallinen tulehdus (23 %), virtsaamisvaikeus (22 %), kipu (12 %) ja verivirtsaisuus (10 %). Yksittäisinä oireina esiintyi lisäksi anemiaa, peniksen punoitusta ja peniksen valkojäkälää.

4.2 Tuumorin ominaisuudet

4.2.1 Tuumorin kliininen luokitus

Tuumori sijaitti 55 %:lla potilaista terskassa ja oli suurimmalta halkaisijaltaan keskimäärin 29 millimetriä. Tuumorin halkaisija oli 78 %:lla potilaista yli 10 millimetriä, ja 28 %:lla potilaista tuumorin halkaisija oli yli 3 senttimetriä. Tuumorin ulkonäköä oli kuvailtu 38 potilaan kohdalla. Tuumoreista haavautuvia oli 21, syylämäisiä 9 ja papillaarisia 4. Loput kuvatuista kasvaimista olivat edellä mainittujen yhdistelmiä.

Tuumorin kliininen TNM-luokitus on esitetty taulukossa 2. Kliininen TNM-luokitus määritettiin potilailta kliinisen tutkimuksen ja kuvantamistutkimusten perusteella. Vain 24:lle potilaalle tehtiin kuvantamistutkimus. 11:lle potilaalle tehtiin magneettikuvantaminen, 11:lle tietokonetomografia, 5:lle ultraääni-tutkimus ja 3:lle positroniemissio-tietokonetomografia. Seitsemälle potilaalle tehtiin useita eri kuvantamistutkimuksia.

Potilaiden kasvaimista otettiin kudoksenäytteitä tuumorin tyypittämiseksi ennen operaatiota. Kudoksenäyte otettiin ennen toimenpidettä 33:lta potilaalta. 30:lta potilaalta näyte otettiin vain peniksen tuumorista, ja kolmelta potilaalta otettiin lisäksi kudoksenäyte etäpesäkkeestä ultraääniohjatusti. Yleisin löydös oli levyepiteelikarsinooma (squamous cell carcinoma, SCC), joita oli yhteensä 25 kappaletta. Paikallisesti rajoittuneita tuumoreita oli näistä 10. Erilaistumisasteeltaan luokan 1 tuumoreita oli 4, erilaistumisasteeltaan luokan 2 tuumoreita oli 8, ja erilaistumisasteeltaan luokan 3 tuumoreita oli 3. Lisäksi kahden levyepiteelikarsinooman erilaistumisastetta ei ilmoitettu.

Taulukko 3. Tuumorin ominaisuudet ennen toimenpidettä

Tuumorin halkaisija, mm; ka(SD)	29(22)
Tuumorin sijainti; n(%)	
Terska	33(55)
Varsi	13(22)
Molemmat	14(23)
Preoperatiivinen kudospäyte; n(%)	
Ei tiedossa	1(2)
Otettu	33(55)
Ei otettu	26(43)
Preoperatiivinen kuvantaminen; n(%)	
Ei tiedossa	1(2)
Preoperatiivinen kuvantaminen	24(40)
Ei preoperatiivista kuvantamista	35(58)
Kliininen T-luokka; n(%)	
Ei tiedossa	56(93)
Tis	1(2)
T1	0(0)
T2	2(3)
T3	1(2)
T4	0(0)
Kliininen N-luokka; n(%)	
Ei tiedossa	24(40)
N0	21(35)
N1	3(5)
N2	10(17)
N3	2(3)
Kliininen M-luokka; n(%)	
Ei tiedossa	39(65)
M0	17(28)
M1	4(7)

mm=millimetri; ka=keskiarvo; SD=keskihajonta

4.2.2 Tuumorin patologinen luokitus

Poistettu tuumori lähetettiin patologin tutkittavaksi kaikissa 60 tapauksessa. Poistomarginaali oli mainittu positiiviseksi 40:ssä tapauksessa. Tarkka poistomarginaali oli ilmoitettu 32:n tuumorin osalta. PAD-löydöksistä 55 kappaletta oli luonteeltaan pahanlaatuisia ja 5 kappaletta hyvänlaatuisia. PAD-löydökset on esitetty tarkemmin taulukossa 4.

