

Virtsarakon adenokarsinomat: kirjallisuuskatsaus ja esiintyvyys TAYS:ssa 1990-2011

Mikko Lääperi
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Helmikuu 2015

Lääperi Mikko: Virtsarakon adenokarsinoomat: kirjallisuuskatsaus ja esiintyvyys TAYS:ssa 1990-2011

Kirjallinen työ, 27 s.
Ohjaaja: professori Teuvo Tammela

Helmikuu 2015

Avainsanat: rakkokarsinooma, urakus, metastaasi, hematuria, virtsaamisvaikeus, kystektomia, ennuste

Tiivistelmä

Virtsarakon syövästä yleisin on uroteelikarsinooma, joka käsittää 92–99 % tapauksista. Suurin osa näistä on suhteellisen hyväennusteisia pinnallisia karsinoomia. Tupakointi on merkittävä altistava tekijä syövän synnylle. Rakon adenokarsinoomia on 0,5-2 % kaikista rakon syövästä.

Adenokarsinoomaan sairastuu keskimäärin 46–64 ikävuoden kohdalla, miehillä riski on kaksinkertainen. Adenokarsinooma voi olla lähtöisin rakon epiteelistä tai alkio kautisesta urakuksen jäänteestä. Rakkoon voi ilmaantua adenokarsinooman metastaaseja, jolloin primaarikasvain on useimmiten suolistossa. Verivirtsaisuus on yleisin oire, joka esiintyy lähes kaikilla. Jatkotutkimuksiin kuuluu kystoskopia ja paikallisen levinneisyyden ja imusolmukemetastaasien määrittämiseksi käytetään varjoainetehosteista tietokonekuvausta tai magneettikuvausta, tarvittaessa myös kolonoskopiaa. Ultraäänitutkimus ei sovellu syövän poissulkuun. Lähes aina oireiden ilmaannuttua adenokarsinooma on levinnyt rakon lihaseinämään tai laajemmalle, pinnalliset karsinoomat ovat erittäin harvinaisia. Imusolmukemetastasointi on yleistä.

Adenokarsinooman hoito on kirurginen, rakon primaareissa kasvaimissa päädytään usein kystektomiaan mutta urakuksen karsinoomissa rakon osittainen resektio vaikuttaa olevan myös vaihtoehto. Adjuvanttihoitojen tehosta on vähän tieteellisiä tutkimuksia. Myös metastasoineen syövän hoitotuloksien tutkimustieto on vähäistä ja hoitomuodot kokeellisia. Adenokarsinooman ennuste riippuu pääosin levinneisyydestä, paikallisen syövän 5-vuotisennuste on tutkimuksissa havaittu olevan 50–60 %.

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa havaittiin 15 tapausta 1990–2011. Harvinaisuutensa vuoksi hoitolinjat noudattivat pääasiassa levinneen uroteelikarsinooman hoitolinjoja.

Sisällysluettelo

Johdanto	1
Virtsarakon adenokarsinoomat	3
Yleistä.....	3
Kasvaimen ominaisuudet	3
Diagnostiikka.....	4
Erotusdiagnoosi.....	4
Oireet ja tutkimukset	5
Levinneisyys	5
Hoito.....	6
Operatiivinen hoito	6
Sädehoidot ja kemoterapia	7
Ennuste	7
Urakuksen adenokarsinooma	8
Yleistä.....	8
Kasvaimen ominaisuudet	8
Diagnostiikka.....	9
Erotusdiagnoosi.....	9
Oireet ja tutkimukset	9
Levinneisyys	10
Hoito.....	11
Operatiivinen hoito	11
Sädehoito ja kemoterapia	11
Ennuste	11
Urakuksen anomalioiden merkitys.....	12
Yhteenveto.....	12
Rakon adenokarsinoomat TAYS:ssa	13
Tutkimusasetelma.....	13
Potilasmateriaali	14

Oireet ja tutkimukset	14
Kasvaimen ominaisuudet	15
Hoito	15
Hoidon tulokset	16
Pohdinta.....	16
Lähteet	20
Liitteet	25
Taulukko1: TAYS:ssa kerätty aineisto.....	25
Taulukko 2: Virtсарakon adenokarsinoomat	26
Taulukko 3: Urakuksen adenokarsinoomat.....	27

JOHDANTO

Virtsarakon syöpää tavataan vuodessa noin 900 uutta tapausta miehillä ja naisilla noin 300, ilmaantuvuus vastaavasti 16.0/100000 ja 3.4/100000. Näin ollen rakkosyövän osuus miesten kaikista syöivistä on 6.0 % ja naisilla 1.9 % (1). Tautiin sairastuvista 77 % on miehiä. Rakkosyövän ilmaantuvuus on Pohjoismaissa lähtenyt 90-luvulta lähtien laskuun. Syövän ennuste on jatkuvasti parantunut 5-vuotiselossaoloennusteen ollessa tällä hetkellä 74 % miehillä ja 72 % naisilla (2).

Rakkosyövissä on kaksi selkeästi toisistaan eroavaa tautimuotoa: pinnallinen sekä invasiivinen rakkokarsinooma. 70–80 % rakkosyöivistä ovat pinnallisia (3). Tautimuodot eroavat sekä hoidollisesti että ennusteellisesti toisistaan. Pinnallisen syövän ennuste on usein varsin hyvä (4,5) ja useimmiten hoitona on paikallinen virtsaputken kautta tehty kasvaimen resektio sekä adjuvanttihoitoina erilaiset immunomodulaatiohoidot, joista tehokkaimpana edelleen bacillus calmette-guerin -huuhtelut (4). Invasiivisissa karsinoomissa ensilinjan hoitona on kystektomia ja siihen liittyvä rakon tai virtsanjohtamisen rekonstruktio. Sädehoitoja ja sytostaatteja käytetään adjuvanttihoitoina tai, jos leikkaus ei ole mahdollinen (6).

