

HALO-RYHMÄ:

EIJA KELLONIEMI
kirurgian ja urologian
erikoislääkäri
HUS

SIRPA-LIISA HOVI
FT, erikoistutkija
THL/Finohta
sirpa-liisa.hovi@thl.fi

SINIKA SIHVO
dosentti, erikoistutkija
THL/Finohta

RIITTA GRAHN
FM, informaattikko
THL/Finohta

ILKKA VUORI
LKT, emeritusprofessori

PEKKA HELLSTRÖM
osastonylilääkäri
OYS, urologian yksikkö



Fotodynaaminen menetelmä virtsarakkosyövän diagnostiikassa ja hoidossa

- Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin fotodynaamisen menetelmän vaikuttavuutta virtsarakkosyövän diagnosoinnissa ja hoidossa.
- Fotodynaamisen menetelmän herkkyys havaita suuren riskin kasvain oli parempi kuin valkovalon, mutta spesifisyys oli huonompi. Kahden vuoden seurannan aikana fotodynaaminen menetelmä vähensi uusiutumisia ja pidensi aikaa taudin uusiutumiseen. Tuloksiin voi liittyä harvaa tutkimusten vaihtelevan laadun vuoksi.
- Vakavia häirttavaikutuksia ei ole raportoitu.
- Fotodynaamisen menetelmän käyttö saattaa olla vaikuttavaa suuren riskin kasvainten diagnosoinnissa. Lisää hyvälaatuista tutkimusta tarvitaan.

Suomessa todetaan vuosittain noin 900 uutta virtsarakkosyöpää, niistä kaksi kolmasosaa miehiltä. Rakkosyöpä on miesten neljänneksi yleisin syöpä, naisilla se on sijalla 16 (1). Rakkosyövän tavallisin oire on verivirtsaisuus, joka voi olla makroskooppista tai mikroskooppista ja se on usein jaksoittaista (2). Rakkosyöpä löytyy noin 4 %:lta potilaista, joilla todetaan mikroskooppista verivirtsaisuutta (3). Hyvin erilaistuneet syövät aiheuttavat harvemmin verivirtsaisuutta (4).

Rakkosyövän diagnostiikassa ja seurannassa käytetään virtsan irtosolututkimusta. Se on hyödyllinen varsinkin korkean pahanlaatuisuusasteen (high grade) kasvaimissa ja laakeissa rakon sisäpintaa pitkin kasvavissa, aggressiivisesti käyttäytyvissä carcinoma in situ -muutoksissa (5). Hyvin erilaistuneita kasvaimia menetelmä tunnistaa huonosti (herkkyys 6-45 %) (6).

Diagnostiikan peruskivi on virtsarakon tähytys. Mikäli rakossa on jo kuvantamismenetelmillä (UÄ/TT) todettu kasvain, voidaan höyläys (transuretraalinen elektroresektio, TURB) tehdä suoraan leikkaussalissa. Pienet, selvät uusiutumattomat voidaan poistaa polikliinisesti tehtävässä tähytyksessä. Välittömästi kasvaimen höyläyksen jälkeen virtsarakkoon voidaan antaa kertaluonteinen lääkehuuhteluhoito (epirubisiini, mitomysiini) kasvaimen uusiutumisriskin vähentämiseksi. Myöhemmin leikkaushoidon jälkeen suuremman uusiutumisriskin pin-

nallisissa kasvaimissa ja carcinoma in situ -muutoksissa potilaita hoidetaan toistuvilla rakkosyövän lääkehuuhteluilla (BCG, epirubisiini, interferoni tai mitomysiini).

Toteamisvaiheessa rakkosyövästä 75- 80 % on pinnallisia limakalvoon rajoittuvia, ei invasiivisia (Ta). Pieni osa näistä ulottuu epiteelidoksenalaiseen sidekudokseen (T1), ja nämä ovat siten jo invasiivisia vaikkakin pinnallisia. Carcinoma in situ -muutoksia todetaan 5-10 %:ssa pinnallisista kasvaimista. Rakkosyövästä lihakseen tunkeutuvia on 15-20 %. Rakkosyövän hoito ja seuranta perustuvat tarkkaan histopatologiseen arvioon kasvaimen erilaistumisasteesta (gradus, G) ja kasvuyvyvyydestä (tumor stage, T).