Patologisten löydösten perusteella tuumorille määritettiin patologinen TNM-luokitus. Patologinen T-luokka saatiin määritettyä 78 %:lle tuumoreista. Patologinen N-luokka pystyttiin määrittämään vain potilaille, joille oli tehty imusolmuke-evakuaatio tai otettu näyte

nivusimusolmukkeesta. Patologinen M-luokka oli määritetty vain yhden potilaan kohdalla, joten patologinen M-luokka jätettiin pois tästä tutkimuksesta. Patologinen TNM-luokitus on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Tuumorin postoperatiivinen luokitus

Tuumorin PAD; n(%)	
Pahanlaatuinen	55(92)
<i>SCC, erilaistumisaste 1</i>	15(25)
<i>SCC, erilaistumisaste 2</i>	21(35)
<i>SCC, erilaistumisaste 3</i>	6(10)
<i>SCC in situ</i>	8(13)
<i>SCC, erilaistumisaste ei tiedossa</i>	5(8)
Hyvänlaatuinen	5(8)
<i>Tulehduksellinen muutos</i>	3(5)
<i>Bowenoidi papuloosi</i>	1(2)
<i>Ei löydöksiä</i>	1(2)
Patologinen poistomarginaali; n(%)	
Ei tiedossa	15(25)
Positiivinen	40(67)
Negatiivinen	5(8)
Patologinen T-luokka; n(%)	
Ei tiedossa	13(22)
pT0	2(3)
pTis	8(13)
pTa	2(3)
pT1	16(27)
pT2	13(22)
pT3	4(7)
pT4	2(3)
Patologinen N-luokka*; n(%)	
pN0	2(13)
pN1	1(7)
pN2	9(60)
pN3	3(20)

PAD=patologisanatominen diagnoosi; SCC=levyepiteelikarsinooma

*määritetty vain imusolmuke-evakuaatio- tai imusolmukenäytepotilailta

4.3 Operatiivinen hoito

4.3.1 Leikkaustyyppit

Ensivaiheen operaatioita oli yhteensä 60, ja ne jaettiin tilastointivaiheessa viiteen tyyppiin hoidon invasiivisuuden perusteella. Yleisimmät leikkaushoidot olivat siittimen osittainen poisto (partielli penektomia) ja ympärileikkaus. Muita leikkaustyyppijä olivat siittimen

täydellinen poisto (totaalipenektomia), terskan poisto (glansektomia) ja paikallisen muutoksen poisto. Penikseen kohdistuvien leikkausten lisäksi tehtiin nivusimusolmuke-
evakuaatioita yhteensä 12 kappaletta eli 20 %:lle leikatuista potilaista. Penikseen
kohdistuneiden operaatioiden jakauma on esitetty taulukossa 5.

Eri penisleikkausten yhteydessä tehtiin myös neljä vartijaimusolmuketutkimusta, joista
kolmessa käytettiin gammadetektorin lisäksi siniväriä osoittamaan vartijaimusolmuke. Yksi
vartijaimusolmuketutkimus tehtiin molemmille puolille ja kolme toispuoleisesti. Lisäksi
jääleiketutkimus tehtiin seitsemän operaation yhteydessä. Jääleike oli positiivinen viidessä
tutkimuksessa ja negatiivinen kahdessa.

Ensimmäisen operaation lisäksi 22:lle potilaalle tehtiin vähintään yksi peniksen lisäoperaatio.
Ensimmäisen lisäoperaation syy oli jäännöstuumori 64 %:ssa, komplikaatio 23 %:ssa ja muu
syy 13 %:ssa tapauksista. Toinen lisäoperaatio tehtiin seitsemälle potilaalle, näistä neljä johtui
komplikaatiosta ja kolme jäännöstuumorista.

