

Annika Kaukoranta

ROBOTTIAVUSTEISEN ETURAUHASSEN POISTOLEIKKAUKSEN
KOMPLIKAATORISKIIN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2019

Annika Kaukoranta

ROBOTTIAVUSTEISEN ETURAUHASSEN POISTOLEIKKAUKSEN
KOMPLIKAATORISKIIN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2019

Vastuhenkilö: Otto Ettala

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

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KAUKORANTA, ANNIKA : Robottivusteisen eturauhasen poistoleikkauksen komplikaatoriskiiin vaikuttavat tekijät

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 18 s., 3 liites.

Urologia

Joulukuu 2019

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa. Diagnoosin saaneita on Suomessa noin 50 000. Hoitotulokset ovat hyviä ja viisi vuotta diagnoosista potilaista 93 % on elossa. Paikallista eturauhassyöpää hoidetaan aktiiviseurannalla, radikaalihoidolla, sekä konservatiivisella hoidolla. Radikaalihoidolla tarkoitetaan leikkausta tai sädehoitoa. Levinyttä eturauhassyöpää ei voida leikata. Hoidon valintaan vaikuttaa muun muassa potilaan elinajan ennuste, kasvaimen ominaisuuksien perusteella arvioitava riskiluokitus sekä potilaan toive.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, millä tekijöillä voitaisiin leikkausta edeltävästi arvioida komplikaatoriskiä robottivusteista eturauhasen poistoleikkausta (RALP) harkittaessa. Tutkimuksessa käytettiin aineistona potilaita, joille oli vuosina 2010-2016 tehty robottivusteinen prostatektomia. Tutkimus tehtiin retrospektiivisesti. Potilaiden tiedot saatiin Auria-tietopalvelun kautta, joka haki potilaat sairauskertomusjärjestelmästä. Potilaiden tiedoista kerättiin pituus, paino, tupakointi, ikä sekä perussairaudet. Tämän lisäksi dokumentoitiin useita tekijöitä, joilla mahdollisesti voisi olla vaikutusta komplikaatoriskiiin. Komplikaatiot kirjattiin ja luokiteltiin käyttäen apuna Clavien–Dindo-luokitusta.

Leikkauksesta parani 70 % ilman komplikaatiota. Potilaista vain 5 % sain vakavan komplikaation, joten leikkaustoiminta on varsin turvallista TYKS:ssa. Tarkastelluista tekijöistä itsenäisesti komplikaatoriskiiin vaikutti imusolmukkeiden poisto (OR 2.12, 95% CI 1.44-3.34). Lisäksi leikkaavalla kirurgilla (OR 5.05, 95%CI 1.42–17.91) ja leikkausajankohdalla (OR 3.33, 95%CI 1.36–7.92) vaikutti olevan selvä yhteys vakavien komplikaatioiden syntyyn. Muilla tutkimuksessa huomioituilla tekijöillä ei vaikuttanut olevan itsenäistä merkitystä riskiiin saada komplikaatio tai vakava komplikaatio.

Avainsanat: eturauhassyöpä, prostatektomia, RALP, komplikaatio

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
1.1 Eturauhassyöpä ja sen hoito.....	1
1.2 Radikaali prostatektomia	1
1.3 Imusolmukkeiden poisto ja hermojen säästäminen.....	1
Leikkauksessa tavoitteena on poistaa kaikki eturauhaskudos. Imusolmukkeiden poistosta ja hermojen säästämisestä päätetään yksilöllisesti potilaan ja eturauhassyövän ominaisuuksien perusteella.....	1
1.4 Tutkimus ja tavoitteet	2
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	3
2.1 Aineisto.....	3
2.2 Perussairaudet	3
2.3 Kasvaimen ominaisuudet.....	3
2.4 Komplikaatiot	4
2.5 Leikkaus.....	5
2.6 Tilastotutkimukselliset menetelmät	5
2.7 Eettiset näkökulmat.....	5
3 TULOKSET	6
3.1 Tutkimusväestö.....	6
3.2 Kasvaimen ominaisuudet.....	6
3.3. Komplikaatiot	6
3.4 Komplikaatorisktiin vaikuttavat tekijät.....	7
4 POHDINTA	12
4.1 Johtopäätökset.....	14
VIITTEET	16
LIITTEET	19

1 JOHDANTO

1.1 Eturauhassyöpä ja sen hoito

Suomessa eturauhassyöpään sairastuu vuosittain noin 5 000 miestä. Se on miesten yleisin syöpä, jonka diagnoosi on nykyisin noin 50 000 miehellä Suomessa. Keski-ikä sairastua on noin 70 vuotta. Eturauhassyövän ennuste on hyvä. Viisi vuotta diagnoosista potilaista 93 % on elossa. (Syöpärekisterin tilastot. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/>.)

Paikallista eturauhassyöpää hoidetaan aktiivi-, passiiviseurannalla tai radikaalihoidolla. Radikaalihoidolla tarkoitetaan leikkausta tai sädehoitoa. Levinnyttä eturauhassyöpää ei voida leikata. Hoidon valintaan vaikuttaa moni tekijä, kuten potilaan elinajanennuste, kasvaimen ominaisuuksien perusteella arvioitava riskiluokitus sekä potilaan toive.

1.2 Radikaali prostatektomia

Radikaalin prostatektomian eli eturauhasen poistoleikkauksen on osoitettu pidentävän elinaikaa passiiviseen seurantaan verrattuna (Bill-Axelson ym. 2011, Vickers ym. 2012, Wilt ym. 2012). Vertailevaa satunnaistettua prospektiivista tutkimusta eri hoitomuotojen välillä ei ole julkaistu, joten niiden keskinäisiä eroja elinajan ennusteeseen ei täysin tunneta. Radikaali prostatektomia on osoittautunut monissa retrospektiivisissä tutkimuksissa parhaaksi hoitovaihtoehdoksi (Zelevsky ym. 2010).