Vaikka pinnallinen rakkosyöpä on hoidettavissa virtsaputken kautta tehtävällä höyläyksellä, tauti uusiutuu 50-70 %:lla potilaista pinnallisena ja 10-20 %:lla potilaista se uusiutuu etenee lihakseen tunkeutuvaksi kasvaimiksi (7,8). Tärkeimpiä uusiutumisen ennustetekijöitä ovat kasvainten lukumäärä, koko ja aikaisempi uusiutumisenopeus ja vastaavasti etenemisen ennustetekijöitä T-luokitus, kasvaimen erilaistumisaste ja samanaikainen carcinoma in situ (Tis) (9).

Uroteelituumoreista 70-80 % kasvaa nystyisinä muutoksina, jotka yleensä on helppo tunnistaa ja hoitaa tavallisella valkovalotähytyksellä ja -höyläyksellä. Sen sijaan pinnalliset litteät muutokset, kuten vaikea epiteelin erilais-

VERTAISARVIOITU



KUVIO 1.

Virtsarakko valkovalotähystyksessä.
Pieni kasvain näkyy huonosti.
 (Prof. D. Zaakin luvalla)



KUVA 2.

Virtsarakko sinivalotähystyksessä.
Pieni kasvain näkyy hyvin.
 (Prof. D. Zaakin luvalla)



Kirjallisuutta

- 1 Suomen syöpärekisteri. Haettu 2.11.2009. <http://www.cancerregistry.fi/tilastot/AID18.html>.
- 2 Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, Holmang S. Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol* 2002;168:1955-9.
- 3 Hedelin H, Jonsson K, Salomonsson K, Boman H. Screening for bladder tumours in men aged 60-70 years with a bladder tumour marker (UBC) and dipstick-detected haematuria using both white-light and fluorescence cystoscopy. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:26-30.
- 4 Malmström P. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? *BMJ* 2003;326:813-5.
- 5 Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R ym. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303-14.
- 6 Raitanen M, Hellström P, Kaasinen E, Liukkonen T, Marttila T, Rintala E. Pinnallinen virtsarakkosyöpä. *Duodecim* 2008;124:1648-56.
- 7 Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ ym. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130:1083-6.
- 8 Brausi M, Collette L, Kurth K ym. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523-31.
- 9 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W ym. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-77.

tumishäiriö ja carcinoma in situ (Tis), sijaitsevat usein epäspesifisesti punoittavalla tai aivan normaalin näköisellä limakalvolla ja ovat siten vaikeasti havaittavissa (10,11). Carcinoma in situ edustaa huonosti erilaistunutta tautia ja siihen liittyy merkittävä etenemisriski. Se esiintyy joko yksinään tai yhdessä nystyisen kasvaimen kanssa.

Rakkosyövän vuoksi tehdyn toimenpiteen jälkeen ensimmäinen kontrollitähystys tehdään kolmen kuukauden kuluttua toimenpiteestä kaikille TaT1-rakkosyöpäpotilaille. Mikäli tauti on uusiutunut jo ensimmäisen kontrollitähystyksen yhteydessä, uusiutuu se jatkosakin useammin kuin niillä, joilla uusiutumista ei tällöin todettu (12). Suuresta uusiutumistaipumuksesta johtuva jatkuvan seurannan ja hoidon tarve tekee rakkosyövästä yhden kalteimmista syövästä (13).

Tässä katsauksessa selvitetään pinnallisen rakkosyövän havaitsemisessa käytettävän fotodynaamisen menetelmän herkkyyttä ja spesifisyyttä havaita rakkokasvaimet, vaikutusta syövän uusiutumiseen, turvallisuutta ja kustannuksia.

Fotodynaaminen menetelmä rakkosyövän toteamisessa

Pinnallisen rakkosyövän hoito on virtsaputken kautta tehtävä näkyvän kasvaimen höyläys.

Toimenpide on sekä diagnostinen että hoidollinen. Tavallisella valkovalotähystyksellä on usein vaikea havaita pinnallisia rakkomuutoksia (alkavat muutokset, epiteelin erilaistumishäiriö ja ca in situ), jolloin osa kasvaimista jää hoitamatta (kuva 1).