Syövän riskitekijöistä merkittävimmät ovat ikä (>55-65v) (3,7) sekä tupakointi, jonka on arveltu selittävän yli puolet uusista uroteelikarsinoomista. Tupakoinnin lopettaminen vähentää riskiä, mutta kokonaisriski pysyy silti muuta väestöä korkeammalla (7). Lisäksi erilaisten teollisuuskemikaalien sisältämien aromaattisten amiinien on ajateltu lisäävän syöpäriskiä: riskiammatteja erityisesti kumi- ja värjäysteollisuuden työntekijät. On myös arveltu, että parturikampaajat, nahkakauppiat, polttoaineenjalostajat sekä virvoitusjuomatehtaiden työntekijät saattavat altistua haitallisille määrille kemikaaleja, jolloin rakkosyövän riski lisääntyisi. Runsaalla hedelmien nauttimisella ajatellaan olevan suojaava vaikutus (7). Perinnöllisyyden vaikutus saattaa välittyä tupakointitavoissa ja altistumisesta passiiviselle tupakoinnille sekä erilaisten karsinogeenisten aineiden detoksifikaatioissa, kuten NAT2-entsyymin toiminnassa (8).

Histologisesti rakkosyövistä 92–99 % on uroteelikarsinoomaa. Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa levyepiteelikarsinoomaa oli 1.5 % ja adenokarsinoomaa 1.2 % kaikista rakkosyövistä(9). Neuroendokriinisia kasvaimia kuten pienisolukarsinoomaa, karsinoideja tuumoreita sekä mesenkymaalaisia kasvaimia, kuten lymfoomia sekä leiomyosarkoomaa ja rhabdomyosarkoomaa, tavataan erittäin harvoin(10). Maantieteellistä variaatiota rakkosyövässä on runsaasti, sillä Kaakkois-Aasiassa uroteelikarsinoomaa on 70–80 % mutta Afrikan maissa enää noin 50 %. Eroja selittää mm. skistosomiaasi-infektion aiheuttaman rakon levyepiteelikarsinooman yleisyys(7).

Uroteelikarsinooman ennusteeseen vaikuttavat syövän levinneisyys sekä erilaistumisaste(7). Syöpä luokitellaan invasiiviseksi kun se ulottuu rakkolihaksen sisempään kerrokseen. Pinnallisesti kasvavissa uroteelikarsinoomissa voidaan määrittää ns. matalan riskin ja korkean riskin syöpätyyppejä(4). Riski määräytyy levinneisyyden(Ta vai T1/Tis), erilaistumisasteen (I-II/III-IV), kasvaimen koon, lukumäärän, makroskooppisen ulkoasun (yhdessä vai useammassa kohtaa rakkoa), geneettisten ominaisuuksien, annettujen hoitojen tehon sekä aiempien uusiutumiset perusteella(4,7). Matalan riskin potilailla uusiutumisriski on 50–75 % mutta tauti etenee vain 2-5 % tapauksista. Korkean riskin potilailla uusiutumisriski on 75 %, etenemistä tapahtuu 30–50 % tapauksista ja 10–20 % muuntuu invasiiviseksi T2–T4 -kasvaimiksi(3,11). Korkean riskin pinnallisen uroteelikarsinooman 15-vuotiselossaoloennuste on 74 %. Ensimmäisen asteen levinnyt uroteelikarsinooma etenee tai uusii 44 % tapauksista ja 15-vuotisenennuste on 62 %(11) ja edelleen huononee kasvaimen edetessä.

Seuraavassa käsitellään virtsarakon puhtaita adenokarsinoomia (uroteelikarsinoomissa voi olla myös rauhasmuodostusta), joihin kuuluvat primaariset rakon adenokarsinoomat, urakuksen adenokarsinoomat sekä osittain myös sekundaariset adenokarsinoomat lähinnä erotusdiagnostisessa mielessä. Sekundaarisella tarkoitetaan rakkoon muualta suoraan levinnyttä kasvainta tai metastaasia.

VIRTSARAKON ADENOKARSINOOMAT

Yleistä

Adenokarsinoomat ovat harvinaisia virtsarakon syöpiä, joita on yhteensä 0,5–2 % kaikista rakon syövistä(12). WHO:n luokittelun mukaan virtsarakon adenokarsinoomassa on rauhastyypistä erilaistumista ilman havaittavaa uroteelikomponenttia eikä selkeää adenokarsinooman primaarikasvainta muualla elimistössä diagnoosihetkellä havaita(10). Käytännössä primaarisen adenokarsinooman erottaminen ei ole aina helppoa sekundaarisesta ja urakuksen karsinoomasta. Rakon adenokarsinoomia käsitelleessä tutkimuksessa havaittiin 30 % olleen rakon primaarituumoreita, 18 % urakusperäisiä ja yli 50 % rakkoon muualta levinneitä(13). Yleisimmät sekundaariset syövät ovat lähtöisin joko paksusuolesta(21 %), eturauhasesta (19 %), peräsuolesta (12 %) tai kohdunkaulasta (11 %). Harvinaisempina rinta-, keuhko- sekä mahalaukun syöpä(10). Erotusdiagnostisiin selvittelyihin usein kuuluukin lantion alueen TT tai MK, keuhkokuva ja tarvittaessa kolonoskopia (harvoin gastroskopia). Tuumorin sijainti rakossa ja sen levinneisyysaste antavat myös viitettä lähtöpaikasta. Primaarinen adenokarsinooma voi esiintyä missä tahansa kohtaa rakossa. Urakuskarsinoomat esiintyvät rakon katossa tai etuseinässä(10,14). Tyypillisimpiä sekundaaristen adenokarsinoomien paikkoja ovat kaulan ja trigonumin alue, koska suora leviäminen on sekundaarisissa tapauksissa yleisintä(15).

Kasvaimen ominaisuudet

Rakon adenokarsinoomien syntymekanismi ja riskitekijät eivät ole yhtä tarkasti selvillä kuin uroteelikarsinoomassa. Adenokarsinooman harvinaisuus rajoittaa hyvien vertailevien tutkimusten tekemistä. Koska kyseessä on todennäköisesti terveen kudoksen muuttuminen syöpäkudokseksi, erilaiset ulkoiset tekijät vaikuttavat syövän kehittymiseen. Adenokarsinoomalle mahdollisesti altistavia tekijöitä ovat inaktiivinen rakko, kystoseele, rakkoekstrofia, lantion lipomatoosi sekä skistosomiaasi(10,28). Lisäksi kystektomian jälkihoidossa käytettyihin suolisiirteisiin voi kehittyä adenokarsinooma(29).