Prostatektomia voidaan tehdä avoleikkauksena, tähytyksellisesti tai robottiaivusteisesti. Suurin osa prostatektomioista tehdään nykyään robottiaivusteisesti, niin Suomessa kuin myös maailmalla (Lowrance ym. 2012). Robottiaivusteisen tekniikkaan liittyy vähäisempi leikkaukseen aikainen verenvuoto sekä vähäisempi leikkauksen jälkeinen kipu (Riikonen ym. 2016). Lisäksi lyhyempi sairaalassaoloaika ja sairauslomapäivien väheneminen ovat robottiaivusteisen tekniikan etuja. (Hohwü ym. 2009, Novara ym. 2012, Montorsi ym. 2012).

1.3 Imusolmukkeiden poisto ja hermojen säästäminen

Leikkauksessa tavoitteena on poistaa kaikki eturauhaskudos. Imusolmukkeiden poistosta ja hermojen säästämisestä päätetään yksilöllisesti potilaan ja eturauhassyövän ominaisuuksien perusteella. Syövän levinneisyydestä saadaan tietoa poistamalla imusolmukkeet. Keskisuuren ja suuren riskin potilaille suositellaan poistoa. Pienen riskin potilailta niitä ei yleensä poisteta.

Aiemmissa tutkimuksissa on todettu imusolmukkeiden poiston lisäävän komplikaatoriskiä (Eifler ym. 2011, Murakami ym. 2018).

Erektiosta vastaavat hermot kulkevat läheltä eturauhasen pintaa. Hermojuosteiden vaurioituminen leikkauksen yhteydessä on hyvin yleistä. Jos potilas on ennen toimenpidettä seksuaalisesti aktiivinen, hänen erektionsa on toiminut riittävästi ja syövän ominaisuudet ovat suosiolliset, hermojuosteet pyritään säästämään. Se onnistuu yleensä, jos kasvain on pieni. Laajalle levinnyt tai huonosti erilaistuneen syövän yhteydessä hermot poistetaan riittävän terveen marginaalin saamiseksi.

1.4 Tutkimus ja tavoitteet

Suomessa robottivusteisia prostatektomioita (RALP) tehdään kaikissa yliopistosairaaloissa. Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) ensimmäinen tehtiin vuonna 2010. Tässä tutkimuksessa on käytetty aineistona Turussa vuoteen 2016 mennessä robottivusteisesti leikattujen yli 1000 potilaan tietoja.

Komplikaatoriskiiin preoperatiivisesti eli ennen leikkausta vaikuttavista tekijöistä on yleisesti vähän tutkimistietoa, minkä takia se valikoitui tutkimuksen aiheeksi. Tätä tietoa voitaisiin hyödyntää eturauhassyövän hoitomuotoa valittaessa sekä leikkausstrategiaa suunniteltaessa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää tekijöitä, joiden avulla voitaisiin jo preoperatiivisesti arvioida komplikaatoriskiä harkittaessa robottivusteista prostatektomia.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tutkimus tehtiin retrospektiivisesti. Potilaiden tiedot saatiin Auria-tietopalvelun avulla, joka haki potilaat sairauskertomusjärjestelmästä automaattisesti diagnoosin C61 Eturauhassyöpä sekä toimenpiteen KEC01 (eturauhasen täydellinen poisto täyhystyksessä iholta) perusteella. Osa aineistosta kerättiin manuaalisesti potilaiden sairauskertomuksista. Perustietoina potilaista dokumentoitiin pituus, paino, tupakointi, ikä sekä perussairaudet. Painon ja pituuden avulla laskettiin potilaiden painoindeksi (BMI).

2.2 Perussairaudet

Potilaiden perussairauksista laskettiin numeerinen Charlson Comorbidity Index -arvo (CCI) sekä ikävakioitu Charlson Comorbidity Index -arvo. CCI-luokitus on kehitetty alun perin vuonna 1987 avuksi tutkimuksiin ennustamaan pitkäaikaissairastavuuden vaikutusta potilaiden yhden vuoden kuolleisuuteen (Charlson ym. 1987). Tässä tutkimuksessa käytetty ikävakioitu CCI-luokitus kehitettiin 1994 vuonna käyttäen apuna aiempaa CCI-luokitusta. Ikävakioitu luokitus ennustaa 10 vuoden kuolleisuutta perussairaudet ja ikä huomioiden. (Charlson ym. 1994.)

CCI-luokituksen perusteella potilaat luokiteltiin tutkimuksessa kymmenen vuoden ennusteen perusteella. Ensimmäisessä ryhmässä olevilla elinajanennuste oli yli 90 % ja CCI-arvo näin ollen 0–2. Toisessa ryhmässä olevilla CCI-arvo on 3 tai 4 ja ennuste 50–90 %, sekä kolmannessa ryhmässä alle 50 % elinajan ennusteella CCI-arvo oli 5 tai suurempi.

2.3 Kasvaimen ominaisuudet

Potilastietojärjestelmästä saatiin kasvaimen Gleason-pisteytys, joka on yleisesti käytössä oleva eturauhassyövän luokittelutapa. Se on histologinen luokitus ja kuvaa eturauhasen adenokarsinooman erilaistumisastetta (luokat 1–5). Luokituksessa ilmoitetaan ensin yleisin kasvutapa, lisäksi toinen lukuarvo, joka kuvaa toiseksi yleisintä tai huonoimmin erilaistunutta kasvutapaa sekä näiden kahden yhteenlaskettu summa. Mitä suurempi Gleason-arvo, sitä huonommin erilaistunut ja aggressiivisempi eturauhassyöpä on.