Taulukko 5. Operaatiot Turun alueella vuosina 2006–2017

Operaatioiden määrä/vuosi; ka(SD)*	5(1.5)
Operaatioiden** määrä/potilas; n(%)	
1	38(63)
2	15(25)
3	2(3)
vähintään 4	5(8)
Primaarioperaatio, kpl; n(%)	
Totaali penektomia	10(17)
Partielli penektomia	22(37)
Glansektomia	3(5)
Ympärileikkaus	20(33)
Muutoksen poisto	5(8)
Imusolmuke-evakuaatio; n(%)	12
Primaarioperaation yhteydessä	7(58)
Ennen primaarioperaatiota	1(8)
Primaarioperaation jälkeen	4(33)

ka=keskiarvo; SD=keskihajonta

*katso myös kuva 1. **vain penikseen kohdistuvat operaatiot

4.3.2 Operatöörit

Leikkaushoitoon osallistui useita eri urologeja. Pääoperatöörejä oli yhteensä 17 kappaletta eli
28 % primaarileikkausten kokonaismäärästä. Monissa leikkauksissa oli pääoperatöörin lisäksi

myös toinen urologi. Operoivista urologeista 8 (47 %) oli kymmenen vuoden aikana Turun alueella ollut peniskarsinoomaleikkauksen pääoperatööri vain 1–2 kertaa. Vain 4 (24 %) urologia oli toiminut pääoperatöörinä vähintään viidessä leikkauksessa.

4.3.3 Komplikaatiot

Kaikista leikatuista potilaista 67 % selvisi ilman komplikaatioita, jolloin Clavien Dindo -luokaksi tilastoitiin 0. Luokan 1 komplikaatioita oli 5 (8 %), luokan 2 komplikaatioita myös 5 (8 %) ja luokan 3 komplikaatioita 8 (13 %). Luokan 4 ja 5 komplikaatioita ei esiintynyt.

Eniten komplikaatioita esiintyi nivusimusolmuke-evakuaatioiden yhteydessä. Evakuaatioita tehtiin yhteensä 12 kappaletta, ja näistä 10:ssä (83 %) ilmaantui jokin komplikaatio. Penistoimenpiteiden yhteydessä komplikaatioita esiintyi vain 25 %:lla potilaista.

Yleisimpiä leikkauskomplikaatioita olivat erilaiset hoidettavat haavainfektiot, joita oli yhteensä kahdeksan kappaletta. Näistä viisi vaati antibioottihoitoa, kirurgisesti hoidettavia haavainfektioita oli kaksi ja yksi haavainfektioista hoidettiin paikallisesti. Toinen yleinen komplikaatio oli virtsaamisvaikeus, jota esiintyi seitsemällä potilaalla. Komplikaatiot ja niiden luokitukset ovat esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. Primaarileikkauksen* komplikaatiot

Clavien Dindo -luokitus; n(%)	
Ei tiedossa	2(3)
0	40(67)
1	5(8)
2	5(8)
3	8(13)
4	0(0)
5	0(0)
Leikkauskomplikaation laatu; n(%)	
Virtsaamisvaikeus	7(39)
Haavainfektio, vaati antibioottia	5(28)
Haavainfektio, vaati operaatiota	2(11)
Haavainfektio, hoito bed-side	1(6)
Pitkittänyt dreeneritys	2(11)
Antibioottiripuli	1(6)
Peniksen turvotus	1(6)

*Taulukossa on huomioitu myös ne nivusimusolmuke-evakuaatiot, jotka tehty primaarileikkauksen yhteydessä.

5. YHTEENVETO

Tutkimuksessamme havaittiin, että Turun alueella operatiivisesti hoidettujen peniskarsinoomapotilaiden sairastavuus oli keskimäärin runsasta. Hoidon suunnittelussa havaittiin puutteita, sillä kudoksenäytteiden ja kuvantamistutkimusten käyttö oli suosituksia vähäisempää. Operatiivisen hoidon tulokset noudattivat kansainvälisissä tutkimuksissa saatuja tuloksia, ja penistoimenpiteissä komplikaatioita esiintyi yhtä paljon.