Primaarisen adenokarsinooman yhteydessä on havaittu useampia eri histologisia muotoja: suolityyppinen, sinettisolupainotteinen, clear cell/kirkassoluinen, musiinia tuottava, sekä sekamuotoinen solukko, joka voi käsittää edellä mainittuja solutyyppejä(10). Erittäin harvinainen muoto on maksasolukarsinoomaa muistuttava adenokarsinooma(30). 192 potilasta käsittävässä retrospektiivisessä tutkimuksessa musinoottista muotoa oli 14,6 %, sinettisoluja 7,3 % ja suolityypistä 10,4 %. 67,7 %:ssa histologia jäi epäselväksi(28). Toisessa tutkimuksessa (N=72) havaittiin musinoottisia 27,8 %, suolityypistä 19,4 %, sinettisoluja 16,7 %, sekamuotoisia 12,5 % ja histologia jäi varmentumatta 27,8 %:lla(31). Suuri osa kasvaimista on siis sekamuotoisia ja solutyypin määrä voi vaihdella paljon. Sinettisoluja käsittelevässä tutkimuksessa havaittiin, että sinettisoluja löytyi 76 % rakon adenokarsinoomista, ja määrä vaihteli 5–100 % välillä(22). Kasvaimissa voi esiintyä samanaikaisesti myös pienisolukarsinoomaa(32). Adenokarsinooman histologiset ominaisuudet vaikuttavat diagnostiikassa, mutta havaintoja on myös sinettisolukarsinooman huonommasta ennusteesta(22,28). Tulokset ovat kuitenkin olleet vaihtelevia(31). Erilaistumisaste on diagnoosivaiheessa melko huono: gradus II 66 %, gradus III 23 % ja gradus IV 14 %(28,33).

Diagnostiikka

Erotusdiagnoosi

Immunohistokemiaa kehitetään jatkuvasti erotusdiagnoosiin helpottamiseksi. Useampia merkkiaineita, kuten CK20, CDX-2, CK-7, b-kateniinia, trombomoduliinia sekä uroplakiini 3A:ta, on tutkittu ja erilaisia yhdistelmiä kokeiltu, mutta tulokset ovat vaihtelevia(16 - 20). On havaittu, että rakon primaarinen adenokarsinooma muistuttaa immunohistokemiallisesti paljon suoliston adenokarsinoomaa. CK20, CK7, b-kateniini ja trombomoduliini saattavat toimia näiden kahden erotusdiagnoosiin(17,21). Sinettisoluisen adenokarsinooman kohdalla immunohistokemian osuus erotusdiagnoosiin on huonoin syöpäsolujen vaihtelevien ominaisuuksien vuoksi(16,17,22). Myös erilaistumisaste vaikuttaa värjäytyvyyteen, mikä vaikeuttaa diagnostiikkaa edelleen(16). Clear cell-adenokarsinoomat muistuttavat kohdunkaulan ja kohdun runko-osan adenokarsinoomia värjäysominaisuuksiltaan(16) ja ajatellaankin, että näillä kahdella syöpätyypillä olisi mahdollisesti yhtenevä patogeneesi(23,24). Immunohistokemialliset selvittelyt ovat siis tällä hetkellä vain suuntaa antavia erotusdiagnoosista.

Rakon muut hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset kasvaimet voivat myös aiheuttaa erotusdiagnostisia ongelmia. Hyvänlaatuisissa tapauksissa rauhasmuodostusta havaitaan cystitis glandulariksessa, suolityyppisessä metaplasiaassa, nefrogeenisessä adenoomassa, benignissä urakusjäänteessä, endokervi- ja endosalpingoosissa sekä endometriosisissa(25). Metaplasiaassa rakon ärsytyksestä uroteelisolujen joukkoon alkaa muodostua suolistolle tyypillistä pikarisolukkoa. Cystitis glandularis muodostuu Von Brunnin rauhasen ja cystitis cystican seinämärakenteen muuttuessa lieriömäiseksi. Cystitis glandulariksen ja suolityyppisen metaplasian riski syöpään on epäselvä(26). Rakossa voi esiintyä myös adenoomapolyyppeja, jotka muistuttavat rakenteeltaan suoliston vastaavia muotoja ja ovat myös nykykäsityksen mukaan premaligneja muutoksia(25) Adenokarsinooma in situ on harvinainen löydös,(27) joka esiintyy usein uroteelikarsinooman kanssa. Chan ym. tutkimuksessa yhdestäkään in situ -adenokarsinoomasta ei kehittynyt invasiivista kasvainta, potilaille saattoi kuitenkin kehittyä invasiivinen uroteelikarsinooma seurannan aikana(27). Uroteelikarsinoomassa on rauhasmuodotusta vaihtelevasti, joka vaikeuttaa patologin tutkimuksia(25).

Oireet ja tutkimukset

Adenokarsinoomaan sairastuvien ikä vaihtelee noin 46 ikävuodesta 64 ikävuoteen ja on noin kaksi kertaa yleisempi miehillä kuin naisilla(28,34–36). Clear cell/Kirkassolu-tyyppinen adenokarsinooma on tyypillisempää naisilla(24). Oireina on rakkosyöville tyypillinen hematuria, jota lähes kaikilla potilailla on(34). Lisäksi oireina voi esiintyä alavatsakipua sekä tihentynyttä virtsaamistarvetta. Kasvain voi aiheuttaa selkeän obstruktion ja tätä kautta hydronefroosin(13,31,34). Mukosuria ja palpoitava alavatsan resistenssi viittaa enemmän urakuksen karsinoomaan(37). Oireiden ilmaannuttua jatkotutkimuksena tehdään kystoskopia, virtsan sytologia. Kystoskopiassa otetaan rakosta biopsiat(4).

