

Jaakko Kokkonen

Ulkosynnyttimien syövän ennusteelliset tekijät

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Jaakko Kokkonen

Ulkosynnyttimien syövän ennusteelliset tekijät

Klininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Marjut Rintala

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

SISÄLLYS

1. JOHDANTO

2. ULKOSYNNYTTIMIEN SYÖPÄ

3. ULKOSYNNYTTIMIEN SYÖVÄN ENNUSTEELLISET TEKIJÄT

3.1 IKÄ

3.2 KASVAIMEN KOKO

3.3 LEVINNEISYYSASTE

3.4 IMUSOLMUKELEVINNEISYYS

4. VULSAMET-AINEISTON KERÄYS

4.1 VULSAMET-TUTKIMUS

4.2 AINEISTON KERÄYS

5. TUTKIMUKSEN TULOKSET

5.1 IKÄ

5.2 KASVAIMEN KOKO

5.3 LEVINNEISYYSASTE

5.4 IMUSOLMUKELEVINNEISYYS

6. POHDINTA

7. LÄHTEET

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KOKKONEN, JAAKKO: Ulkosynnyttimien syövän ennusteelliset tekijät

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 18s.

Naistentautioppi

Maaliskuu 2019

Syventävien opintojeni kirjallinen työ koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja käytännön osuudesta. Työni tarkoitus on kasata tietoa ulkosynnyttimien syöpien ennusteellisista tekijöistä. Tekijöistä valittiin ikä, kasvaimen koko, levinneisyysaste ja imusolmukelevinneisyys tarkastelua varten. Kerron myös lyhyesti ulkosynnyttimien syövästä. Käytännön osuuteni liittyi vulsamet-tutkimuksessa tehtyyn potilastietojen keräämiseen, sekä näiden tietojen käsittelyyn.

Kirjallisuuskatsaukseen valitsin sellaiset artikkelit, jossa tutkitaan ulkosynnyttimien syövän ennusteellisia tekijöitä. Tekijöiden merkitystä arvioitiin elinajanennusteella ja tautivapaalla selviytymisellä. Tutkimuksessani laskin edellä mainitut arvot vulsamet-tutkimuksen potilasaineistosta ja katsoin, löytyykö tilastollisesti merkitseviä ennusteellisia tekijöitä.

Ulkosynnyttimien syövän ennusteellisten tekijöiden tilastollisesta merkityksestä ei ole selkeää yksimielisyyttä. Suurin näyttö lienee levinneisyysasteella, eli korkean asteen syöväällä on huonompi ennuste. Leviäminen imusolmukkeisiin ennusti huonompaa ennustetta sekä-, että tautivapaaseen ennusteeseen. Iällä ja kasvaimen koolla ei ollut tilastollista merkitystä ennusteeseen. Tutkimuksessani tilastollisesti merkitsevät ennusteelliset tekijät elinaikaennusteeseen olivat ikä, kasvaimen koko, levinneisyysaste ja imusolmukelevinneisyys. Tautivapaaseen ennusteeseen ei löytynyt ennusteellisia tekijöitä. Käytännön osuuden tulosten luotettavuuden kannalta on muistettava, että potilasaineisto oli melko pieni (n=86) ja tietojen haku oli vajaiden potilasmerkintöjen vuoksi osin puutteellista.

Avainsanat: Ulkosynnyttimien syöpä, ennusteelliset tekijät

1. JOHDANTO

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä selvitetään ulkosynnyttimien syöpien ennusteellisten tekijöiden vaikutusta potilaiden selviytymiseen. Lisäksi siinä vertaillaan Turun yliopistollisessa sairaalassa (TYKS) hoidettujen potilaiden ennustetta kirjallisuudesta löydettyihin arvoihin.

Ennusteellisilla eli prognostisilla tekijöillä tarkoitetaan ominaisuuksia ja ilmiöitä, jotka vaikuttavat sairauden kulkuun. Jotta tekijän voidaan katsoa olevan ennusteellinen tietylle sairaudelle, tulee sen olla voimakkaasti korreloitunut sairauden kanssa tai sillä tulee olla selvä syy-seuraussuhde sairauteen, jota se ennustaa.

Syventävät opintoni koostuvat tästä kirjallisesta työstä, joka koostuu kirjallisuuskatsauksesta sekä VULSAMET-tutkimukseen liittyvistä potilastietojen käytöstä ja keruusta. Kirjallisuuskatsauksessa keskitytään artikkeleiden referointiin ja ennusteellisten tekijöiden arviointiin. Lopuksi kerrotaan tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ennusteellisista tekijöistä.

2. ULKOSYNNYTTIEMIEN SYÖPÄ

Ulkosynnyttimien syöpä on harvinainen gynekologinen syöpä, joka kattaa noin 3–5 % kaikista synnytimien syövästä. Suomessa tapauksia todetaan noin 90–100 tapausta vuosittain ja niistä 80 % on yli 65-vuotiailla. Syöpä sijaitsee tavallisimmin isojen häpyhuulten alueella, mutta se voi sijaita myös pienissä häpyhuulissa, häpykielessä tai välilihan alueella. (Ulkosynnyttimien syöpä. Terveyskirjasto.)

Ulkosynnyttimien syöpä voi kehittyä kahden eri mekanismin kautta. Ensimmäinen mekanismi liittyy ihmisen papilloomaviruksen (HPV) infektiin, joka aiheuttaa ulkosynnyttimien intraepiteelialisen neoplasian (VIN), joka altistaa ulkosynnyttimien syöväälle. Alkatout työryhmineen arvioi, että keskimäärin 80 % naisista, jotka eivät saaneet hoitoa VIN III -tyyppiseen neoplasiaan, sairastui invasiiviseen ulkosynnyttimien syöpään. Tämän tyyppinen syöpä esiintyy yleensä nuoremmilla henkilöillä (ikä 35–65 vuotta). Toinen ulkosynnyttimien syövän mekanismi liittyy ulkosynnyttimien ei-neoplastiseen epiteelialiseen häiriöön (VNED) ja vanhenemiseen liittyvään solujen atypiaan. Potilaat ovat yleensä vanhempia (ikä 55–85 vuotta). Valkojäkälän on ajateltu olevan epiteelialisen häiriön taustalla. (Alkatout ym. 2015.)