Vaikka tutkimuksemme otanta oli pienehkö, olivat tutkimustulokset vertailukelpoisia kansainvälisiin tutkimuksiin verrattuna. Tutkimusväestö oli hyvin linjassa kansainvälisiin tietoihin, sillä potilaat olivat keskimäärin 60-vuotiaita ja heidän painoindeksinsä keskiarvo oli 30 kg/m². Potilaat hakeutuivat myös Turun alueella hoitoon melko pitkällä viiveellä. Varsinaista viivettä ei tutkimuksessa määritetty, mutta tulovaiheessa potilaiden tuumorin halkaisijan keskiarvo oli noin kolme senttimetriä, mikä tarkoittanee keskimääräisellä tuumorin kasvunopeudella useiden kuukausien viivettä. Potilaiden sairastavuus oli myös melko korkea, mikä nähdään CCI-luokituksesta taulukossa 2.

Tutkimus oli retrospektiivinen, mikä aiheutti huomattavia haasteita tiedon keräämiselle. Varsinkin tutkimuksen aikaikkunan alkupuolella potilastiedot olivat erittäin vähäisiä, ja löydöksiä oli raportoitu huonosti. 2010-luvulla potilasasiakirjojen laajuus parani merkittävästi, ja tulokset oli raportoitu huomattavasti kattavammin. Peniskarsinooman riskitekijöitä oli raportoitu varsin heikosti, ja erityisesti negatiivisia löydöksiä kuten kondyloomien tai esinahan ahtauman puuttumista ei mainittu useimmiten ollenkaan. Tästä huolimatta esinahan ahtaumien määrä oli merkittävä ja huomattavasti koholla tavalliseen väestöön verrattuna (Pakkasjärvi ja Ripatti 2018).

Koska peniskarsinooma on kansainvälisestikin harvinainen syöpäsairaus, siihen liittyvät hoitosuosituksot perustuvat pitkälti retrospektiivisiin tutkimuksiin ja prospektiiviseen näyttöön perustuvia hoitosuosituksia on vähän. Tästä johtuen peniskarsinooman hoitokäytännöt ovat vaihdelleet huomattavasti eri keskusten ja erityisesti eri maiden välillä. Tutkimuksessa havaittiin, että hoitoketjut poikkesivat toisistaan yksittäisten potilaiden välillä. Lisäksi hoitoketjut poikkesivat keskimäärin myös eurooppalaisesta hoitosuosituksesta. Eurooppalaisessa hoitosuosituksessa suositellaan kudoksenäytteen ottamista ennen

operaatiota jokaiselta peniskarsinoomapotilaalta epäilyn varmentamiseksi ja invaasioyvyyden määrittämiseksi (Hakenberg ym. 2015). Tutkimuksessa todettiin, että preoperatiivinen koepala oli otettu vain 33:lta potilaalta eli 55 %:lta leikatuista.

Eurooppalainen hoitosuositus ei määritä kuvantamistutkimuksia välttämättömiksi kliinisesti selvän peniskarsinoomapotilaan kohdalla, mutta kuvantamisia suositellaan levinneisyyden ja leikattavuuden arvioimiseksi. Tutkimuksessa havaittiin, että kuvantamistutkimuksien käyttö oli suosituksia alhaisemmalla tasolla. Kuvantamistutkimus ennen operaatiota oltiin tehty vain 40 %:lle potilaista.

Paikallisen invaasioyvyyden määrittämiseksi indusoidussa erektiossa otettu magneettikuva auttaa leikkausmuodon suunnittelussa, erityisesti pyrittäessä peniksen toimintaa säästävään kirurgiaan (Vasarainen ja Perttilä 2018). Magneettikuvantamisia oli suoritettu yhteensä vain 12 kappaletta. Magneettikuvantamisen heikko saatavuus tutkimuksen aikaikkunan alussa todennäköisesti vähentää otettujen magneettikuvien määrää.

Eurooppalainen hoitosuositus kannustaa myös palpoimaan nivusimusolmukkeet tarkasti, ja mikäli palpaatiolöydös on epävarma esimerkiksi lihavan potilaan kohdalla, suositellaan kuvantamistutkimuksia (Hakenberg ym. 2015). Tutkimuksessa potilaan nivusimusolmukestatus määritettiin kliinisellä N-luokalla, jonka määrittämiseen käytettiin tietoja suoritetusta nivusten palpaatiosta tai kuvantamistutkimuksista. Erityisesti palpaatiolöydöksiä ei usein oltu merkitty potilasasiakirjoihin, mikä toi esiin retrospektiivisen tutkimuksen haasteet. Kliinistä N-luokkaa ei pystynyt määrittämään ollenkaan 40 %:lle leikatuista potilaista.