Levinneisyys

Levinneisyyden määrittäminen on hankalaa ja näin ollen vaikeuttaa hoitomuotojen valintaa. On arveltu, että 25–50 % rakon karsinoomista saa väärän levinneisyysarvion(38) ennen operatiivisia hoitoja. Ongelmia tuottaa paikallisen levinneisyyden tarkka määrittäminen (T2–T4) ja sen, onko imusolmukkeissa jo etäpesäkkeitä. Rakon adenokarsinoomat ovat diagnoosihetkellä pääosin ainakin paikallisesti levinneitä(28,31,33,36). el-Mekresh ym. tutkimuksessa(N=185) levinneisyys jakautui:

T1 7 %, T2 25 %, T3 64 % ja T4 4 %. Imusolmukeinvaasiota oli 16 % tapauksista(36). Jopa 42 % imusolmukeinvaasiota diagnosoitavilla on kuvattu(22). Kystektomialla hoidetuissa tapauksissa on havaittu adenokarsinoomien olleen laajemmalle levinneitä verrattuna uroteelikarsinoomaan(39).

Perioperatiiviseen levinneisyyden selvittelyyn magneettikuvaus(MK) on paras erottelukyky paikallisen levinneisyyden arvioinnissa hyvän pehmytkudosresoluution vuoksi. Imusolmukkeiden selvittelyssä MK:n sensitiivisyys on 73–90 %(38). Ylävirtateiden syövässä sensitiivisyys on huonompi. TT-urografia on käyttökelpoinen tutkimus, jonka avulla saadaan ylävirtatiet, lantion alue ja imusolmukkeet sekä rakko kuvattua yhdellä tutkimuksella. TT-urografian herkkyys imusolmukemetastaaseissa on 73 - 92 %(38). Vatsanpeitteiden päältä ja peräsuolen kautta tehty ultraäänitutkimus ei anna tarpeeksi informaatiota, ja rakon seinämässä oleva tuumori ei välttämättä näy eikä levinneisyyttä pysty arvioimaan. Iv-urografian käyttö ei ole mielekäästä, jos TT-tutkimus on saatavilla, säderasitus TT-tutkimuksessa on vain 1.5-kertainen iv-urografiaan verrattuna ja informaatioarvo moninkertainen(38).

Hoito

Operatiivinen hoito

Primaarisen rakon adenokarsinooman hoitomuodot noudattavat kirjallisuuden mukaan paljolti samoja linjoja kuin uroteelikarsinoomassa: pinnallisissa tapauksissa paikallinen resektio sekä immunomodulaatiohoitoja voidaan kokeilla, levinneessä tapauksessa rakon osittainen resektio tai kystektomia ja vieruselinten ja -kudoksen resektiot(4,6,28,34,35). Osittaisen rakon resektion mahdollistaa vain paikallisesti levinnyt ja tietyille alueelle rakkoon rajoittunut syöpä. Otolliset alueet ovat vapaasti liikkumaan pääsevät rakon seinämät kuten katto ja sivuseinät. Uroteelikarsinoomatapauksissa tilastollista eroa rakon resektion ja kystektomian vaikutuksesta kuolleisuuteen ei havaittu, vaikkakin osittaisen kystektomian jälkeen 20 %:lla potilaista päädyttiin kystektomiaan syövän uusiutumisen takia(40). Yhdessä tutkimuksessa oli kuitenkin alaryhmäanalyysissä havaittu osittaisen kystektomian heikentävän eloonjäämisennustetta(34). 21 potilaan primaarisia adenokarsinoomia käsittelevässä tutkimuksessa oli viitteitä siitä, että osittainen rakon resektio heikentäisi ennustetta(34). EAU:n (European Association of Urology) suositusten mukaan radikaalinen kystektomia on levinneen rakkokarsinooman operatiivinen hoitolinja ja käsittää

miehellä rakon lisäksi distaaliset ureterit, prostatan, siemenrakkulat sekä lantion imusolmukkeita. Naisilla poistetaan kohtu, osa emättimestä ja usein virtsaputki. Keinorakkoa varten voidaan säilyttää virtsaputki ja ulompi sulkijalihas. Miehillä prostatektomiassa komplikaationa voi esiintyä impotenssia, joka voidaan välttää hermokudosrakenteita säilyttämällä, jos se ei vaaranna kuratiivista tavoitetta(6). Imusolmukkeista ainakin perivesikaaliset, perisakraaliset sekä a. iliaca externan ja internan imusolmukkeisto poistetaan. Mahdollisesti seuraavat imusolmukkeet ovat a. iliaca communiksen ja vatsa-aortan imusolmukkeet. Syöpä voi myös levitä retroperitoneaalisiin imusolmukkeisiin(38). Jensen ym. selvittivät laajan imusolmukkeiden poiston merkitystä kystektomialla hoidetuille rakkokarsinoomille eikä tässä tutkimuksessa selvää hyötyä havaittu verrattuna vain iliaca-suonten imusolmukkeiden poistoon primaarioperaation yhteydessä(41).

Sädehoidot ja kemoterapia

Operatiivisten hoitojen lisäksi voidaan käyttää neoadjuvanttihoitoina sekä adjuvanttihoitoina tai vaihtoehtoisesti kuratiivisena hoitona sädehoitoa tai solunsalpaajahoitoja. Kuratiivistavoitteiset säde- ja syöpähoidot kannattaa säästää vain niihin tapauksiin, joissa syöpää ei pystytä leikkaamaan. Tutkimusten perusteella rakon primaareissa adenokarsinoomissa solunsalpaaja- ja sädehoitojen käyttö on hyvin vaihtelevaa ja pääpaino on mahdollisimman hyvällä kirurgisella hoidolla(28,33,34,36,42–44). Selvää tehokasta solunsalpaajayhdistelmää metastasoineen syövän tai inoperaabelin syövän hoitoon ei ole, vaikka erilaisista kombinaatioista on yksittäisissä tapauksissa saatu hyviä kokemuksia(42,44). Toimivat lääkeaineet todennäköisesti eroavat uroteelikarsinooman hoidoissa käytetyistä(44). Sädehoitojen tehokkuudesta ei ole hyviä vertailevia tutkimuksia tähän mennessä tehty.