3. ULKOSYNNYTTIMIEN SYÖVÄN ENNUSTEELLISET TEKIJÄT

Ulkosynnyttimien syövän tärkein ennusteellinen tekijä on nivus- ja lantioimusolmukkeiden etäpesäkkeiden muodostuminen. Ekstrakapsulaarinen imusolmukkeiden kasvu, kahteen tai useampaan imusolmukkeeseen leviäminen tai imusolmukkeen yli 50 % korvautuminen kasvainkudoksella merkitsee huonoa ennustetta. Muita mahdollisia ennusteellisia tekijöitä ovat levinneisyysaste (stage), imutieinvaasio, primaarituumorin koko ja erilaistuminen, potilaan ikä, kasvaimen tervekudosmarginaali, ulkosynnyttimien valkojäkälinfektio ja HPV-infektio. (Alkatout ym. 2015.)

Ulkosynnyttimien syövän luokittelu tapahtuu FIGO-asteikolla. Asteen 0 tauti on syövän esiaste eli in situ- karsinooma. Asteen I taudissa primaarikasvain on alle 2 cm:n kokoinen, kun taas asteen II taudissa kasvain on yli 2 cm:n kokoinen. Asteissa I–II taudissa ei ole invaasiota viereisiin kudoksiin. Asteen III taudilla on invaasiota virtsaputkeen, vaginaan, perineumiin tai anukseen. Asteen IV taudilla on invaasiota rakkoon, peräsuoleen, luuhun tai se on lähettänyt etäpesäkkeitä kauemmaksi.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tietolähteenä on PubMed-tietokanta, jossa haku tehtiin lauseella ”Squamous cell carcinoma AND vulva* AND prognostic*”. Haku rajattiin koskemaan vain ihmisiä ja kokonaisia ilmaisia artikkeleita, jolloin siitä löytyi 39 artikkelia. Tutkimuksista valittiin ne, jotka käsittelivät ulkosynnyttimien syövän ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä. Katsaukseen otettiin mukaan myös muutama tutkimus hakukentän ulkopuolelta, jotka olivat aiheeseen liittyviä. Yhteensä katsaukseen otettiin mukaan 15 tutkimusta, joissa kaikissa käsitellään ulkosynnyttimien syöpään vaikuttavia tekijöitä tai hoitoon liittyviä käytäntöjä.

3.1 IKÄ

Korkeamman iän on ajateltu olevan mahdollinen ennusteellinen tekijä ulkosynnyttimien syövälle. Hypoteesina on, että vanhempi ikä nostaisi uusiutumaa ja kuoleman riskiä. Yap (2016) työryhmineen tutki 201 potilaan ryhmää. Potilaille oli diagnosoitu ulkosynnyttimien levyepiteelikarsinoma vuosien 2000 ja 2008 välillä. Ryhmästä tutkittiin yksittäisiä ennusteellisia tekijöitä syövän uusiutumaa varten. Ikä oli yksi tutkittava parametri ja sitä tutkittiin jatkuvana muuttujana. Tuloksissa ikä lisäsi paikallisen uusiutumaa vaaraa 2% joka vuosi. (Yap ym. 2016.)

Woolderink ym. tutki vuonna 2006 125 potilaan ryhmää. Yli 74 vuoden ikä oli tilastollisesti merkitsevä itsenäinen riskitekijä paikalliselle uusiutumalle. Iällä ei ollut tilastollista merkitystä kaukouusiutumalle tai elinajanodotteelle. (Woolderink ym. 2006.)

Eräässä tutkimuksessa ikä yli 75 oli tilastollisesti merkitsevä tekijä vähentämään riskiä saada paikallinen uusiutuma verrattuna alle 75 vuoden ikään. Tutkimuksessa toisaalta mainittiin, että muissa tutkimuksissa tulokset olivat päinvastaiset ja pienen potilasaineiston kanssa voi tulla virheellisiä tuloksia. (Sznurkowski, ym. 2010.)

Yleinen käsitys iän merkityksestä uusiutumaa ennusteellisena tekijänä on, että vanhempi ikä lisää riskiä saada ulkosynnyttimien syövän uusiutuma. Tutkimustieto ei kuitenkaan anna tälle selkeää tukea ja asiasta tulisi tehdä lisää tutkimusta.

3.2 KASVAIMEN KOKO

Primaarikasvaimen koolla on arveltu olevan ennusteellista merkitystä ulkosynnyttimien syövän paikallisen uusiutuman riskiin. Fonseca–Moutinho (2000) työryhmineen tutki paikallisen uusiutuman ennusteellisia tekijöitä radikaalin ulkosynnyttimien poiston ja molemminpuolisen eli bilateraalisien nivusimusolmukkeiden poiston yhteydessä. Yhteensä tutkimukseen otettiin mukaan 104 hoidetusta potilaasta 56 potilasta. Kahden vuoden seurannan aikana 11 potilasta sai paikallisen uusiutuman. Primaarikasvaimen koolla ei ollut tilastollista merkitystä uusiutuman kannalta. (Fonseca–Moutinho ym. 2000.)