Kriegemair ym. osoittivat pahanlaatuisten pinnallisten rakkomuutosten fluoresoivan punaisina sinivalossa valoherkiste 5-ALA:lla tehdyn rakkohuuhtelun jälkeen (14). 5-ALA eli 5-aminolevuliinihappo on luonnon aine, joka hemin biosynteesissä metaboloituu sisäsyntyiseksi pigmentiksi, protoporfyrini IX:ksi. Sitä kerääntyy varsinkin kasvainsolujen sisään ja se toimii valoherkisteenä. 5-ALA ei ole saatavilla kaupallisena valmisteena. Vuodesta 2005 markkinoilla on sen sijaan ollut esteröity 5-ALA, heksaminolevuliinihappo eli HAL (Hexvix). Se on rasvahakuisempi kuin 5-ALA, tunkeutuu syvemmälle uroteeliin ja läpäisee solukalvon nopeammin ja tehokkaammin. Tulehdus, edeltävän kuuden viikon aikana tehty rakkohöyläys tai edeltävän kolmen kuukauden aikana annettu lääkehuuhteluhoito aiheuttavat myös fluoresointia ja siten tulkintavaikeuksia (15,16).

Fotodynaamisessa menetelmässä rakkoon viedään katetrilla valoherkiste 1-2 tuntia ennen toimenpidettä. Kun rakkoa tarkastellaan sinivalossa (aallonpituus n. 450 nm), kasvain-

P = potilaat, joilla epäillään virtsarakkosyöpää tai joilla on tiedossa oleva tai uusiutuva pinnallinen virtsarakkosyöpä
I = virtsarakon tähytys ja fotodynaaminen menetelmä
C = tavanomainen virtsarakon tähytys
O = fotodynaamisen menetelmän herkkyys ja spesifisyys, uusiutumisten määrä

solut fluoresoivat punaisina (kuva 2). Valkovalossa näkymättömissä olevat kasvaimet tulevat paremmin näkyviin ja hoidetuiksi.

Tavallisen valkovalon tuottamiseen käytettävä videotorni-kamerakeskusyksikkö vaatii sinivalon aikaansaamiseksi oman suodattimen yli 450 nm:n aallonpituuksien läpikäymisen estämiseksi, kamerapään, videoadapterin, optiikan sekä valokaapelin. Kokenut urologi hallitsee fotodynaamisen tähytyksen 15 tähytyksen jälkeen (17,18).

Käytäntö Suomessa

Hoitoilmoitusrekisterin (HILMO) tietojen mukaan vuonna 2008 Suomessa tehtiin rakkosyövän tutkimiseen tai hoitoon liittyviä kystoskopiaa 7 444. Lisäksi verivirtsaisuuden takia tehtyjä tähytyksiä on ilmoitettu tehdyksi 2 528 (Jouni Rasilainen, suullinen tiedonanto 4.11.2009). On kuitenkin vaikea sanoa, onko tieto kattava.

Suomessa fotodynaaminen menetelmä on käytössä 21 sairaalassa. Maahantuojan mukaan valoherkistevalmistetta on vuonna 2008 toimitettu Suomeen 431 toimenpiteen tekemiseen tarvittava määrä (Mia Matala, suullinen tiedonanto 1.12.2009). Fotodynaamiselle toimenpiteelle on HILMO:ssa oma lisäkoodinsa (ZXC15), mutta koodi ei Suomessa ole vakiintunut käyttöön. Vuoden 2010 alusta on tullut käyttöön toimenpidekoodi KCD05, virtsarakon muutoksen poisto virtsatietähytyksessä fotodynaamista diagnostiikkaa käyttäen.

Fotodynaamisen menetelmän käyttöaiheet Suomessa vaihtelevat. Sitä käytetään primaaristen pinnallisten tuumorien tarkasteluun ja silloin, kun on todettu epäilyttävä sytologia ilman tavallisessa tähytyksessä näkyvää kasvainta. Uusiutuneiden kasvainten tarkastelussa käytäntö vaihtelee enemmän.

Suomessa on tehty 5-ALA:lla satunnaistettu monikeskustutkimus (n = 319). Tarkoituksena on selvittää, parantaako fotodynaaminen menetelmä pahanlaatuisten uroteelimuutosten havaitsemista ja hoitoa sekä pidentääkö se tauditonta aikaa ja vähentääkö uusiutumista. Aineiston analyysivaihe on menossa.

Katsauksen tavoitteet ja menetelmät

Tässä katsauksessa selvitetään järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla fotodyna-

misen menetelmän vaikuttavuutta rakkosyövän diagnosoinnissa ja seurannassa. Tutkimuskysymys määriteltiin seuraavasti (PICO: patient, intervention, comparator, outcome):

- Potilailla on verivirtsaisuuden tai virtsan poikkeavan sytologisen löydöksen takia epäily virtsarakkosyövästä tai tiedossa oleva tai uusiutuva pinnallinen virtsarakkosyöpä.
- Interventiona on virtsarakon tähytys ja fotodynaaminen menetelmä (heksaminolevuliinihappo HAL tai 5-aminolevuliinihappo 5-ALA).
- Vertailuinterventiona on pelkkä virtsarakontähytys ilman fotodynaamista menetelmää.
- Tulosuuttajat ovat fotodynaamisen menetelmän herkkyys ja spesifisyys ja uusiutumisten määrä.