Gleason-pisteytys perustuu jo vuonna 1966 julkaistuun luokitukseen (Gleason 1966). Luokituksen kriteerit ovat muuttuneet ja tarkentuneet vuosien varrella. Nykyinen luokitus perustuu vuonna 2005 International Society of Urogical Pathologyn (ISUP) julkaisemiin kriteereihin, jolloin luokitusta

muokattiin laajalti vastaamaan uusinta tietoa ja tutkimustuloksia (Epstein ym. 2005). Tämänkin jälkeen ISUP on tarkentanut luokitusta useaan kertaan (Epstein ym. 2016).

Kasvaimen levinneisyyttä kuvaava TNM-luokitus (liite 2) dokumentoitiin myös. Tutkimuksessa huomioitiin vain potilaiden kliininen T-luokitus, joka kuvaa primaarikasvaimen paikallista levinneisyyttä. Kliininen luokitus on arvio ennen leikkausta, joten se voi poiketa lopullisesta TNM-luokituksesta. Arvioon käytetään tietoa kasvaimen koosta, biopsiatuloksista ja mahdollisista kuvantamistuloksista, kuten MRI-, TT- ja UÄ -tutkimuksista. (Cheng ym. 2012).

Potilastiedoista kerättiin tieto siitä, oliko potilaalle tehty eturauhasen magneettikuvaus (MRI) ennen leikkausta. Kuvantamista käytetään apuna paikallisen levinneisyyden arvioimisessa. MRI-kuvaus vaikuttaa olevan nykyään kuvantamismenetelmistä levinneisyyden arvioimiseen paras. Erityisesti suuren sekä keskisuuren riskin taudeissa on saatu hyviä tuloksia kuvattaessa primaarikasvaimen levinneisyyttä. (Allen ym. 2004.) Sitä ei kuitenkaan ole tehty rutiinisti kaikille potilaille leikkausta suunniteltaessa.

2.4 Komplikaatiot

RALP-leikkauksesta aiheutuneet komplikaatiot luokiteltiin Clavien–Dindo-luokituksella liitteen 3 taulukon mukaisesti. Clavien–Dindo-luokitus on yleinen tutkimuksissa käytetty komplikaatioiden luokittelutapa, joka on kehitetty vuonna 1992 (Clavien ym. 1992). Siihen pohjautuva, nykyään käytössä oleva luokittelu on vuodelta 2004 (Dindo ym. 2004). Komplikaatiot ovat jaettu luokituksessa viiteen ryhmään sen perusteella millaista hoitoa ne ovat vaatineet. Ryhmän 1 komplikaatiot ovat lievimpiä ja ryhmän 5 vakavimpia.

Komplikaatioita luokiteltaessa arvioitiin normaaliksi hoitoajaksi sairaalassa enintään 2 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Jos komplikaatioita oli useita, kirjattiin luokitus vakavimman perusteella. Komplikaatioiden seuranta-ajaksi valikoitui noin 3 kuukautta (90vrk), joka on myös leikkauksen jälkeisen kontrollin ajankohta.

Komplikaatiot ryhmiteltiin vielä kahteen eri ryhmään: minkä tahansa komplikaation saaneet (Clavien–Dindo 0 vs. Clavien–Dindo 1–5); vakavan komplikaation saaneet (Clavien–Dindo 0–2 vs. Clavien–Dindo 3–5).

2.5 Leikkaus

Leikkauksen kulkuun vaikuttavista tekijöistä dokumentoitiin, kuka oli leikkaava kirurgi, poistettiin leikkauksessa imusolmukkeet ja tehtiinkö leikkaus hermoja säästäen. Imusolmukkeista kerättiin tieto poistettujen ja metastaattisten imusolmukkeiden lukumääristä. Tutkimuksen analyyseissä käytettiin vain tietoa, oliko imusolmukkeita poistettu vai ei. Hermojen säästämistä dokumentoitiin tieto tekniikasta sekä kumman puolen hermot oli säästetty. Analyyseissä verrattiin vain tietoa, oliko hermoja säästetty vai ei.

2.6 Tilastotutkimukselliset menetelmät

Jokaisessa analyysissä jatkuvat muuttujat esitetään keskiarvoina (keskihajonta, SD) ja luokitellut muuttujat lukumäärinä (%). Tekijöitä, jotka liittyvät komplikaatioihin, tutkittiin kaksipuoleisella T-testillä (jatkuvat muuttujat) ja chin neliötestillä (luokitellut muuttujat). Tekijät, jotka liittyvät itsenäisesti komplikaatioihin, tutkittiin logistisella regressioanalyysillä. *P*-arvoa 0.05 pidettiin tilastollisesti merkittävänä. Kaikki analyysit tehtiin JMP Pro 14.2.0. SAS Institute, Inc., Cary, NC, 1989-2019.

2.7 Eettiset näkökulmat

Tutkimukselle saatiin lupa sairaanhoitopiiriltä. Suuren potilasmäärän vuoksi potilaisiin ei otettu yhteyttä luvan saamiseksi tutkimuksen tekemiseen. Retrospektiivisen tutkimusasetelman vuoksi tutkimukselle ei tarvittu eettisen toimikunnan lupaa.

3 TULOKSET

3.1 Tutkimusväestö

Perustiedot tutkimusväestöstä on nähtävissä taulukossa 1. TYKS:ssa robottiväestöisesti vuosina 2010-16 leikattuja potilaita oli yhteensä 1031. Heistä kaikkien tietoja ei ollut mahdollista käyttää tutkimuksessa, sillä osa potilaista oli ulkopaikkakuntalaisia ja kolmelle leikkausta ei voitu lopulta tehdä. Analyysiin käytetyssä aineistossa oli yhteensä 892 potilasta. Heidän keski-ikänsä oli 64. Painoindeksin keskiarvo oli 27 kg/m². Tupakoivien osuus oli 19 %.