Sznurkowski ja Emerich (2010) etsi itsenäisiä ennusteellisia tekijöitä paikalliselle ulkosynnyttimien syövän uusiutumalle Gdanskin yliopiston naistenklinikan potilasaineistosta. Potilaita oli 93, joista valittiin 56 lopulliseen tutkimukseen. Kymmenen potilasta sai paikallisen uusiutuman, viisi nivusuusiutuman ja neljä muuhun kauempaan elimeen tulleen uusiutuman. Tutkimuksessa ei löydetty ennusteellista yhteyttä kasvaimen koon ja uusiutuman välillä. (Sznurkowski ym. 2010.)

Baiocchi (2015) työryhmineen etsi itsenäisiä ennusteellisia tekijöitä paikalliselle uusiutumalle sekä tautivapaalle ajalle (DFS, Disease free survival) ja elinaikaennusteella (OS, Overall survival). Yli 4 cm kasvainkoko ja imusolmuke-etäpesäke olivat mahdollisia ennusteellisia tekijöitä, mutta tutkimus ei saavuttanut tieteellistä merkitystä. Yli 4 cm:n kasvaimilla oli lyhyempi tautivapaa-aika kuin alle 4 cm:n kasvaimilla. (Baiocchi ym. 2015.)

Kirjallisuuden mukaan primaarikasvaimen koolla ei yksinään ole ennusteellista merkitystä ulkosynnyttimien syövän uusiutumaa tai elinaikaennusteeseen. Kasvaimen koolla voi olla mahdollinen yhteys tautivapaaseen aikaan, mutta toisaalta tarvitaan enemmän tutkimusta selvän syy-yhteyden todistamiseen.

3.3 LEVINNEISYYSASTE (Stage)

Dass ja Kuper-Hommel (2017) tutkivat Uuden Seelannin Waikato-alueen ulkosynnyttimien syövän potilasaineistoa. Potilaat oli jaettu eri levinneisyysasteisiin FIGO-määritelmien mukaisesti. Elinajan ennuste viiden vuoden ajalla oli asteella I 73 %, asteella II 40 %, asteella III 44 % ja asteella IV 29 %. Tautivapaa selviytyminen oli asteella I 94 %, asteella II 60 % ja asteella III 59 %. Kuten ulkosynnyttimien syövän

kohdalla yleensä, jäi tutkimuksessa epäselväksi sairauden yhteys kuolemaan, sillä potilaat olivat jo sairastuessaan vanhoja ja monisairaita. (Dass ym. 2017.)

Taudin asteella näyttää olevan merkitystä taudin uusiutumisen kannalta. Tutkimuksessa, jossa katsottiin portugalilaisen potilasryhmän ulkosynnyttimien syövän hoitoa, huomattiin, että uusiutumia tuli pelkästään potilaille, joilla oli vähintään FIGO-levinneisyysaste IVa:n syöpä. Lisäksi kyseisillä potilailla oli merkittävä määrä nivusimusolmukeleviämisistä. (Fouseca–Moutinho ym. 2000.)

Tantipalakorn työryhmineen (2009) tutki 121:n potilaan aineistosta seurantatuloksia FIGO-levinneisyysaste I ja II syöpien välillä. Potilaita seurattiin 1987–2005 välisellä ajalla. Viiden vuoden elinaikaennuste asteen I taudeissa oli 97 % ja asteen II taudeissa 95 %. Tautivapaa selviytyminen oli asteen I taudissa 86 % ja asteen II taudissa 94 %. Todetaan, että I–II asteen taudeissa levinneisyysasteella ei ole merkitystä taudin uusiutumisen tai potilaan selviytymisen kannalta. (Tantipalakorn ym. 2009.)

Eräässä 90 potilaan aineistossa vuosilta 1984–2002 vertailtiin FIGO-asteen merkitystä tautivapaaseen selviytymiseen. Asteilla I–IV oli viiden vuoden tautivapaa selviytyminen 100 %:ia, 100 %, 86 % ja 29 %. Kaikkien potilaiden viiden vuoden tautivapaa selviytyminen oli 83 %. Tutkijat esittivät, että levinneisyysasteen IV taudilla on selkeä riski uusiutua alempia levinneisyysasteita todennäköisemmin. (Chan ym. 2007.)

3.4 IMUSOLMUKELEVINNEISYYS

Nivuksen ja lantion imusolmukkeiden tila on yksi ulkosynnyttimien syövän tärkeimmistä ennusteellisista tekijöistä. Seuraavassa kappaleessa käsitellään tutkimuksia, jotka ovat käsitelleet imusolmukelevinneyden merkitystä potilaan tautivapaaseen ennusteeseen ja elinaikaennusteeseen.

Imusolmukepositiivisen taudin hoitona on yleisesti pidetty täydellistä nivusalueen imusolmukepoistoa. Vähemmän radikaalina vaihtoehtona on pidetty kliinisesti todettujen imusolmukkeiden poistamista tai vartijaimusolmuketutkimusta, jonka jälkeen annettaisiin sädehoitoa. Nooij ym. toteaa tutkimuksessaan, että hoitolinjojen välillä ei ole eroa uusiutumisen kannalta, mutta vähemmän radikaalilla vaihtoehdolla on huomattavasti pienempi komplikaatioriski ja olisi siten suositeltavampi. (Nooij ym. 2015.)

Koko aineistossa nivusseudun uusiutumisen todennäköisyys on 1,6 %:n luokkaa, jos imusolmukepoiston jälkeen ei ole todettavissa syöpäkudosta poistetuissa

imusolmukkeissa. Riski on kuitenkin paljon suurempi, jos löydettyjen imusolmukkeiden määrä on alle yhdeksän tai jos kasvain on huonosti erilaistunut. Mekanismi syövän uusiutumiseen on ilmeisesti mikrometastaasin jääminen imukudokseen tai uusi leviäminen jäljelle jääneen imutien kautta, mihin kirurgialla pystytään harvoin vaikuttamaan. (van Beekhuizen ym. 2014.)