PAD-näyte oli otettu jokaiselta potilaalta. 92 % näistä lausuttiin pahanlaatuisiksi. Patologisen leikkausmarginaalin ilmoittamisessa oli puutteita, sillä sitä ei ilmoitettu ollenkaan 25 %:n osalta. Patologinen leikkausmarginaali oli useassa tapauksessa myös ilmoitettu vain joko puhtaaksi tai epäpuhtaaksi, ja tarkkaan terve kudospäänteen ei otettu kantaa.

Leikkaustulosten ja potilaiden seurannan raportointi oli muista hoidon osa-alueista poiketen raportoitu melko hyvin. Komplikaatioiden luokittamiseksi tutkimuksessa käytetty Clavien Dindo -luokitus oli määritettävissä 97 %:lle potilaista. Kaiken kaikkiaan komplikaatioita esiintyi

33 %:ssa leikkauksista. Komplikaatioiden määrä oli erityisen suuri nivusimusolmuke-evakuaatioissa, sillä 12:sta evakuaatiosta peräti 10:ssä esiintyi komplikaatioita. Vain penikseen kohdistuneissa toimenpiteissä komplikaatioita tuli 25 %:ssa operaatioista. Vakavimmilta komplikaatioilta vältyttiin, sillä Clavien Dindo -luokan 4 ja 5 komplikaatioita ei ollut yhtään. Komplikaatioiden määrä oli samalla tasolla kuin kansainvälisissä tutkimuksissa on raportoitu. Kansainvälisissä tutkimuksissa peniskarsinoomaleikkauksissa on komplikaatioita ollut n. 20 %:ssa leikkauksista (Velazquez ym. 2018). Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole määritetty komplikaatioiden vaikeusastetta tutkimuksemme vertailukelpoisesti. Nivusimusolmuke-evakuaatioissa komplikaatioita on todettu jopa 50 %:ssa leikkauksista (Hakenberg ym. 2015).

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Yksi tämän tutkimuksen tavoitteista oli selvittää leikkausten keskittämisen hyötyjä. Tutkimuksessa havaittiin, että Turun alueella 12 vuoden aikana suoritetuissa 60:ssa peniskarsinoomaleikkauksessa oli peräti 17 eri pääoperatööriä. Tämä tarkoittaa keskimäärin 3,5 operaatiota urologia kohden 12 vuoden aikana eli yksi operaatio yli kolmen vuoden välein. Yksi leikkausten keskittämisen suurimmista eduista olisi leikkausmäärien keskittyminen tietyille erikoistuneille urologeille. Tällöin voidaan odottaa, että hoitoketjut noudattavat paremmin hoitosuosituksia, hoitotulokset ovat parempia ja komplikaatioita esiintyy vähemmän.

Tutkimuksemme otanta on pieni, mutta tästä huolimatta voidaan todeta peniskarsinoomapotilaiden hoidossa ja hoidon raportoinnissa parantamisen varaa. Peniskarsinooman hoito olisi mielekästä keskittää Suomessa yhteen tai korkeintaan kahteen yksikköön pienelle määrälle urologeja, jotta yksikön peniskarsinoomaleikkauksien määrän kasvu mahdollistaisi hoidon kehittämisen ja paremman hoitokäytäntöjen seuraamisen. Peniskarsinooman hyvä hoito vaatii urologian lisäksi hyvää yhteistyötä syöpätautien, kuvantamiskeskuksen sekä toimenpide-radiologian kanssa, joten hoito olisi järkevintä keskittää yliopistolliseen sairaalaan.