Kirjallisuushaku

Valoherkisteiden (HAL ja 5-ALA) käytön kliinistä merkitystä virtsarakkosyövän diagnostiikassa ja havaitsemisessa arvioivia tutkimuksia haettiin Medline-, Cochrane- ja Journals@Ovid-tietokannoista. Hakusanoina olivat: bladder cancer, carcinoma in-situ, dysplasia, hexvix, aminolevulinic acid, photodiagnosis, photodetection ja fluorescence, joita täydennettiin lääketieteellisillä asiasanoilla, rinnakkaistermeillä ja rekisterinumerolla. Aika- tai kielirajausta ei käytetty. Haut tehtiin 1.-2.9.2009 ja kontrolloituja, seuranta- tai vertailevia tutkimuksia ja katsausartikkeleita löytyi 179.

HALO-katsauksen pohjaksi otettiin hakutukseen sisällytetty Mowattin ym. 2010 menetelmäarviointiraportti (18), joka käsitteli fotodynaamista menetelmää, biomerkkiaineita ja sytologiaa rakkosyövän tunnistamisessa. Raportti oli valmistunut jo 2008. Julkisesti saataville se tuli vasta 2010, mutta katsausryhmä sai sen käyttöönsä ennen julkaisemista. Raportin jälkeen julkaistuista tutkimuksista mukaan valittiin vain yksi seurantatutkimus (19).

Kirjallisuushakujen hakusanat ja -profiilit, hakuajankohdat sekä hakujen tuottamat artikkelimäärät on kuvattu liitetaulukossa, joka on lehden internet-sivuilla artikkelin pdf-version liitteenä (www.laakarilehti.fi) > Sisällysluettelot 35/2010)

Tutkimustieto

Mowattin ym. (18) raportissa on mukana kaik-

- Soloway MS, Murphy W, Rao MK, Cox C. Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 1978;120:57-9.
- Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P ym. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 2002;95:1234-8.
- Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V, O'Flynn JD. Superficial bladder tumors [stage pTa, grades 1 and 2]: the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 1986;135:920-2.
- Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, Kessler LG. Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patients by stage at diagnosis. *Med Care* 1995;33:828-41.
- Kriegsmair M, Baumgartner R, Hofstetter A. Intravesikale instillation von delta-Aminolävulinäure (ALA) - Eine neue Methode zur photodynamischen diagnostik und therapie. *Lazermedizin* 1992;(8):83.
- Zaak D, Karl A, Knuchel R ym. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005;96:217-22.
- Spiess PE, Grossman HB. Fluorescence cystoscopy: is it ready for use in routine clinical practice? *Curr Opin Urol* 2006;16:372-6.
- De Dominicis C, Liberti M, Perugia G ym. Role of 5-aminolevulinic acid in the diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: improvement in diagnostic sensitivity. *Urology* 2001;57:1059-62.
- Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M ym. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers [FISH, ImmunoCyt, NMP22] and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010;14:1-331, iii-iv.

19 Ray ER, Chatterton K, Thomas K ym. Hexylaminolevulinat photodynamic diagnosis for multifocal recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. J Endourol 2009;23:983-8.
 20 Danilchenko DI, Riedl CR, Sachs MD ym. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. J Urol 2005;174:2129-33.
 21 Denzinger S, Burger M, Walter B ym. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. Urology 2007;69:675-9.

kiaan 31 tutkimusta, joissa verrattiin valkovo-
lotähystystä fotodynaamiseen tähytystykseen
pinnallisen rakkosyövän diagnostiikassa;
näistä 27 tutkimuksessa raportoitiin fotody-
naamisen tähytyksen diagnostinen tarkkuus.
Neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa tut-
kimuksessa verrattiin fotodynaamista tähy-
tystä valkovoilotähystykseen taudin uusiutumisen
tai etenemisen suhteen. Kaikissa tutki-
muksissa arvioitiin olevan mahdollisesti tut-
kittavien valikoitumista. Satunnaistetuista
tutkimuksista oli vaikea arvioida, olivatko ne
todella satunnaistettuja ja oliko hoidot asian-
mukaisesti salattu. Siksi tutkimustuloksissa
saattaa olla harhaa.