Ennuste

Virtsarakon primaarisen adenokarsinooman ennuste on riippuvainen levinneisyysasteesta, erilaistumisasteesta, imusolmukeinvaasiosta, histologiasta sekä potilaan iästä(28,31,33,35,36). Selkeää eroa ennusteessa primaarisen adenokarsinooman ja invasiivisen uroteelikarsinooman välillä ei 12 000 operoidun potilaan rakkosyövän vertailevassa tutkimuksessa löytynyt(35). Toisessa tutkimuksessa ero uroteelikarsinooman ja muiden rakkokarsinoomien välillä oli merkitsevä, mutta adenokarsinooman kanssa samassa ryhmässä oli paljon huonoennusteista

pienisolukarsinoomaa(32), mikä voi vääristää tulosta. Lughezzanin ym. tutkimus antoi viitteitä siitä, että adenokarsinooman huono ennuste johtuu enemmänkin sen levinneisyydestä diagnoosihetkellä, ei niinkään aggressiivisemmasta luonteesta(35). 5-vuotisennuste rakon adenokarsinoomassa on 46–55 %, jolloin seurannassa ei residiviä havaittu(28,36). Levinneisyyden suhteen samat luvut ovat T2=54 % ja T3=35 %. Negatiivinen imusolmukestatus merkitsee parempaa kokonaisennustetta (51 % vs. 31 % ja toisessa tutkimuksessa 61 % vs. 12 %)(28,36). Aiempina vuosina rakon adenokarsinooman 5-vuotisennuste on ollut 29,9–31 %(31,33).

URAKUKSEN ADENOKARSINOOMA

Yleistä

Urakus on alkioaikautisen rakkokalvon jäännös, joka useimmilla lähtee virtsarakon kraniaalisesta tai anteriorisesta seinästä ja päättyy napaan. Rakkokalvo on alkusuolen pullistuma, joka yhdistyy kehittyvän napanuoran tyveen. Rakkokalvo surkastuu 4. – 6. kehitysviikon aikana ja muuttuu sidekudoksiseksi ligamentiksi. Aikuisella urakus kulkee vatsaontelon etuosassa vatsakalvon ulkopuolella rasvassa napavaltimoista syntyneen ligamentin yhteydessä(45). Urakuksen histologia on vaihteleva, sillä se voi koostua kolmesta kerroksesta: epiteeli, limakalvon alainen kerros ja uloimpana lihaskerros(46). Epiteelikerros voi myös puuttua(47). Epiteeli on useimmin uroteelia(47). Urakukseen liittyy lapsilla kehitysanomalioita, kuten kystia tai kanavan sulkeutumishäiriöitä(45), syöpiä ei juuri lainkaan(48). Aikuisilla urakukseen liittyvistä ongelmista noin puolet on syöpiä ja toiseksi eniten esiintyy urakuksen kystia(48).

Kasvaimen ominaisuudet

Urakuksen adenokarsinoomat ovat rakon primaarista adenokarsinoomaa harvinaisempia, noin 10–45 % rakon yhteydessä tavattavista adenokarsinoomista(49–52). Myös uroteeli-, levyepiteeli- sekä pienisolukarsinoomaa on havaittu, mutta ne ovat harvinaisia(37,53). Pieni osa urakuksen kasvaimista on sidekudosperäistä(37). Adenokarsinooman on ajateltu olevan lähtöisin

alkiokautisesta alkusuolen solukosta, koska se on histologisilta ominaisuuksiltaan samankaltainen paksusuolen adenokarsinooman kanssa(37,54,55).

Tutkimuksissa syöpäsolukon erilaistumisaste on jaettu usein vain kahteen ryhmään: hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneet sekä huonosti erilaistuneet tai erilaistumattomat muodot. Rungas soluatypia on yleisempää(14,61). Erilaistumisasteen yhteys ennusteeseen on epäselvä, selkeää näyttöä atypian ja huonoennusteisuuden puolesta ei ole(14,51,61,62,66).

Diagnostiikka

Erotusdiagnoosi

Urakuksen adenokarsinooma sijaitsee urakuksessa, yleensä lähellä rakon kattoa. Tärkein erotusdiagnostinen sairaus on rakon primaarinen adenokarsinooma. Diagnoosi perustuu kasvaimen sijaintiin pääosin urakuksessa sekä lisäkritereihin: patologisanatomisessa tutkimuksessa (PAD) nähtävillä selkeä raja syöpäkudoksen ja terveen rakon uroteelin välillä, jos kasvain invasoivasti on tunkeutunut rakon epiteeliin; muiden primaarikasvainten poissulku(55–57). Poissulku käsittää anamnestiset tiedot sekä kuvantamis- ja skopiatutkimukset. Erotusdiagnostiikka ei ole aina helppo etenkin lähelle rakon kattoa sijaitsevassa, rakon epiteeliä invasoivassa tapauksessa. Käyttökelpoisia spesifisiä merkkiainetta ei ole vielä käytössä. Edellä mainittujen tekijöiden lisäksi kasvaimen leviäminen ensisijaisesti navan ja ympäröivän rasvakudoksen suuntaan, ehyt rakon epiteeli, urakusjäänteiden esiintyminen sekä häpyluun yläpuolinen tuntematon massa alkuvaiheen statuslöydöksenä viittaavat kasvaimen olevan urakusperäinen(53). Näiden puuttuminen ei kuitenkaan poissulje urakusperäisyyttä(57,58).

Oireet ja tutkimukset

Keski-ikä diagnoosivaiheessa on 46,8–57,5 vuotta(37,51,55,57,59). Virtсарakon adenokarsinoomaan sairastuneiden keski-ikä on yli 10 vuotta korkeampi(60). Iällä ei ole havaittu vaikutusta urakuskarsinooman ennusteeseen(14). Miehet sairastuvan tautiin hieman naisia useammin(14,51,57,59). Sukupuolella ei ole havaittu vaikutusta ennusteeseen(14,55,61). Erityisiä

elämäntapoihin liittyviä syöpäriskiä lisääviä tekijöitä ei ole tiedossa. Ashley ym. raportoiti 40 %:lla tupakointi- ja 55 %:lla alkoholitaustaa, joten tupakoijat eivät vaikuta olevan yllidustettuina(14).