Suurimmalla osalla leikatuista potilaista ei ollut pitkäaikaisia perussairauksia, kun luokitteluun käytettiin CCI-luokitusta. Eturauhassyöpää ei huomioitu ikävakioitua CCI:ä laskettaessa. Merkittävimpiä perussairauksia olivat keuhkosairaudet, diabetes sekä sepelvaltimotauti. Potilaita, joiden ikävakioitu CCI-arvo oli 0–2, oli aineistosta 67 prosenttia eli selkeästi eniten. Potilaita, joiden ikävakioitu CCI-arvo oli 3 tai 4, oli 31 %. Potilaita, joiden ikävakioitu CCI-arvo oli 5 tai enemmän, oli vain 2 % aineistosta.

3.2 Kasvaimen ominaisuudet

Gleason-luokituksen summa oli suurimmalla osalla leikatuista 7. Heitä oli 580 potilasta eli 67 % aineistosta. Suurempi kuin 7 Gleason-arvo oli 176 miehellä, eli 20 %. Gleason 6 potilaita oli 112, eli 13 %. Kliinisen TNM-luokituksen perusteella T1 kasvaimia oli 344 eli 45 %, T2 kasvaimia 310 eli 41 % ja T3 kasvaimia 105 eli 14 %.

3.3. Komplikaatiot

Suurimmalle osalle potilaista ei tullut leikkauksessa tai sen jälkeen komplikaatioita. Ilman komplikaatiota leikkauksesta parani 70 % potilaista. Lieviä komplikaatioita, raportoitiin 26 %:lla potilaista. Vakava komplikaatio aiheutui 5 %:lle potilaista. Yhtään kuolemaan johtanutta komplikaatiota ei raportoitu.

Taulukko 1. Tutkittujen potilaiden perustiedot.	
Ikä, vuosi, ka (SD)	64 (6)
BMI, kg/m ² , ka, (SD)	27 (4)
Tupakoivat, n, (%)	167 (19)
Ikävakioitu CCI, n, (%)	
0-2	596 (67)
3-4	276 (31)
≥5	20 (2)
cT-luokka, n, (%)	
T1	344 (45)
T2	310 (41)
T3	105 (14)
Gleason, n (%)	
6	112 (13)
7	580 (67)
≥8	176 (20)
Komplikaatiot (Clavien–Dindo-luokitus) n, (%)	
0 (ei komplikaatiota)	620 (70)
1-2 (lievät komplikaatiot)	229 (26)
≥3 (vakavat komplikaatiot)	43 (5)

SD=standard deviation, BMI=body mass index, CCI=Charlson comorbidity index, cT=kliininen T-luokka

3.4 Komplikaatoriskiin vaikuttavat tekijät

Verrattaessa potilaita, joille oli aiheutunut mikä tahansa komplikaatio niihin, jotka eivät olleet saaneet komplikaatiota ollenkaan (taulukko 2), ryhmässä tilastollisesti merkitseväksi eroksi nousi kliininen T-luokka ($P=0.012$), Gleason-arvo ($P=0.039$), preoperatiivisen MRI-kuvaus ($P=0.044$) sekä imusolmukkeiden poisto ($P<0.0001$). Potilaat, jotka paranivat ilman komplikaatioita tai saivat

lievän komplikaation, verrattaessa vakavan komplikaation saaneisiin (taulukko 3) tilastollisesti merkitseväksi nousi leikkausvuosi ($P=0.015$), leikkaava kirurgi ($P=0.004$) sekä hermojen säästäminen ($P=0.019$).

Taulukko 2. Tekijät, jotka liittyvät komplikaatioihin (Clavien–Dindo 1–5).				
	Ei komplikaatioita	Komplikaatio	OR(95%CI)	P-arvo
Ikä, vuosi,ka, (SD)	64 (6)	64 (6)		0.363
BMI, kg/m ² , ka, (SD)	27 (4)	27 (4)		0.904
Tupakointi, n, (%)				
Kyllä	118 (70)	50 (30)		0.811
Ei	501 (69)	222 (31)		
Ikävakioitu CCI, n, (%)				
0-2	417 (70)	179 (30)		0.905
3-4	189 (69)	87 (32)		
≥5	14 (70)	6 (30)		
cT-luokka, n, (%)				
T1	256 (74)	88 (26)	ref	0.012
T2	217 (70)	93 (30)	0.80 (0.53–1.24)	
T3	62 (59)	43 (41)	1.23 (0.68–2.24)	
Gleason, n, (%)				
6	86 (77)	26 (23)	ref	0.039
7	409 (71)	171 (30)	1.26 (0.61–2.61)	
≥8	111 (63)	65 (37)	1.21(0.52–2.79)	
Leikkausvuosi, n, (%)				
2010-2012	193 (71)	79 (29)	ref	0.676
2013-2014	224 (70)	96 (30)	1.05 (0.73–1.49)	
2015-2016	203 (68)	97(32)	1.17 (0.82–1.67)	
Kirurgi n, (%)				
A	236 (69)	107 (31)	ref	0.702
B	291 (70)	127 (30)	0.96 (0.71–1.31)	
C	86 (73)	32 (27)	0.82 (0.52–1.31)	
Preop MRI, n, (%)				
Kyllä	159 (64)	88 (36)	1.39 (0.96–2.01)	0.044
Ei	268 (72)	104 (28)	ref	
Imusolmukkeiden poisto, n, (%)				
Kyllä	243 (61)	156 (39)	2.12 (1.44–3.34)	<0.0001
Ei	377 (77)	115 (23)	ref	
Hermostojen säästö				
Kyllä	270 (72)	107 (28)	1.37 (0.97–1.94)	0.072
Ei	158 (65)	86 (35)	ref	