Toisaalta toisessa tutkimuksessa todettiin, että paikallisen-, nivusseudun- tai distaalisen uusiutuman riski ei kasvanut, vaikka imusolmukkeiden poistossa poistettiin alle kuusi imusolmuketta. Uusiutuman riski ei riippunut siitä, löytyikö imusolmukkeiden poistossa etäpesäkettä vai ei. Tutkimuksen pohdinnassa todetaan, että potilasaineisto on liian pieni tekemään johtopäätöksiä tuloksista. (Diehl ym. 2016.)

Vartijaimusolmuketutkimus tehdään selvittämään imusolmukelevinneisyyttä. Siinä käytetään 99m-teknetium-merkkiainetta ja patenttisistä mahdollisen imusolmukelevinneisyyden toteamiseksi. Periaatteena tutkimuksessa on, että sekä väri- että merkkiaine hakeutuvat lähimpään imusolmukkeeseen, joka poistetaan ja tutkitaan kasvainsolukon varalta. Vartijaimusolmukepositiivisuus korreloi potilaiden vanhempaan ikään, isompaan kasvaimen, syvempään invaasioon ja korkeampaan luokkaan (gradus).

Vartijaimusolmuketutkimus on turvallinen ja tarkka tapa selvittää imusolmukelevinneisyyttä ainakin paikallisissa ulkosynnyttimien syövässä. Vaikka positiivinen löydös on yleensä aihe nivusimusolmukkeiden poistoon, voitaisiin tämä tietyissä potilasryhmissä välttää. Tätä kevyempää hoitolinjaa voitaisiin käyttää etenkin, jos potilas on saamassa leikkauksenjälkeistä sädehoitoa. (Nica ym.2019.)

Vartijaimusolmukkeiden koepala ja tutkimus on luotettava kertomaan syövän paikallisuudesta, jos primaarikasvain on unifokaalinen, eli sijaitsee vain yhdessä paikassa, pieni (alle 4 cm) ja kun muissa leikkausta edeltävissä tutkimuksissa ei tule esille selvää etäpesäkettä. Tutkimus vähentää operatiivista morbiditeettia, eli sairastuvuutta, hyväennusteisissa taudeissa. Paikallisessa taudissa, vartijaimusolmukkeen ollessa negatiivinen, hoidoksi riittää primaarikasvaimen tarpeeksi laaja poisto ja seuranta. (Brincat ym. 2017.)

Vartijaimusolmuketila on potilaan ennusteen kannalta oleellinen tieto. GROINSS-V-I-tutkimuksessa arvioitiin vartijaimusolmuketutkimuksen turvallisuutta pitkäaikaisen ennusteen valossa. Viiden vuoden seurannan aikana vartijaimusolmukepositiivisista potilaista 8 % oli tullut paikallinen uusiutuma ja vartijaimusolmukenegatiivisilla 2,5 %. Kymmenen vuoden eloonjääminen oli positiivisten kohdalla 65 %, kun negatiivisilla se oli vastaavasti 91 %. Tutkimus kertoo, että ennuste on oleellisesti parempi

vartijaimusolmukenegatiivisilla potilailla kuin -positiivisilla potilailla. (Te Grootenhuis ym. 2016.)

4. VULSAMET-AINEISTON KERÄYS

4.1 VULSAMET-TUTKIMUS

Vulsamet-tutkimuksessa etsitään tekijöitä, jotka vaikuttavat ulkosynnyttimien syövän invaasioon ja esiintymiseen erilaisten biomarkkereiden avulla. Tutkimuksessa etsitään erityisesti tekijöitä, jotka vaikuttavat imusolmukeleviämiseen. Tutkimuksen tulokset voivat tuoda uusia täsmälääkkeitä ulkosynnyttimien syöpään ja muuttaa erilaisten genitaalialueen ihottumien hoitokäytäntöä. (Vulsamet. Auria biopankki.)

4.2 TUTKIMUSAINEISTON KERÄYS

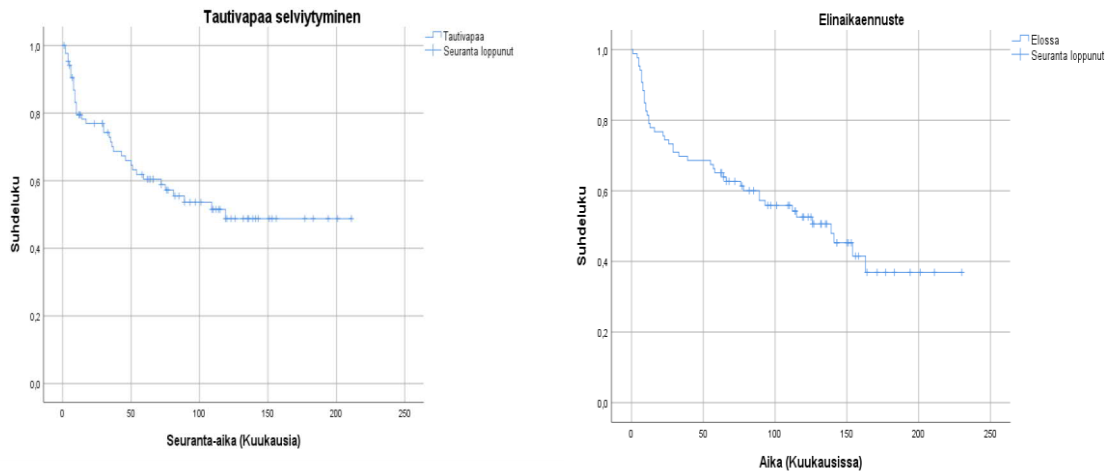
Minun osani tutkimuksessa oli potilastietojen kerääminen potilastietojärjestelmästä. Etsittäviä asioita olivat esimerkiksi potilaan ikä sairastumishetkellä, tietoa primaarihoidosta sekä tietoa uusiutumista ja niiden hoidosta. Näistä tiedoista pystyin kokoamaan tulokset-osion. Muuten en ottanut kantaa Vulsamet-tutkimuksen tuloksien analysointiin.