7. LÄHTEET

- Ahola, R. ym. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *The British Journal of Surgery* (2017), 104(11):1532-1538.
- Ayres, BE. ym. Has centralisation of penile cancer services in the United Kingdom improved survival? *Eur Urol Suppl* (2014), 13:e50.
- Backes, DM. ym. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* (2009), 20(4):449-57.
- Green, E. ym. The effect of centralisation on the management of penile cancer. *Eur Urol Suppl* (2014), 13:e51.
- Hakenberg, OW. ym. EAU guidelines on penile cancer. *Eur Urol* (2015), 67:142–50.
- Jakobsen, JK. ym. Penile cancer in Scandinavia: Current practice and future perspectives. *Scandinavian Journal of Urology* (2014), 50: 1, 90-92.
- Larke, NL. ym. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* (2011), 22:1097–110.
- Lucky, MA. ym. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect* (2009), 85(7):527-30.
- Pakkasjärvi, N., Ripatti, L. Hoituuko lapsen fimooosi ajan kanssa, glukokortikoidivoiteella vai kirurgialla? *Duodecim* (2018), 134(21):2127-30.
- Pow-Sang, MR. ym. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology* (2010), 76:S2-6.
- Serrano, B. ym. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* (2018), 47:14-26.
- Stratton, KL., Culkin, DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park)* (2016), 30(3):245-9.
- Suomen syöpärekisteri 2018. www.syoparekisteri.fi.
- Tsen, HF. ym. Risk factors for penile cancer: results of a populationbased case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* (2001), 12(3):267-77.
- Vasarainen, H., Perttilä, I. Penissyövässä kohti säästävämpää kirurgiaa. *Duodecim* (2018), 134(18):1803-10.
- Veeratterapillay, R. ym. Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. *Urology* (2015), 85:1097–101.

Velazquez, N. ym. Development of a Novel Prognostic Risk Score for Predicting Complications of Penectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. Clin Genitourin Cancer (2018), S1558-7673(18)30068-5.

8. LIITTEET

Liite 1. Charlson Comorbidity index -pisteytys

Pisteet	Sairaus tai riskitekijä
1	Sydäninfarktin sairastanut
	Sydämen vajaatoiminta
	Ääreisverenkierron sairaus
	AVH: Lievä aivoinfarkti tai TIA
	Muistisairaus
	Krooninen keuhkosairaus
	Sidekudossairaus
	Lievä maksasairaus
	Refluksitauti
	Diabetes ilman komplikaatioita
	Ikä 50–59 vuotta
2	Hemiplegia
	Keskivaikea tai vaikea munuaissairaus
	Diabetes, jossa komplikaatioita
	Solida tumori
	Leukemia
	Lymfooma
	Ikä 60–69 vuotta
3	Keskivaikea tai vaikea maksasairaus
	Ikä 70–79 vuotta
4	Ikä yli 80 vuotta
6	Metastaattinen tumori
	AIDS

AVH= aivoverenkiertohäiriö; TIA= Transient ischemic attack; AIDS= Acquired immunodeficiency syndrome

Liite 2. Clavien Dindo -luokitus

Luokka	Kuvaus
I	Mikä tahansa poikkeavuus normaalista postoperatiivisesta kulusta ilman tarvetta kirurgiseen, endoskooppiseen, radiologiseen tai farmakologiseen hoitoon. Kuume-, kipu- ja pahoinvointilääkkeet sekä diureetit, elektrolyytit, fysioterapia ja bed-side hoidetut haavainfektiot kuuluvat tähän luokkaan.
II	Komplikaatio vaatii potilaan hoitoa sellaisella lääkkeellä, jota ei ole mainittu I-luokassa. Verensiirrot ja täysin parenteraalinen ravitsemus kuuluvat tähän luokkaan.
III	Komplikaatio vaatii kirurgista, endoskooppista tai radiologista hoitoa.
IV	Henkeä uhkaava komplikaatio, joka vaatii hoitoa valvonta- tai teho-osastolla. Sisältää keskushermoston komplikaatiot*.
V	Potilaan kuolema.

*Sisältää aivoinfarktin, aivoverenvuodon, lukinkalvonalaisen vuodon, mutta ei TIA(transient ischemic attack)-kohtausta.