Pääoireena potilailla esiintyy hematuriaa, yli 95 % tapauksista(14,50,57,59,62,63). Muina oireina ilmenee alavatsakipuja, lisääntynyttä yöllistä virtsaamistarvetta, virtsankarkailua, yleisesti tihentynyttä virtsaamistarvetta. Joillakin potilailla voi olla statuslöydöksenä resistenssi alavatsalla sekä harvinaisena oireena liman esiintymistä virtsassa(37,63). Muut oireet ovat kuitenkin huomattavasti harvinaisempia ja ilmenevät usein vasta hematurian jälkeen. Alkavaa urakuksen adenokarsinoomaa onkin hankala diagnosoida, koska hematuria ilmaantuu vasta kasvaimen invasoidessa rakon onteloon ja on tällöin jo usein laajemmallekin levinnyt.

Noin 80 %:lla potilaista on kystoskopiassa havaittavissa rakon katossa tai etuseinässä selkeä pullistuva massa(14). Ultraäänitutkimus saattaa olla hyvä apuväline urakuksen tarkasteluun(47) esimerkiksi potilailla, joilla halutaan välttää säderasitusta eikä varmaa kasvainepäilyä ole. Varjoainetehosteisessa TT-kuvassa määritetään kasvaimen koko sekä levinneisyys ja metastaasien olemassaolo(64). Pieni alkuvaiheen kasvain ei aina näy tietokonetomografiassa(59). Osa adenokarsinoomista kerää itseensä kalkkia, jolloin niiden erottuminen tehostuu. Kalsifikaatiota on havaittu enimmillään 50–70 % kasvaimissa(59,64). Rakkohuuhtelun avulla saatu sytologinen näyte on havaittu epätarkaksi(65).

Levinneisyys

Ashley ym. tutkimuksessa 42 % kasvaimista oli rajoittunut urakukseen (Stage A), 29 % oli paikallisesti levinnyt joko rakkoon tai urakusta ympäröivään rasvakudokseen (Stage B), 9 %:lla oli lantion alueella imusolmukeinvaasiota (Stage C) ja 20 %:lla imusolmukemetastaaseja kauempana tai metastaaseja muualla elimistössä (Stage D)(14). Etäpesäkkeiden määrä on vaihdellut 17–28 % välillä eri tutkimuksissa(14,55,59,61). Yleisimpiä paikkoja metastaaseille ovat suolisto, luukudos, keuhkot ja maksa(37,55). Rakon sisäpintaa invasoiviin syöpiin on yhdistetty ns. drop metastase - ilmiö, jossa syöpäsolujen on arveltu kulkeutuneen virtsan mukana alempiin virtsateihin(57). Urakusperäinen syöpä on diagnoosihetkellä yleensä laajemmalle levinnyt kuin virtsarakon adenokarsinooma(52). Diagnoosivaiheessa yli puolella potilaista kasvain oli levinnyt, pääasiassa

paikallisesti(14,50,57,65). Leviäminen yhdistetään huonompaan ennusteeseen(37,51,60,61). Etäpesäkkeiden ilmaannuttua elinajanodote on tutkimusten perusteella 1–2 vuotta(14,50,55).

Hoito

Operatiivinen hoito

Ensisijainen hoito on kirurginen poisto. Aiemmin on tehty lähes poikkeuksetta rakon kokopoisto, mutta nykyään on siirrytty yhä enemmän rakon osittaisiin resektioihin, joiden ajatellaan vähentävän kystektomian aiheuttamia komplikaatioita sekä potilaan sairastavuutta ja virtsaamisongelmia(50,60). Leikkausvalinta riippuu kasvaimen ominaisuuksista, potilaan sairauksista, kirurgin osaamisesta sekä paikallisista hoito-ohjeista(50,61,65). Leikkaustekniikan ja potilasvalinnan kansainväliset kriteerit puuttuvat, mutta rakon osittainen poisto sopii pääosin paikallisesti levinneeseen syöpään ja suhteellisen nuorille ja toimintakykyisille potilaille(61). Osittainen resektio ei näytä oikein valituilla potilailla heikentävän syöpäspesifistä ennustetta verrattuna kystektomiaan(14,55,61). Riittävän laajan osapoiston avulla 80 % paikallisesti levinneistä syövästä on saatu parannettua ilman jatkotoimenpiteitä(61). Osapoiston jälkeistä ennustetta heikentää positiivinen leikkausmarginaali. Koko urakusrakenteen poistaminen napaan asti näyttäisi parantavan ennustetta(14,51,65).

Sädehoito ja kemoterapia

Sädehoitoja ja solunsalpaajia voidaan käyttää leikkauksen yhteydessä tai metastaasien hoidossa(49). Spesifistä tälle syöpätyypille tehokasta solunsalpaajayhdistelmää ei ole raportoitu, käytössä ovat sisplatiini ja erilaiset yhdistelmät: paklitakseli, doksorubisiini, syklofosfamidi, 5-fluorourasiili(14). Tehokkaampia spesifejä solunsalpaajayhdistelmiä tutkitaan(55,67).

Ennuste

Taudin on havaittu uusivan 15–40 %:ssa tapauksista(14,50,61). Uusiutuneen taudin riski lähettää metastaaseja ja lisätä kuolleisuutta saattaa olla kohonnut(14,57). Tapaukset ilmenivät keskimäärin 4,8–29 kk kuluttua primaarihoidosta(14,50,55,57).

Syöpään sairastuneista 40–51 % on elossa viiden vuoden jälkeen(51,55). 10 vuoden kuluttua on arvioitu, että elossa olisi noin 31 % potilaista(51). Urakusperäiseen adenokarsinoomaan on liitetty pienempi kuolleisuus verrattuna rakon primaariseen adenokarsinoomaan. Ero oli merkitsevä levinneessä syövässä(52). Tätä yhteyttä ei kuitenkaan myöhemmissä tutkimuksissa ole havaittu(28,34).