SD=standard deviation, BMI=body mass index, CCI=Charlson comorbidity index, cT=kliininen T-luokka, MRI=Magnetic Resonance Imaging

Taulukko 3. Tekijät, jotka liittyvät vakaviin komplikaatioihin (Clavien–Dindo 3–5).				
	Ei komplikaatioita tai lievä komplikaatio	Vakava komplikaatio	OR(95%CI)	P-arvo
Ikä, vuosi, (SD)	64 (6)	65 (5)		0.127
BMI, kg/m ² , (SD)	27 (4)	28 (4)		0.256
Tupakointi, n, (%)				
Kyllä	163 (97)	5 (3)		0.189
Ei	685 (95)	38 (5)		
Ikävakioitu CCI, n, (%)				
0-2	569 (95)	27 (5)		0.847
3-4	261 (95)	15 (5)		
≥5	19 (95)	1 (5)		
cT-luokka, n (%)				
T1	326 (95)	18 (5)		0.593
T2	297 (96)	13 (4)		
T3	98 (93)	7 (7)		
Gleason, n, (%)				
6	105 (94)	7 (6)		0.408
7	556 (96)	24 (4)		
≥8	165 (94)	11 (6)		
Leikkausvuosi, n, (%)				
2010-2012	259 (95)	13 (5)	2.10 (0.83–5.35)	0.015
2013-2014	297 (93)	23 (7)	3.24 (1.37-7.67)	
2015-2016	293 (98)	7 (2)	ref	
Kirurgi, n, (%)				
A	336 (97)	7 (3)	ref	0.004
B	390 (93)	28 (7)	3.45 (1.49–7.99)	
C	110 (93)	8 (7)	3.49 (1.24–9.47)	
Preop MRI, n, (%)				
Kyllä	235 (95)	12 (5)		0.991
Ei	354 (95)	18 (5)		
Imusolmukkeiden poisto, n, (%)				
Kyllä	378 (95)	21 (5)		0.487
Ei	471 (96)	21 (4)		
Hermostojen säästö				
Kyllä	365 (97)	12 (3)	0.57 (0.26–1.28)	0.019
Ei	226 (93)	18 (7)	ref	

SD=standard deviation, BMI=body mass index, CCI, Charlson comorbidity index, cT=kliniinen T-luokka, MRI=eturauhasen magneettikuvaus

Monimuuttaja-analyysin perusteella ainoa itsenäisesti komplikaatioihin (Clavien-Dindo 1-5) (Taulukko 4) liittyvä tekijä oli, poistettiin leikkauksen aikana imusolmukkeet vai ei (OR 2.12, 95%

CI 1.44–3.34). Sen sijaan kliinisellä T-luokituksella, leikkausta edeltävällä MRI-kuvauksella tai Gleason-luokituksella ei ollut itsenäistä yhteyttä komplikaatioihin.

Kun arvioitiin vakavia komplikaatioita (Clavien-Dindo 3-5) (taulukko 5), todettiin ettei hermojen säästäminen liittynyt itsenäisesti vakaviin komplikaatioihin. Sen sijaan kirurgilla A oli tilastollisesti merkitsevästi vähemmän komplikaatioita kuin kirurgeilla B ja C (OR 0.20 CI 95% 0.06–0.70). Myös leikkausvuosia verrattaessa todettiin, että vuosina 2015–2016 havainnoitiin tilastollisesti merkitsevästi vähiten komplikaatioita.

Taulukko 4. Monimuuttuja-analyysi niistä tekijöistä, jotka liittyvät kaikkiin komplikaatioihin (Clavien–Dindo 1–5).		
	OR (95% CI)	P-arvo
Imusolmukkeiden poisto		
Ei	ref	
Kyllä	2.12 (1.44–3.34)	0.0003
cT		
1	ref	
2	0.80 (0.53–1.24)	0.326
3	1.23 (0.68–2.24)	0.486
Preop MRI		
Ei	ref	
Kyllä	1.39 (0.96–2.01)	0.078
Gleason		
6	ref	
7	1.26 (0.61–2.61)	0.540
≥8	1.21(0.52–2.79)	0.657

cT=kliinien T-luokka; MRI=eturauhasen magneettikuvaus

Taulukko 5. Monimuuttuja-analyysi niistä tekijöistä, jotka liittyvät vakaviin komplikaatioihin (Clavien–Dindo 3–5).		
	OR (95%CI)	P-arvo
Kirurgi		0.015
A	ref	
B	5.05 (1.42–17.91)	
C	3.14 (0.67–14.65)	
Leikkausvuosi		0.016
2010-2012	3.17 (0.35–28.75)	
2013-2014	3.33 (1.36–7.92)	
2015-2016	ref	
Hermosten säästö		0.173
Ei	ref	
Kyllä	0.58 (0.26–1.29)	

4 POHDINTA

Tutkimuksessa potilaiden riski saada lievä komplikaatio oli 26 % ja vakava 5%. Tarkastelluista tekijöistä itsenäisesti komplikaatorisktiin vaikutti imusolmukkeiden poisto. Lisäksi vakaviin komplikaatioihin vaikutti leikkaava kirurgi sekä ajankohta, jolloin leikkaus oli tehty. Viimeisimpinä vuosina vakavia komplikaatioita todettiin kaikkein vähiten. Muilla tutkimuksessa huomioituilla tekijöillä ei vaikuttanut olevan itsenäistä merkitystä riskiin saada komplikaatio tai vakava komplikaatio.