Tutkimukseen kuuluu 90 potilasta, joille on asetettu C51.0 (ulkosynnyttimien pahanlaatuinen muutos) -alkuinen ICD-10 diagnoosi vuosina 1999–2013. Lopulta tiedonkäsittelyyn valittiin 86 potilasta, koska kaikilta ei löytynyt tarvittavia tietoja. Potilasaineistoon valittiin ainoastaan levyepiteelisyövät, eikä syövän esiastemuutoksia, eli karsinooma in situ, otettu mukaan. Sairastuneiden keski-ikä sairastumishetkellä oli 70 vuotta (vaihteluväli 43–96 vuotta). Tieto vietiin Microsoft Access -tietokantaan. Potilaiden tiedot käsiteltiin SPSS-ohjelman avulla, jolla laskettiin eri tekijöiden vaikutusta elinaikaennusteeseen. Seuranta-aika määriteltiin primaarihoidon viimeisestä päivämäärästä 1.9.2018 asti. Seuranta-aika oli keskimäärin 119 kuukautta (vaihteluväli 1–211 kuukautta). Seuranta-aika päättyi joko kuolemaan tai TYKS–ERVA-alueen seurantojen loputtua. Tieto esitellään Kaplan–Meier-kuvaajalla.

5. TUTKIMUKSEN TULOKSET

Potilaista 37 sai uusiutuman seuranta-ajan kuluessa. Tämä on 43 % koko aineistosta. Viiden vuoden tautivapaa selviytyminen oli 60,2 % (kuvaaja 1). Potilaista 44 kuoli

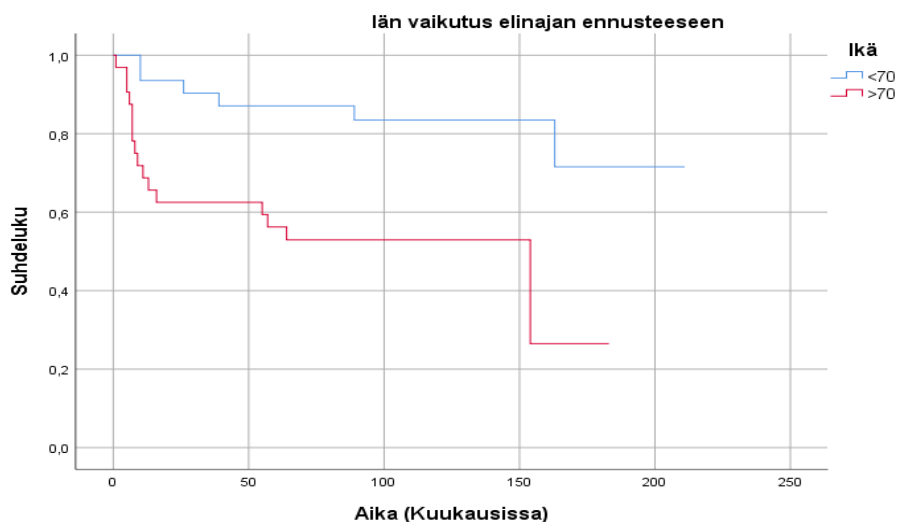
seurannan aikana, tämä on 51,2 % koko aineistosta. 22 (25,6 %) kuoli ulkosyntyttimien syöpään ja 22 (25,6 %) kuoli muihin syihin (kuvaaja 2).



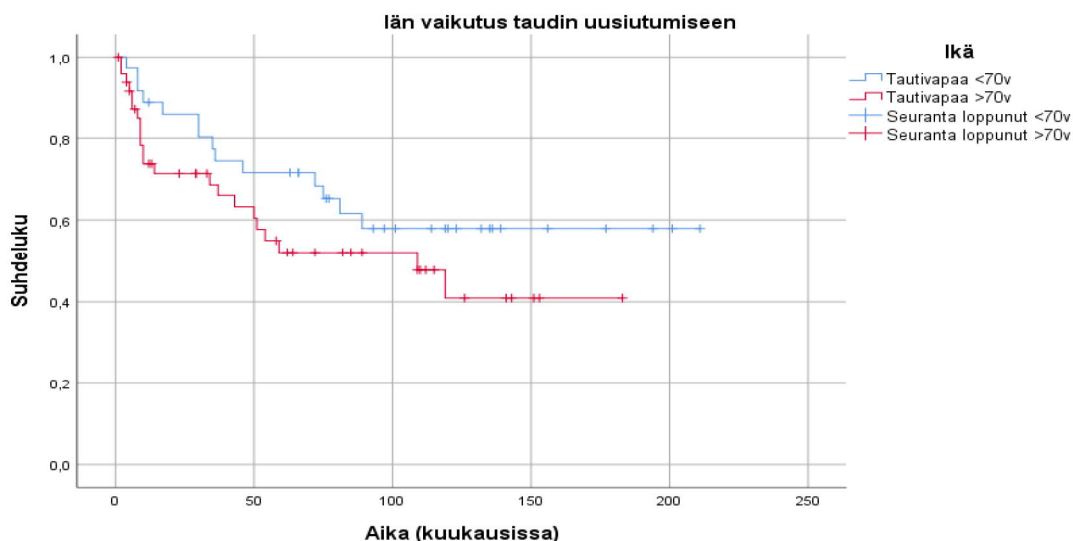
Kuvaaja 1 (vasemmalla). Koko aineiston tautivapaa selviytyminen seuranta-ajan funktiona. Kuvaaja 2 (oikealla). Koko aineiston elinajan ennuste seuranta-ajan funktiona.