Diagnostinen tarkkuus

Tutkimuksissa, joissa vertailtiin fotodynaami-
sen menetelmän ja valkovalon kykyä havaita

rakkosyöpä, tiedot oli luokiteltu joko potilasta-
solla tai näytteenottotasolla. Lisäksi tutkimuk-
set oli jaettu taudin erilaistumisasteen ja kas-
vusyvyyden mukaan kahteen ryhmään:

1) hitaammin eteneviin, pienemmän riskin
kasvaimiin (Ta, G1, G2), jolloin taudin uusiutu-
minen on suurin riski pikemminkin kuin vaara
kuolla

2) nopeammin eteneviin, suuremman riskin
kasvaimiin (T1, G3, Tis), jolloin vaarana on tau-
din nopea eteneminen ja kuolema.

Tutkimusten laadussa oli puutteita. Tutki-
musten tuloksiin suuremman riskin kasvain-
ten havaitsemiseksi potilastasolla pitää suh-
tautua varoen, koska ne perustuvat vain muu-
tamaan tutkimukseen. Suurimmassa osassa
tutkimuksista valoherkisteenä on ollut 5-ALA.
Se poikkeaa jonkin verran ominaisuuksiltaan
HAL:sta.

Fotodynaamisen menetelmän suorituskykyä
arvioitiin 27 tutkimuksessa, joissa oli mukana
yhteensä 2 949 potilasta. Sekä potilastason et-
tä koepalatasen analyyseissä fotodynaamisen
menetelmän herkkyys havaita kasvain oli pa-
rempi kuin valkovalon, mutta spesifisyys oli
huonompi (taulukko 1).

Verrattaessa fotodynaamisen menetelmän
herkkyyttä valkovaloon kasvaimen riskin mu-
kaan sekä potilastasolla että koepalatasolla, fo-
todynaaminen menetelmä oli herkempi suuren
riskin kasvaimissa (T1, G3) ja carcinoma in situ
muutoksissa (Tis) (taulukko 2).

Vaikutus rakkosyövän uusiutumiseen

Mowattin ym. (18) raportissa oli mukana neljä
satunnaistettua tutkimusta menetelmän vai-
kuttavuuden arvioimiseksi. Näissä oli yhteen-
sä 709 potilasta, analyyseissä vain 544.

Fotodynaaminen menetelmä vähensi uusiu-
tumisia valkovalolla tehtyihin toimenpiteisiin
verrattuna noin 18 %. Kahden vuoden seuran-
nassa valkovoilotoimenpiteissä olleista potilais-
ta 52 % ja fotodynaamisen menetelmän potilais-
ta 70 % pysyi taudittomina (suhteellinen riski
RR 1,37; 95 %:n LV 1,18-1,59). Uusiutumisia oli
5-8 vuoden seurannassa valkovalolla diagnosoi-
duista potilaista 53 %:lla ja fotodynaamikka-
diagnosoiduista 35 %:lla (RR 0,64; 95 %:n LV
0,39-1,06).

Fotodynaamista menetelmää käytettäessä Ta-
ja T1-kasvaimissa oli 2-15 viikon kuluttua teh-
dyissä kontrollitähystyksissä vähemmän jään-

TAULUKKO 1.

Fotodynaamisen menetelmän diagnostinen tarkkuus valkovaloon verrattuna (18).

	Fotodynaaminen menetelmä tarkkuus, % 95 %:n LV		Valkovalo tarkkuus, % 95 %:n LV	
Potilastason analyysit				
herkkyys	92	80-100	71	49-93
spesifisyys	57	36-79	72	47-96
Koepalatasen analyysit				
herkkyys	93	90-96	65	55-74
spesifisyys	60	49-71	81	73-90

TAULUKKO 2.

Fotodynaamisen menetelmän herkkyys valkovaloon verrattuna erilaisen riskin kasvainten diagnostiikassa (18).

	Fotodynaaminen menetelmä herkkyys (mediaani), %	Valkovalo herkkyys (mediaani), %
Suuri riski (T1, G3)		
potilastason analyysit	86	56
koepalatasen analyysit	99	67
Suuri riski (Ca in situ)		
potilastason analyysit	83	32
koepalatasen analyysit	86	50
Pieni riski (pTa, G1, G2)		
potilastason analyysit	92	96
koepalatasen analyysit	95	88

Fotodynaamisen menetelmän käyttö suuren riskin potilaille saattaa olla kustannusvaikuttavaa.

nöskasvaimia kuin valkovoaloa käytettäessä (RR 0,37; 95 %:n LV 0,20–0,69). Alaryhmäanalyysissä G1-G3-asteen yhdistetty meta-analyysi suosi fotodynaamista menetelmää (RR 0,31; 95 %:n LV 0,18–0,53). G3-asteen alaryhmässä potilaita oli vähän eikä tulos ollut tilastollisesti merkitsevä (RR 0,57; 95 %:n LV 0,21–1,56).