Tutkimuksessa vuodelta 2018 verrattiin RALP:n ja avoimen radikaalin prostatektomian komplikaatioita käyttäen Clavien–Dindo-luokitusta. Tutkimuksessa oli mukana 2159 potilasta, joille oli tehty robottivusteinen prostatektomia vuosien 2005-2015 aikana. Komplikaatiot kerättiin prospektiivisesti osaston lääkärin ja hoitajien toimesta. Kotiutumisen jälkeen komplikaatioita seurattiin standardoidulla kyselylomakkeella. RALP operoitujen potilaiden keski-ikä tutkimuksessa oli 63 vuotta ja BMI 27 kg/m², joten aineisto oli hyvin samankaltainen kuin nyt TYKS:ssa operoidut potilaat (64 vuotta, 27 kg/m²). Vuoden 2018 tutkimuksessa mikä tahansa komplikaatio raportoitiin 19 %:lle potilaista. Lieviä komplikaatioita raportoitiin aiemmassa tutkimuksessa 18 %:lle leikatuista potilaista, kun taas nyt tehdyssä tutkimuksessa lieviä komplikaatioita raportoitiin 26 %:lle. Vakavia komplikaatioita oli aiemmassa tutkimuksessa 5 % kuten myös nyt tehdyssä tutkimuksessa. (Pompe ym. 2018.)

Eräessä retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana kahden kirurgin yhteensä 1000 ensimmäistä RALP:a. Komplikaatioita raportoitiin yhteensä 10 %:lle potilaista. Lieviä komplikaatioita oli 9 % ja vakavia 2 %. Leikatut potilaat olivat keskimäärin 59 vuotiaita ja BMI oli 28 kg/m². Komplikaatiot on luokiteltu Clavien–Dindo-menetelmällä ja seuranta-aika oli 30 päivää leikkauksen jälkeen eli lyhyempään kuin nyt tehdyssä tutkimuksessa, jossa seuranta-aika oli 90 päivää. (Ahmed ym. 2012.)

Nyt tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin siis selkeästi enemmän lieviä komplikaatioita kuin aiemmissa. Vakavia komplikaatioita oli Pompen ym. (2018) tutkimuksessa yhtä paljon (5 %) ja Ahmedin ym. (2012) tutkimuksessa vähemmän (2%) kuin tutkimuksessamme. Mahdollisia eroja selittävät muun muassa erot tutkimusasetelmassa sekä komplikaatioiden raportoinnissa. Todennäköisesti osa lievistä komplikaatioista on jäänyt aiemmissa tutkimuksissa raportoimatta. Lisäksi toisessa tutkimuksessa komplikaatioiden seuranta-aika oli vain 30 vuorokautta verrattuna tämän tutkimuksen 90 vuorokauden seuranta-aikaan.

RALP:an komplikaatioihin liittyviä tekijöitä on aiemmin tutkittu varsin vähän, erityisesti siten, että komplikaatioiden luokitteluun olisi käytetty standardoitua menetelmää. Eräässä tutkimuksessa selvitettiin Japanissa Kyushun yliopistollisessa sairaalassa vuosien 2009–2017 aikana RALP-menetelmällä operoitujen 625 potilaan komplikaatioiden yhteyttä seitsemään eri tekijään (ikä, ylipaino, eturauhasen koko, kliininen T-luokka, hermojen säästäminen, imusolmukkeiden poistaminen sekä kirurgin kokemus). Komplikaatiot kerättiin prospektiivisesti ja luokiteltiin käyttäen Clavien–Dindo-luokittelua. Potilaiden keski-ikä oli tutkimuksessa 65 vuotta ja painoindeksin keskiarvo 23.7 kg/m². Joten iältään kohortti vastasi tätä tutkimusta, mutta potilaat olivat laihempia. Potilaista 16 % sai komplikaation, ja niistä vakavia oli 2 %. Niitä raportoitiin siis vähemmän, kuin tässä tutkimuksessa (26%, 5 %). Komplikaatioita verrattaessa seitsemään tekijään, ainoa itsenäisesti komplikaatoriskiä lisäävä tekijä oli imusolmukkeiden poisto. (Murakami ym. 2018.) Tämän tulos vastaa siis hyvin nyt tehdyn tutkimuksen tulosta, vaikka tutkimusväestö eroaa jonkin verran tutkimuksen väestöstä ja seuranta-aika oli lyhyempi, mikä osittain selittää vähäisempää komplikaatiomäärää.

Tutkimuksissa, jotka sivuavat aiheitamme on myös saatu samankaltaisia tuloksia. Eräässä tutkimuksessa ylipainon ei osoitettu lisäävän komplikaatioiden riskiä RALP menetelmällä tehdyissä leikkauksissa (Wiltz ym. 2009). Toisessa tutkimuksessa tutkittiin vuosien 2001–2009 aikana leikattujen 773 potilaan riskiä saada laskimotukos komplikaationa laparoskopppisen prostatektomian (LRP) jälkeen ja sen yhteyttä imusolmukkeiden poistoon. Tutkimuksessa todettiin, että imusolmukkeiden poisto lisää riskiä laskimotukoksen saamiseksi LRP:n yhteydessä. (Eifler ym. 2011.)

Kirurgien välisiä eroja komplikaatoriskiin vaikuttavana tekijänä ei ole juurikaan tutkittu RALP-leikkauksien osalta. Aiemmissa tutkimuksissa muiden leikkauksien osalta on osoitettu eri kirurgien välillä olevan eroja komplikaatiomäärissä sekä potilaiden kuolleisuudessa, kuten myös tässä tutkimuksessa vakavien komplikaatioiden osalta. (Birkmeyer ym. 2013, Xu ym. 2016, Mehta ym. 2016).