5.1 IKÄ

Potilaiden ikää katsottiin yksittäisenä ennusteellisenä tekijänä uusiutumisen ja selviytymisen kannalta. Aineisto jaettiin kahteen ryhmään: yli 70-vuotiaat ja alle 70-vuotiaat. Potilaita oli yhteensä 86, joista 22 kuoli muihin syihin. Muihin syihin kuolleet otettiin pois elinajan ennusteen arvioinnista. Yli 70-vuotiaiden ryhmään kuului 49 potilasta, 22 sai uusiutumisen (45 %). Seuranta-aika oli keskimäärin 79 kuukautta (95 %:n luottamusväli 58–99 kuukautta). Alle 70-vuotiaiden ryhmään kuului 37 potilasta, joista 11 kuoli (30 %) ja 14 sai uusiutumisen (39 %). Seuranta-aika oli keskimäärin 172 kuukautta (95 %:n luottamusväli 144–200 kuukautta). Ulkosyntyttimien syöpään kuolleita oli 22, joista 16 oli yli 70 vuotiaita ja 6 alle 70 vuotiaita. Aineistossa löydettiin tilastollinen merkitys (p-arvo alle 0.001) iän ja elinajan ennusteen välillä, mutta tautivapaan selviytymisen ja iän välillä ei löytynyt tilastollista yhteyttä. (Taulukot 3 ja 4.)



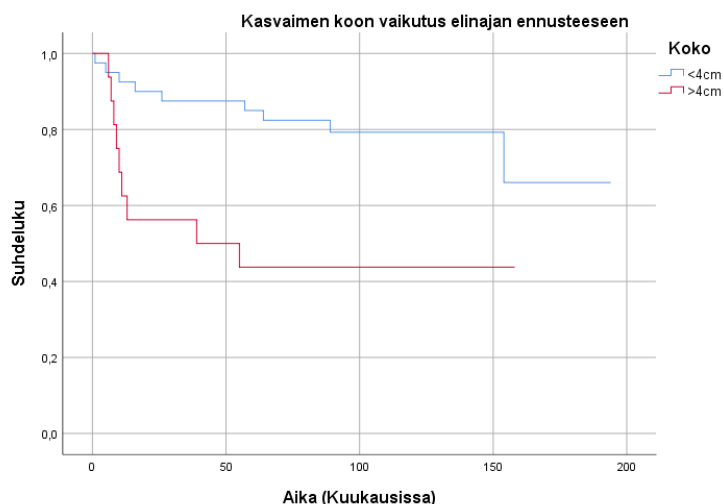
Taulukko 3. Iän vaikutus elinajan ennusteeseen. Punainen ≥ 70 v, sininen < 70 v.



Taulukko 4. Iän vaikutus ulkosyntyttimien syövän uusiutumiseen.

5.2 KASVAIMEN KOKO

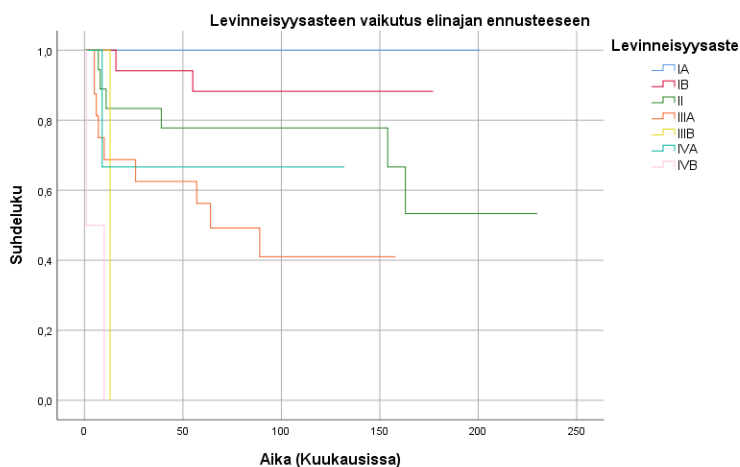
Primaarikasvaimen kokoa vertailtiin yksittäisenä ennusteellisena tekijänä elinajanodotteeseen. Aineisto jaettiin kahteen ryhmään: yli 4 cm:n ja alle 4 cm:n kasvaimet. Kasvaimen koko oli ilmoitettu 72 potilaalla. Näistä 16 kuoli muihin syihin ja otettiin pois elinajan ennusteen arvioinnista. Yli 4 cm:n kasvaimia oli 16, joista kuoli seuranta-ajan kuluessa yhdeksän (56,2 %). Alle 4 cm:n kasvaimia oli 40, joista kuoli seuranta-ajan kuluessa yhdeksän (16,5 %). Kasvaimen koko oli tilastollisesti merkitsevä tekijä elinajan ennusteen kannalta, p-arvo 0.004. (Taulukko 5.)



Taulukko 5. Primaarikasvaimen koon vaikutus elinajan ennusteeseen.

5.3 LEVINNEISYYSSASTE

Potilasaineisto oli jaettu FIGO-asteikon mukaan syövän asteeseen. Kokonaisuudessaan tutkimuksessa oli 86 potilasta. Asteen I syöpiä oli 27, joista asteen IA syöpiä 6 ja IB syöpiä 21. Asteen II syöpiä oli 25. Asteen III syöpiä oli yhteensä 23, joista asteen IIIA syöpiä 22 ja IIIB syöpiä 1. Asteen IV syöpiä oli 6, joista asteen IVA syöpiä oli 4 ja IVB syöpiä 2. Potilaista 26 kuoli muihin syihin ja otettiin pois tutkimuksesta elinajan ennusteen osalta. IVB ja IIIB asteen syöpien potilaat kuolivat alle vuoden kuluessa seuranta-ajan alusta. Asteiden I-II- syöpien välillä ei löydetty eroa kuolleisuudessa. Asteen III syövän 23 potilaasta kuoli 6 potilasta muihin syihin ja 10 ulkosynnyttimien syöpään seuranta-ajan aikana. Levinneisyysasteella oli tilastollinen merkitys elinaikaennusteeseen. (Taulukko 6.)