Kahdessa tutkimuksessa (20,21) raportoitiin kasvainten etenemistä viiden ja kahdeksan vuoden aikana, mutta menetelmien välillä ei ollut eroa. Tutkimusten menetelmällisten heikkouksien lisäksi höyläyksen jälkeisen yksittäisen lääkehoidon käyttö vaihteli eri tutkimuksissa. Lääke voi vähentää suhteellisen uusiutumisen riskin kahden seuranta vuoden aikana jopa puoleen, ja siksi on vaikea arvioida fotodynaamisen menetelmän lisäarvoa uusiutumisten vähentämisessä rutiinikäytännössä.

Turvallisuus

Valoherkisteiden 5-ALA ja HAL käytöstä ei ole mainittu seuranneen vakavia haittavaikutuksia. Kliinisiin kokeisiin osallistuneiden potilaiden raportoimat haitat ovat olleet erilaisia virtsaamisongelmia. Valotoksisuutta ei havaittu yhdessäkään tutkimuksessa (16).

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Fotodynaamisen menetelmän aiheuttamat lisäkustannukset syntyvät valoherkisteestä ja sen merkitsemien kudosten havaitsemiseen tarvittavan sinivalon tuottamisesta. Sinivalo saadaan tavalliseen tähystyslaitteistoon liitettävällä välineistöllä. Sinivalon lisäkustannus vuoden 2009 hinnoin on noin 13 000 euroa (optiikka 3 800 euroa, valokaapeli 600 euroa, suodatin 2 860 euroa, kamerapää 3 800 euroa, videoadapteri kamerapäähän 1 500 euroa). Vastaava välineistö ilman sinivalo-ominaisuutta on noin 3 500 euroa halvempi.

Virtsarakkomuutoksen poisto rakkotähystyksessä maksaa HYKS:n operatiivisen tulosyksikön hinnaston mukaan 1 000 euroa. Fotodynaamisen menetelmän lisäkustannus on valoherkisteen hinta (HYKS:n apteekki veloittaa Hexvix-annoksesta 473 euroa).

Mowatt ym. käyttivät menetelmäarvointiraportissaan päätöspuuta ja Markowin mallia arvioidessaan kahdeksan eri strategian kustannusvaikuttavuutta rakkosyövän hoidossa Bri-

tanniassa käyttäen 20 vuoden aikahorisonttia. Erot vaikuttavuudessa ja kustannuksissa menetelmien välillä olivat pienet. Ratkaisevaa kustannusvaikuttavuuden kannalta on se, mitä yhteiskunta on valmis maksamaan saavutusta lisähyödyistä. Vaihtoehdot, joissa käytetään fotodynaamista menetelmää, tuottavat lisää elinvuosia, muttei ole täysin selvää, ovatko ne kustannusvaikuttavia (18).

Pohdinta

Fotodynaaminen menetelmä on rakkosyövän havaitsemisessa herkkä. Varsinkin suuren riskin potilaille (T1, G3, ca in situ) ero valkovoalotähystykseen oli selvä. Menetelmän huono spesifisyys aiheuttaa lisätutkimuksia. Nykyisen näytön perusteella fotodynaamisen menetelmän käyttö suuren riskin potilaille saattaa olla kustannusvaikuttavaa, mutta tuloksiin voi liittyä harhaa vaikuttavuustutkimusten vaihtelevan laadun vuoksi.

Suurin osa fotodynaamisen menetelmän tutkimuksista on tehty 5-ALA:a käyttäen, vain muutamassa on ollut käytössä HAL. Tutkimuksia HAL:n vaikuttavuudesta on meneillään.

Tähystyslaitteet ovat viime vuosina muuttuneet. Polikliiniset tähystykset tehdään useimmissa sairaaloissa taipuisalla tähystimellä. Taipuisia sinivalokystoskooppeja on olemassa, mutta niiden laajamittainen käyttö on vasta tulevien vuosien asia.