Vuonna 2013 julkaistussa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa verrattiin 20 kirurgin komplikaatiomääriä lihavuusleikkauksissa (laparoskooppinen mahalaukun ohitusleikkaus). Tutkimuksessa arvioitiin aluksi kirurgien taitoja, jonka jälkeen verrattiin tämän yhteyttä komplikaatioihin. Kirurgeilla, jolla arvioitiin olevan huonoimmat taidot komplikaatioita oli 14,5 %:ssa leikkauksia, kun taas parhaimmiksi arvioiduilla kirurgeilla komplikaatioita oli vain 5,2 %. Myös kuolleisuus oli matalampaa kirurgeilla, joiden taidot arvioitiin parhaimmiksi. (Birkmeyer ym.

2013.) Toisessa tutkimuksessa verrattiin retrospektiivisesti 276 kirurgin leikkaustuloksia laparoskooppisessa ja avoimessa paksusuolen poistoleikkauksessa eli kolektomiassa 44 eri sairaalassa. Myös tämän tutkimuksen tuloksissa nähtiin tilastollisesti merkitsevä ero kirurgien leikkaustuloksien välillä. Komplikaatioiden lukumäärä vaihteli eri kirurgeilla 0–30 %:n välillä. (Xu ym. 2016.)

Kirurgin kokemuksen ja oppimiskäyrän tiedetään vaikuttavan komplikaatioiden lukumäärään robottiaivusteisissa leikkauksissa (Pernar ym. 2017). Tutkimuksessamme komplikaatioiden määrän vaihtelu oli vähäistä eri vuosien välillä. Vakavien komplikaatioiden lukumäärässä oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero eri vuosien välillä. Vakavia komplikaatioita oli ensimmäisen kahden vuoden aikana 5 %, kolmannen ja neljännen vuoden aikana 7%, jonka jälkeen määrä putosi 2 %:iin viimeisen kahden vuoden aikana. Viimeisten vuosien matalimmat komplikaatiomäärät selittyvät kirurgien kokemuksen karttumisella, sekä leikkausrutiinien vakiintumisella. Pieni nousu vakavien komplikaatioiden määrässä kolmannen ja neljännen vuoden aikana, voisi selittyä uuden leikkaustavan aluksi aiheuttaman varovaisuuden vähenemisellä.

Nyt tehdyn tutkimuksen suurimmat heikkoudet liittyvät tutkimustiedon keräykseen ja retrospektiiviseen tutkimusasetelmaan. Tiedot komplikaatioista saatiin potilasteksteistä, joten niiden kirjaustapa ja saatavuus vaihteli eri potilaiden kohdalla. Lisäksi kirjausrutiinit ovat myös muuttuneet vuosien varrella. Vaikka käytössä oli kansainvälisesti validoitu Clavien–Dindo-luokittelu, on luokittelu silti osittain tiedon kerääjästä riippuvaista. Toisaalta on todettava, että vaikka tutkimus onkin retrospektiivinen, on oletettavaa, että suurin osa vakavista komplikaatioista on tunnistettu. Tämä johtuu siitä, että käytännössä pääsääntöisesti kaikki vakavat komplikaatiot johtavat helposti tunnistettavaan toimenpiteen tai tehohoitojaksoon. Lisäksi tutkimusaineiston keräykseen ei osallistunut yhtään RALP-leikkausta tekevää kirurgia, joten komplikaatioiden arviointi on todennäköisemmin objektiivisempaa. Lisäksi on korostettava sitä, että komplikaatioiden keräämiseen käytettiin validoitua mittaria, Clavien–Dindo, jolloin tulokset ovat paremmin yleistettävissä ja vertailtavissa kansallisesti ja kansainvälisesti.

4.1 Johtopäätökset

TYKS robottiaivusteisten prostatektomioiden komplikaatioiden määrä vastaa melko hyvin muissa tutkimuksissa julkaistuja lukuja. Kuten jo aiemmin tutkimuksissa on todettu imusolmukkeiden poisto lisää komplikaatoriskiä ja siten olisi entistä tärkeämpää valita potilaat, jotka tästä todella hyötyvät. Lisäksi näyttää siltä, että toimenpiteen tekijällä on merkityksensä vakavien komplikaatioiden

synnyssä. Tutkimustulos korostaakin säännöllistä laadun seurantaa sekä sen käyttöä ammatillisen koulutuksen välineenä.

VIIITTEET

Syöpärekisterin tilastot. Available: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/> [Sep 28, 2019].

Ahmed, F., Rhee, J., Sutherland, D. ym., 2012. Surgical Complications After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: The Initial 1000 Cases Stratified by the Clavien Classification System. *Journal of Endourology*, **26**(2), pp. 135-139.

Allen, D.J., Hindley, R., Clovis, S. ym., 2004. Does body-coil magnetic-resonance imaging have a role in the preoperative staging of patients with clinically localized prostate cancer? *BJU International*, **94**(4), pp. 534-538.

Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M. ym., 2011. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*, **364**(18), pp. 1708-1717.

Birkmeyer, J.D., Finks, J.F., O'Reilly, A. ym., 2013. Surgical Skill and Complication Rates after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*, **369**(15), pp. 1434-1442.

Charlson, M.y., 1987. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.*

Charlson, M., Szatrowski, T.P., Peterson, J. ym., 1994. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology*, **47**(11), pp. 1245-1251.

Cheng, L., Montironi, R., Bostwick, D.G. ym., 2012. Staging of prostate cancer. *Histopathology*, **60**(1), pp. 87-117.

Clavien, P.A., Sanabria, J.R. and Strasberg, S.M., 1992. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, **111**(5), pp. 518-526.

Dindo, D., Demartines, N. and Clavien, P., 2004. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery*, **240**(2), pp. 205.