Urakuksen anomalioiden merkitys

Urakuksen anomalioiden kuten kystien, sinusten, divertikkelien sekä avonaisen urakuskanavan merkitys syövän synnyssä on epäselvä. Anomaliat eivät ole edellytys syövän synnylle(57). Niiden on kuitenkin havaittu sisältävän suhteellisen usein metaplastisia muutoksia(68), joilla saattaa olla lisääntynyt riski syövän kehittymiseen(48). Läheskään kaikista metaplasiamuutoksista ei kuitenkaan kehity malignia kasvainta(68). Hematuria ja yli 55 vuoden ikä on yhdistetty ns. maligniin anomaliaan(14). On pohdittu, pitäisikö sattumalöydöksinä esiintyvät urakuksen poikkeavuudet poistaa syövän ehkäisemiseksi(47).

YHTEENVETO

Rakon primaarin adenokarsinooman ja urakuksen adenokarsinooman välinen erotusdiagnostiikka perustuu sijainnin määrittämiin sovittuihin kriteereihin.

Hoidollisesti karsinoomat eroavat sillä, että osittainen resektio vaikuttaisi olevan ainakin urakuksen adenokarsinoomassa hyvä vaihtoehto ja rakon primaarissa karsinoomassa kystektomia on ensisijainen.

Primaarisen adenokarsinooman ongelmia ovat erotusdiagnostiset vaikeudet etenkin suoliston adenokarsinoomaan, joten kolonoskopia usein kannattaa tehdä.

Levinneen adenokarsinooman hoito on hankalaa, uroteelikarsinooman hoidossa käytetyt yhdisteet tehoavat huonosti adenokarsinoomaan. Ennuste levinneessä taudissa on huono.

Molemmat kasvaimet ovat diagnoosihetkellä levinneitä, alkuvaiheen diagnostiikka on vaikeaa. Ennusteeltaan sekä rakon että urakuksen adenokarsinoomat eivät vaikuta olevan huonompia kuin levinnyt uroteelikarsinooma.

RAKON ADENOKARSINOOMAT TAYS:SSA

UK=urakuksen adenokarsinooma

RA=rakon primaari adenokarsinooma

Tutkimusasetelma

Potilaiden tiedot saatiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Laboratoriokeskuksen tietokannoista hakudiagnooseilla urakuksen adenokarsinoomat (UK) sekä virtsarakon adenokarsinoomat (RA). Hakuaika kattoi vuodet 1990–2011. Urakuksen mukainen luokittelu antoi tuloksia tietokannasta vasta vuoden 2006 jälkeen. Eturauhassyöpäpotilaita ei otettu huomioon, mutta muut rakkoon levinneet adenokarsinoomat hyväksyttiin mukaan. RA:n lopullinen diagnoosi tehtiin PAD:n perusteella, jos potilaalla ei löytynyt primaarikasvainta muualta. UK:n lopullinen diagnoosi edellytti patologin lausunnon lisäksi kasvaimen sijoittumista urakuksen jäänteen alueelle.

Kystektomioiden ja rakon resektioiden määrä kerättiin leikkauspäiväkirjoista vuosilta 1993–2010. Syöpätapauksia tuli yhteensä 16 kappaletta, joista yksi diagnosoitiin ja hoidettiin Etelä-Karjalan keskussairaalassa ja tästä syystä jätettiin pois lopullisesta analyysistä. 15 potilaan paperiset ja sähköiset potilaskertomukset käytiin läpi ja tiedot kerättiin Excel-taulukkoon. Seuranta-aika päättyi 26.9.2011.

Levinneisyys määritettiin kuvantamistutkimusten (TT, MK) sekä leikkauksessa poistettujen imusolmukkeiden perusteella. Hoitolinjasta päätti hoitava kirurgi kasvaimen ominaisuuksien, potilaan terveydentilan sekä vallitsevien hoitokäsityksen perusteella. Jokainen potilas pysyi seurannassa.

Potilasmateriaali

Yhteensä 15 tapausta löytyi viimeisen 19 vuoden aikana eli alle yksi vuodessa. Vastaavasti karsinomia oli yksi jokaista 15 tehtyä kystektomiaa tai rakon resektiota kohden. Vain yksi tapaus diagnosoitiin 1990-luvulla, mikä todennäköisesti johtuu enemmänkin tietokantojen ja hakumenetelmien puutteellisuudesta, kuin oikeasta tapausten puuttumisesta. Adenokarsinoomista seitsemän oli urakusperäisiä ja kuusi lähtöisin rakon epiteelistä. Kahdella potilaalla oli endometriumin syövän metastaasi. Sairastumisiän mediaani oli 56,9 vuotta (50,8–80,9) UK:ssa ja vastaavasti 65,1 vuotta (59,5–89,7) RA:ssa. UK:aa esiintyi enemmän miehillä (1,3:1) kuin naisilla. RA:ssa miehiä oli vähemmän kuin naisia (0,5:1)

Oireet ja tutkimukset

Hematuria oli yleisin syy vastaanotolle hakeutumiseen. Muina oireina esiintyi alavatsakipua, virtsaamiskipua sekä muita virtsavaivoja, joista yleisimmät olivat virtsaretentio ja tihentynyt virtsaamistarve. UK:ssa yhdellä potilaalla kasvain oli palpoitavissa vatsanpeitteiden läpi (kasvaimen koko 95 mm). RA:ssa kolmella tapauksella oli emättimen kautta palpoitava resistenssi. UK:ssa oireilu kesti keskimäärin 57 päivää (21–312) ja RA:ssa 111,5 päivää (31–238) ennen diagnoosia. Ensilinjan tutkimuksena tehtiin lähes poikkeuksetta kystoskopia, jossa kasvain havaittiin. Lisätutkimuksina kaikille UK:aan sairastuneelle ja yhdelle RA:ta sairastavalle tehtiin TT-tutkimus. Neljälle RA-potilaalle tehtiin MK-tutkimus. Ultraäänitutkimus vatsanpeitteiden päältä tehtiin

neljässä UK:ssa ja kolmessa havaittiin poikkeava löydös. Vastaavasti neljällä RA-potilaalla kahdella oli poikkeava löydös. Kolonoskopia tehtiin neljälle potilaalle.