Suomessa HILMO mahdollistaa potilaiden hoitotuloksen pitkäaikaisen seurannan, mutta sen edellytyksenä on käytetyn menetelmän kirjaaminen oikealla koodilla. Pinnallisen rakkosyövän hoidolle fotodynaamista menetelmää käyttäen on vuoden 2010 alusta ollut oma toimenpidekoodi KCDo5. ■

Sidonnaisuudet:

Sirpa-Liisa Hovi, Sinikka Sihvo, Riitta Grahn, Ilkka Vuori: Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia.

Eija Kelloniemi on osallistunut lääkeyritysten (Abbott, Pfizer) kustannuksella ulkomaisiin kongresseihin.

Pekka Hellström on toiminut lääkeyritysten ja laitevalmistajien (Allergan, GSK, Medtronic, PhotoCure, SCA Hygiene Products) tilaisuuksissa esiintyjänä ja osallistunut lääkeyritysten ja laitevalmistajien (Allergan, Astellas, AstraZeneca, Medtronic, PhotoCure) kustannuksella ulkomaisiin kongresseihin.

LIITEAINEISTO

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 35/2010

EIJA KELLONIEMI

SIRPA-LIISA HOVI
Ph.D., Senior Researcher
National Institute for Health
and Welfare THL/Finnohta
sirpa-liisa.hovi@thl.fi

SINIKA SIHVO
RIITTA GRAHN
ILKKA VUORI
PEKKA HELLSTRÖM

ENGLISH SUMMARY

Fluorescence cystoscopy in diagnosis and management of superficial bladder cancer

Background The incidence of bladder cancer in Finland is approximately 900 cases a year, of which two thirds are found in men. Bladder cancer is the fourth most common malignancy among men in Finland and the 16th most common among women. Initially, 75–80 per cent of patients are diagnosed with a non-muscle-invasive disease (stages Ta and T1) and 5–10 per cent of them with carcinoma in situ (CIS). Due to its aggressive nature, CIS is associated with a high risk of progression. Although superficial, T1 tumours are invasive because they involve the submucosa (lamina propria). The treatment for superficial bladder cancer is transurethral resection (TUR) of all malignant lesions, with or without intravesical therapy, followed by regular surveillance with cystoscopy. The frequency of follow-up cystoscopy depends on the risk classification of the tumour at presentation and on the presence of recurrences. At the start of surveillance, the first cystoscopy is generally performed three months after TUR. A tumour recurrence at the first control cystoscopy is a significant predictor of future recurrences. During surveillance, recurrences are found in 50–70 per cent of patients and 10–20 per cent will develop a muscle-invasive disease. With conventional white-light cystoscopy (WLC), it is difficult to identify flat, hardly visible and small-sized lesions, particularly carcinoma in situ and dysplasia. A failure to diagnose can lead to residual tumours and recurrences, or even progression. To enhance the visualisation of superficial bladder tumours and improve the appropriate treatment of patients, clinical interest has focused on fluorescence cystoscopy or photodynamic diagnosis (PDD). PDD is based on the accumulation of photoactive fluorescing substances in malignant or premalignant cells. When 5-aminolevulinic acid (5-ALA) or its derivate hexaminolevulinate (HAL) is given intravesically, it converts via enzymatic pathways to photosensitising protoporphyrin IX, which upon blue-light (wavelength 380–470 nm) excitation emits red light. As a result of PDD, the abnormal tissue will glow red on a blue background and the invisible changes will become more visible.

Aim This review clarifies the effects of fluorescence cystoscopy on the diagnosis, management and recurrence of superficial bladder cancer.

Methods A systematic literature review was performed using the databases Medline, Cochrane and Journals@Ovid. The search items were bladder cancer, carcinoma in situ, dysplasia, hexvix, aminolevulinic acid, photodiagnosis, photodetection and fluorescence.

Effectiveness The sensitivity of PDD in detecting high-grade tumours was better than that of WLC, but with relatively low specificity. During the two-year surveillance, fluorescence-guided TUR reduced the recurrence rate by some 18 per cent and increased recurrence-free survival by 70 per cent, compared with 52 per cent for WLC patients.

Safety The procedure is well tolerated.

Conclusions PDD may have an impact on the diagnosis and management of high-risk bladder cancer and can be a useful adjunct to WLC. Most of the studies were performed using 5-ALA fluorescence. The results may be biased due to variations in the quality of the studies. More high-quality research is needed.