Eifler, J.B., Levinson, A.W., Hyndman, M.E. ym., 2011. Pelvic Lymph Node Dissection is Associated With Symptomatic Venous Thromboembolism Risk During Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Journal of Urology*, **185**(5), pp. 1661-1666.

Epstein, J., Allsbrook, W., Amin, M. ym., 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, **29**(9), pp. 1228-1242.

Epstein, J., Egevad, L., Amin, M.B. ym., 2016. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, **40**(2), pp. 244-52.

- Gleason, D.F., 1966. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Reports*, **50**(3), pp. 125-128.
- Hohwü, L., Akre, O., Pedersen, K.V. ym., 2009. Open retropubic prostatectomy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: A comparison of length of sick leave. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, **43**(4), pp. 259-264.
- Lowrance, W.T., Eastham, J.A., Savage, C. ym., 2012. Contemporary Open and Robotic Radical Prostatectomy Practice Patterns Among Urologists in the United States. *Journal of Urology, The*, **187**(6), pp. 2087-2093.
- Mehta, H.B., Parmar, A.D., Adhikari, D. ym., 2016. Relative Impact of Surgeon and Hospital Volume on Operative Mortality and Complications Following Pancreatic Resection in Medicare Patients. *The Journal of surgical research*, **204**(2), pp. 326.
- Montorsi, F., Wilson, T.G., Rosen, R.C. ym., 2012. Best Practices in Robot-assisted Radical Prostatectomy: Recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *European Urology*, **62**(3), pp. 368-381.
- Murakami, T., Otsubo, S., Namitome, R. ym., 2018. Clinical factors affecting perioperative outcomes in robot-assisted radical prostatectomy. *Molecular and Clinical Oncology*, **9**(5), pp. 575.
- Novara, G., Ficarra, V., Rosen, R.C. ym., 2012. Systematic Review and Meta-analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *European Urology*, **62**(3), pp. 431-452.
- Pernar, L., Robertson, F., Tavakkoli, A. ym., 2017. An appraisal of the learning curve in robotic general surgery. *Surgical Endoscopy*, **31**(11), pp. 4583-4596.
- Pompe, R.S., Beyer, B., Haese, A. ym., 2018. Postoperative complications of contemporary open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy using standardised reporting systems. *BJU international*, **122**(5), pp. 801-807.
- Riikonen, J., Kaipia, A., Petas, A. ym., 2016. Initiation of robot-assisted radical prostatectomies in Finland: Impact on centralization and quality of care. *Scandinavian Journal of Urology*, **50**(3), pp. 149-154.
- Vickers, A., Bennette, C., Steineck, G. ym., 2012. Individualized Estimation of the Benefit of Radical Prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial. *European Urology*, **62**(2), pp. 204-209.
- Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M. ym., 2012. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, **367**(3), pp. 203-213.

Xu, T., Makary, M., Al Kazzi, E. ym., 2016. Surgeon-Level Variation in Postoperative Complications. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **20**(7), pp. 1393-1399.

Zelevsky, M.J., Eastham, J.A., Cronin, A.M. ym., 2010. Metastasis After Radical Prostatectomy or External Beam Radiotherapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer: A Comparison of Clinical Cohorts Adjusted for Case Mix. *Journal of Clinical Oncology*, **28**(9), pp. 1508-1513.

LIITTEET

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

Liite 1. Charlson Comorbidity Index (CCI) taulukko.

Eturauhassyövän TNM-luokitus

- Primaarikasvain (T-luokka):
 - TX: Kasvainta ei voida määrittää.
 - T0: Primaarikasvaimesta ei ole viitettä.
 - T1: Kasvain ei ole palpoitavissa eikä visualisoitavissa.
 - T1a: Kasvain on histologinen sattumalöydös. ≤ 5 % poistetusta kudoksesta on kasvainta.
 - T1b: Kasvain on histologinen sattumalöydös. yli 5 % poistetusta kudoksesta on kasvainta.
 - T1c: Kasvain on todettu (esim. suurentuneen PSA-arvon vuoksi tehdyssä) neulabiopsiassa.
 - T2: Kasvain on rajoittunut eturauhaseen.
 - T2a: Kasvain on rajoittunut yhteen lohkoon (≤ 50 % lohkosta).
 - T2b: Kasvain on rajoittunut yhteen lohkoon (yli 50 % lohkosta).
 - T2c: Kasvain on rajoittunut molempiin lohkoihin.
 - T3: Kasvain tunkeutuu eturauhaskapselin läpi.
 - T3a: Kasvain on kasvanut toispuolisesti tai molemminpuolisesti kapselin läpi.
 - T3b: Kasvain tunkeutuu rakkularauhaseen.
 - T4: Kasvain on fiksoitunut tai tunkeutuu muihin lähielimiin kuin rakkularuhasiin: virtsarakon kaulaan, ulompaan sulkijalihakseen, peräsuoleen, lantiopohjan lihaksiin tai lantion seinämään.
- Alueelliset imusolmukkeet (N-luokka):
 - NX: Alueellisia imusolmukkeita ei voida määrittää.
 - N0: Alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä ei ole.
 - N1: Alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä on.
- Etäpesäkkeet kauempana (M-luokka):
 - MX: Etäpesäkkeitä ei voida määrittää.
 - M0: Etäpesäkkeitä ei ole.
 - M1: Etäpesäkkeitä on.
 - M1a: Etäpesäkkeitä on myös muissa kuin alueellisissa imusolmukkeissa.
 - M1b: Etäpesäkkeitä on luissa.
 - M1c: Etäpesäkkeitä on muissa elimissä.

Liite 2. TNM-luokitus.

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Liite 3. Clavien–Dindo-luokitus.