Taulukko 6. Taudin asteen vaikutus elinajan ennusteeseen.

5.4 IMUSOLMUKELEVINNEISYYS

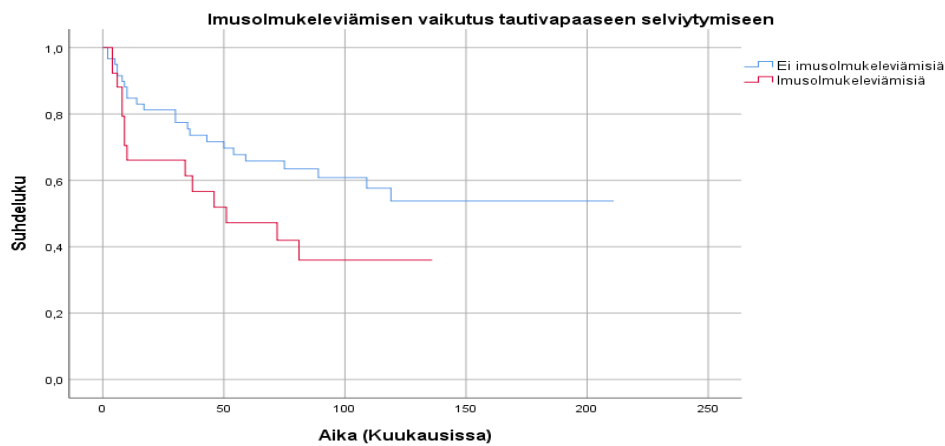
Potilasaineisto jaettiin imusolmukeleviämisen mukaan kahteen ryhmään. Ensimmäisessä ryhmässä potilailla oli etäpesäke imusolmukkeissa ja toisessa ei ollut. Kokonaisuudessaan tässä tarkastelussa oli 86 potilasta. Potilaista 26 kuoli muuhun syyhyn kuin ulkosynnyttimien syöpään ja otettiin pois tarkastelusta elinajan ennusteen osalta.

Imusolmukepositiivisia potilaita oli yhteensä 27, joista 14 (51,9 %) sai uusiutuman.

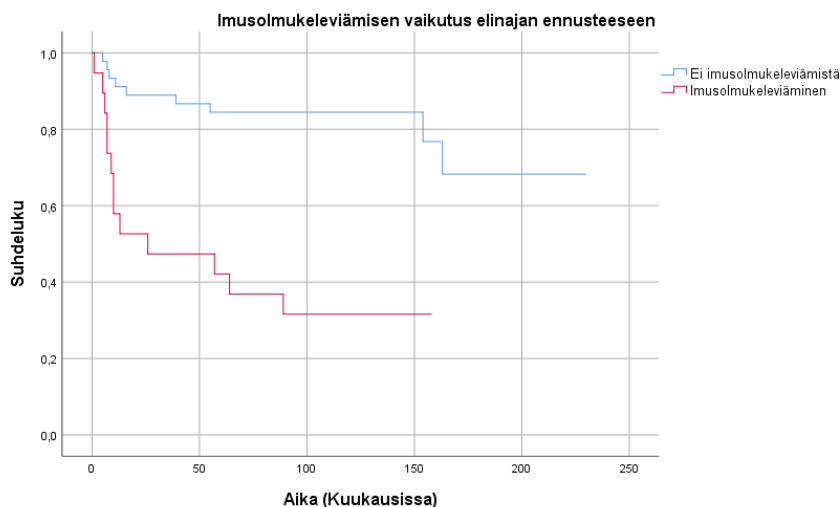
Ulkosynnyttimien syöpään näistä potilaista kuoli 13 (68,4 %) ja 9 muihin syihin. Potilaita, joilla ei ollut imusolmukeleviämiä, oli yhteensä 59, joista 23 (39 %) sai uusiutuman.

Potilaista, joilla ei ollut imusolmukeleviämiä, 14 kuoli muihin syihin ja 9

ulkosynnyttimien syöpään (20 %). Imusolmukeleviämisellä ei ollut tilastollista merkitystä tautivapaaseen selviytymiseen (p-arvo 0,072), mutta oli tilastollinen merkitys elinajaennusteeseen (p-arvo <0,001). (Taulukot 7 ja 8.)



Taulukko 7. Imusolmukelevinneyden vaikutus tautivapaaseen selviytymiseen.



Taulukko 8. Imusolmukelevinneyden vaikutus elinajan ennusteeseen.

6. POHDINTA

Ulkosynnyttimien syövän ennusteellisia tekijöitä on tutkittu paljon ympäri maailmaa. Ongelmana tutkimuksessa on taudin harvinaisuus, potilaiden varsin korkea ikä sekä merkittävä muu sairastavuus. Kirjallisuuskatsauksesta selviää, että eri tekijöiden ennusteellinen arvo ulkosynnyttimien syövän uusiutumisesta tai siihen liittyvästä kuolleisuudesta on varsin kyseenalaista. Selkein näyttö lienee korkean asteen (III–IV) syövässä ja syövässä, joilla on selkeä etäpesäke todettu joko nivusalueen imusolmukkeissa tai kauempana.

Muille tekijöille, kuten iälle, patologiselle tervekudosmarginaalille ja muille tuumorikohtaisille tekijöille ei löytynyt yksiselitteistä näyttöä uusiutuman tai selviytymisen ennustamiseen. Saatavilla olevasta aineistosta ei voi tehdä johtopäätöksiä hoitolinjoihin. Asiasta tulisi tehdä enemmän tutkimusta.