LIITETAULUKKO 1.		
Hakustrategia.		
		Osumia Viitteitä
1.9.2009 Ovid MEDLINE(R) 1950 to August Week 3 2009		
1	exp Urinary Bladder Neoplasms/	36476
2	((bladder* or urothel*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour* or malignan* or dysplas*)).mp.	53735
3	1 or 2	53735
4	5-aminolevulinic acid hexyl ester.nm.	55
5	5-aminolevulinic acid hexyl ester.ti.ab.	3
6	(hALA or HAL).ti.ab. or hexvix*.af.	1005
7	(hexaminolevulinat* or hexaminolaevul*).ti.ab.	31
8	(hexylaminolevulinat* or hexylaminolaevul*).ti.ab.	8
9	(hexyl* adj3 (aminolevulin* or aminolaevulin*)).ti.ab.	39
10	(hexyl* adj3 (amino adj levulin*) or (amino adj laevulin*))).ti.ab.	1
11	(hexyl* adj3 ALA*).ti.ab.	65
12	hex*.ti.ab. and 106-60-5.rn.	157
13	or/4-12	1133
14	13 and 3	57
15	limit 14 to humans	49
16	106-60-5.rn.	3241
17	Aminolevulinic Acid/	3241
18	ALA.ti.ab.	26479
19	(aminolevulin* or aminolaevulin*).ti.ab.kw.	5586
20	(amino-levulin* or amino-laevulin*).ti.ab.	199
21	or/16-20	30585
22	fluorescence/	23284
23	fluorescen*.ti.ab.	218450
24	23 or 22	226055
25	24 and 21 and 3	158
26	limit 25 to humans	143
27	54 or 15	157
		157
1.9.2009 PubMed		
#6	Search #4 NOT #5	15
#5	Search rat or rats or cat or cats or dog or dogs or pig or pigs or canine*	1923649
#4	Search #1 AND #3 AND (publisher[sb] OR in-process[sb])	17
#3	Search hexaminolevulinat* or hexaminolaevul* OR HAL OR H-ALA OR Hala OR hexylaminolevulinat* or hexylaminolaevul* OR aminolev* OR aminolaev* OR Hexvix* OR (photod* AND fluorescen*)	8992
#1	Search ("2008/01/01"[Publication Date] : "2009/09/01"[Publication Date]) AND ((bladder* or urothel*) and (cancer* or cancers or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumors or tumour* or malignan* or dysplas*))	4189
		15
		15
1.9.2009 CRD/HTA, NHS EED		
#1	((bladder* OR urothel*) AND (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR malignan*))	142
#2	MeSH Urinary Bladder Neoplasms EXPLODE 1 2 3 4 5	73
#3	MeSH Carcinoma in Situ EXPLODE 1	98
#4	carcinoma AND in AND situ	66
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	303
#6	hexvix* OR photo* OR Aminolevul* OR aminolaevul* OR hexaminolevul* OR hexaminolaevul*	417
#7	ALA OR HAL	23
#8	MeSH Aminolevulinic Acid EXPLODE 1 2	8
#9	#6 OR #7 OR #8	438
#10	#5 AND #9	13
#11	#5 AND #10 RESTRICT YR 2007 2009	6
		6
2.9.2009 Journals@Ovid Full Text <September 1, 2009>		
1	((bladder* or urothel*) and (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor* or tumour* or malignan*)).ti.ab.kw.	8332
2	5-aminolevulinic acid hexyl ester.ti.ab.kw.	3
3	((H adj ala) or hALA or HAL or hexvix*).ti.ab.kw.	244
4	(hexaminolevulinat* or hexaminolaevul*).ti.ab.kw.	17
5	(hexylaminolevulinat* or hexylaminolaevul*).ti.ab.kw.	5
6	(hexyl* adj3 (aminolevulin* or aminolaevulin*)).ti.ab.kw.	25
7	(hexyl* adj3 (amino-levulin* or amino-laevulin*)).ti.ab.kw.	0
8	(hexyl* adj3 ALA*).ti.ab.kw.	9
9	(aminolev* or aminolaev* or (amino adj1 levulin*) or (amino adj1 laevulin*)).ti.ab.kw.	888
10	ALA.ti.ab.	2382
11	6 or 3 or 7 or 9 or 2 or 8 or 4 or 10 or 5	3155
12	11 and 1	96
13	(rat or rats or cat or cats or dog or dogs or pig or pigs or canine*).ti.ab.kw.	163829
14	(random* or comparat* or control* or multicen* or (multi adj cen*) or recurren* or trial*).ti.ab.kw.	607287
15	12 and 14	41
16	15 not 13	36
		36