Ulkosynnyttimien syöpään liittyy myös huomattava määrä komplikaatioita leikkausalueesta johtuen. Komplikaatioita on muun muassa virtsaamisongelmat, infektiot ja seksuaalisuuteen liittyvät ongelmat. Tästä syystä tulisi hoidon näytön aste olla varsin korkea, ennen kuin tehdään päätöksiä hoitolinjojen muuttamisesta. Tällä hetkellä trendi näyttää kuitenkin menevän pienimuotoisempaa kirurgiaa kohti.

Omassa aineistossa löytyi ennusteellinen merkitys iän ja elinaikaennusteen välillä, mikä osalta selittyi potilaiden vanhan iän mukana tuoman sairastavuuden lisääntymisenä. Lisäksi löytyi tilastollisesti merkitsevä ero kasvaimen koon ja elinaikaennusteen välillä. Asteen III–IV syövän potilaiden elinaikaennuste oli selvästi matalampi, kuin asteen I–II syövän potilaiden. Imusolmukelevinneisyydellä oli tilastollinen merkitys elinaikaennusteen kannalta. Ongelmina omassa aineistossa oli potilaiden pieni määrä, tietojen hankala saatavuus ja osittainen puuttuminen sekä lyhyt seuranta-aika uusimpien potilaiden kohdalla. Tämän vuoksi tietoa ei luotettavasti voi verrata ja siitä ei voi vetää johtopäätöksiä.

7. LÄHTEET

Ulkosynnyttimien syöpä. Terveyskirjasto. www.terveyskirjasto.fi (Luettu 8.2.2019.)

Vulsamet – From lichen sclerosis to metastasising vulvar cancer – novel cancer tracers markers. www.auria.fi (Luettu 9.2.2019)

Alkatout, I., Schubert, M., Garbrecht, N., Weigel, M., Jonat, W., Mundhenke, C., Günther, V., Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options, *Int J Womens Health*, 2015; 7: 305-313.

Baiocchi, G., Mantoan, H., De Brot, L., Badiglian-Filho, L., Kumagai, L.Y., Faloppa, C.C., How important is the pathological margin distance in vulvar cancer, *Eur. J. Surg. Oncol*, 2015, 41(12),1653-1658.

Brincat, MR., Muscat Baron, Y., Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: An evidence-based insight, *Int J Gynecol Cancer*, 2017, Oct;27(8): 1769-1773.

Chan, JK., Sugiyama, V., Pham, H., Gu, M., Rutgers, J., Osann, K., Cheung, MK., Berman, M., DiSaia, J., Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: A multivariate analysis, *Gynecologic Oncology* 104 (2007); 636-641

Dass, PH., Kuper-Hommel, MJ., A review of squamous cell vulvar cancers in Waikato region, New Zealand, *NZ Med J*, 2017 Nov 10; 130(1465); 19-28

Diehl, A., Volland, R., Kim, V., Thangarajah, F., Eichler, C., Einzmann, T., Wirtz, M., Ratiu, D., Morgenstern, B., Fridrich, C., Mallmann, P., Puppe, J., The number of removed lymph nodes by inguinofemoral lymphadenectomy: impact on recurrence rates in patients with vulva carcinoma, *Arch Gynecol Obstet*, 2016, Jul;294(1):131-6.

Fonseca-Moutinho, JA., Coelho, MC., Silva, DP., Vulvar squamous cell carcinoma. Prognostic factors for local recurrence after primary en bloc radical vulvectomy and bilateral groin dissection, *J Reprod Med*, 2000, Aug;45(8):672-8.

Nica, A., Covens, A., Vicus, D., Kupets, R., Osborne, R., Cesari, M., Glen, LT., Sentinel lymph nodes in vulvar cancer: Management dilemmas in patients with positive nodes and larger tumors, *Gynecol Oncol*, 2019; Jan; 152(1): 94-100.

Nooij, LS., Ongkiehong, PJ., van Zwet, EW., Bosse, T., Creutzberg, CL., Gaarenstroom, KN., van Poelgeest, MI., Groin surgery and risk of recurrence in lymph node positive patients with vulvar squamous cell carcinoma, *Gynecol Oncol*, 2015 Dec 139(3); 458-64

Sznurkowski, J., Emerich, J., Characteristic features of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva, *Ginekol Pol*, 2010;81(1).

Tantipalakorn, C., Robertson, G., Marsden, DE., Gebski, V., Hacker, NF., Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer, *Obstet Gynecol* 2009 Apr;113(4):895-901

Te Grootenhuys, NC., Van der Zee, AG., van Doorn, HC., van der Velden, J., Vergote, I., Zanagnolo, V., Baldwin, PJ., Gaarenstroom, KN., van Dorst, EB., Trum, JW., Slangen, BF., Runnebaum, IB., Tamussino, K., Hermans, RH., Provencher, DM., de Bock, GH., de Hullu, JA., Oonk, MH., Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V), *Gynecol Oncol*, 2016 Jan;140(1):8-14.

van Beekhuizen, HJ., Auzin, M., van der Einden, LC., de Hullu, JA., van der Velden, J., Wildhagen, MF., van Doorn, HC., Lymph node count at inguinofemoral lymphadenectomy and groin recurrences in vulvar cancer, *Int J Gynecol Oncol*, 2014, May;24(4):773-8

Woolderink, J., De Bock, G., De Hullu, J., Davy, M., Van der Zee, A., Mourits, M., Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva, *Gynecol Oncol*, 2006, 103(1), 293-299

Yap, J.K.W., Fox, R., Leonard, S., Ganesan, R., Kehoe, S.T., Dawson, C.W., Adjacent lichen sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma, *Gynecol Oncol*, 2016, Sep 142(3), 420-426