Kasvaimen ominaisuudet

UK:sta kuusi sijaitsi rakon katossa, yksi sijoittui alemmas rakon etuseinään. Kaksi seitsemästä tapauksesta oli paikallisia eli rajoittunut urakuksen ja rakon ulomman lihas- ja sidekudoskerroksen sisäpuolelle. Kaikissa levinneissä kasvaimissa oli myös rakon epiteelillä joko maligneja muutoksia tai muita, inflammatorisia tai ulseratiivisia löydöksiä. Leikkaushetkellä imusolmukelöydöksiä tai muita etäpesäkkeitä ei löytynyt. Pääosin kasvainsolukko muistutti suoliston adenokarsinoomaa, yhdessä tapauksessa lisäksi oli mukana sinettisoluja. RA:sta neljä oli rakon pohjan ja kaulan alueella. Myös RA suurin osa (4) oli diagnoosihetkellä levinnyt rakon ulkopuolelle. Kahdessa tapauksessa poistetuista imusolmukkeista löytyi malignia kudosta ja toisella löytyi lisäksi etäpesäkkeitä maksasta. Vain yhdessä tapauksessa kasvain muistutti suolistotyypistä adenokarsinoomaa. Diagnoosihetkellä koko aineiston kasvainsolukko oli pääosin korkeintaan kohtalaisesti erilaistunutta ja puolessa kaikista tapauksista huonosti erilaistunutta.

Hoito

Kaikki UK:t hoidettiin leikkaamalla: kuusi poistettiin rakon osittaisella resektiolla ja yksi kystektomiolla. Neljässä resektiossa poistettiin koko urakusrakenne napaan saakka. Yhdessäkään tapauksessa ei tarvittu lisäresektioita. RA:aa sairastaville tehtiin kaikille paitsi yhdelle kystektomia. Yhdessä tapauksessa kasvaimen höyläyksen jälkeen jäätin seurantalinjalle eikä uusiutumista havaittu. Kahdessa kystektomiassa leikkausmarginaali jäi positiiviseksi, joista toisessa käytettiin sädehoitoa lisähoitona ja toisessa jäätin seurantalinjalle. Liitännäishoitoina primaarivaiheessa annettiin sädehoitoa sekä solunsalpaajia riippuen kasvaimen levinneisyydestä ja leikkausmarginaaleista. Hoidoissa käytettiin sisplatiinipohjaisia yhdistelmiä. Kystektomioiden rekonstruktiviseksi toimenpiteeksi valittiin kaikissa tapauksissa Brickerin diversio ja yhdelle resektiopotilaalle tehtiin kystoplastia rakkoon ohutsuoletta.

Hoidon tulokset

UK:aan sairastuneista viisi (71,43 %) oli elossa seuranta-ajan päätyttyä. Seuranta-aika elossa olevilla vaihteli 12–76 kk, eikä kellään havaittu taudin uusimista ensimmäisen hoidon jälkeen. Kaksi kuoli seuranta-aikana, joista toinen levinneeseen urakuskarsinoomaan ja toinen myöhemmin ilmaantuneeseen uroteelikarsinoomaan. Keskimääräinen elinaika oli 28,5 kk (25–32 kk). Vastaavasti RA:aan sairastuneista kaksi (33,33 %) oli elossa ja neljä menehtyi. Kolme neljästä kuolleesta menehtyi levinneeseen rakon adenokarsinoomaan, jolloin keskimääräinen elinaika diagnoosista oli 12,75 kk (5–23kk). Elossa olevien seuranta-ajat olivat 73 ja 74 kk. Molemmat endometriumin adenokarsinoomaa sairastavista potilaista kuolivat tautiinsa.

UK:ssa saavutettiin primaarileikkauksen jälkeen remissio kaikissa tapauksissa. Tauti uusi kahdella potilaalla keskimäärin 350 päivässä (231–470) leviämällä nivusalueen solmukkeisiin sekä aivoihin ja myöhemmin parotisrauhaseen sekä luustoon. RA:ssa primaarihoidolla päästiin remissioon kolmella potilaalla, joista yhdellä tauti uusi niskan alueen imusolmukkeisiin ja levisi myöhemmin keuhkoihin ja lihaksiin. RA:ssa siis kolmessa tapauksessa primaarihoidolla ei ollut kuratiivista vaikutusta. Rakon adenokarsinooman muita leviämispaiikkoja olivat maksa, nivusalue, kaulan alueen imusolmukkeet sekä aivot.

Pohdinta

Aiempiä tutkimuksia rakon adenokarsinoomista suomalaisessa potilasmateriaalissa ei ole raportoitu. Aineistomme tulokset ovat osin samansuuntaisia kuin muissa tutkimuksissa. Pieni potilasmateriaalimme voi itsessään selittää eroja tuloksissa satunnaisvirheen vuoksi ja on yhtenä selittävänä tekijänä kaikissa havaitsemissamme eroissa, joita käsitellään jäljempänä. Diagnostiikka ja hoitokäytännöt noudattivat TAYS:ssa pääosin eurooppalaisia käytäntöjä, joten voidaan ajatella niiden olevan suhteellisen vertailukelpoisia muihin tutkimuksiin nähden. Tutkimukseen hyväksytyt potilaat hoidettiin alusta loppuun samassa sairaalassa, joten esitiedot, leikkaustiedot sekä seurantatiedot olivat kattavasti saatavilla.

Tapauksista lähes kaikki oli diagnosoitu 2000-luvulta eteenpäin, vain yksi 1990-luvulla. Ottaen huomioon maligniteetin patogeneesin, todennäköisesti kyseessä ei ole kasvainten selvä

lisääntyminen. Suomessa viime vuosikymmeninä tapahtunut kehitys terveystietoisuudessa ja teollisuuden turvallisuussäädöksissä päin vaistoin vähentävät kasvainten ilmaantuvuutta. Koska adenokarsinoomien patogeneesiä ei tarkkaan tunneta, on tietysti vaikea arvioida muutosten vaikutusta syövän kehittymiseen mutta oletettavasti haitallisten kemikaalien vähenemisellä olisi suotuisa vaikutus, kuten on havaittu uroteelikarsinoomien suhteen. Tietokantojen puutteellisuus voi selittää 90-luvun vähäistä adenokarsinoomien määrää. Toisaalta Suomessa on jo pitkään ollut vakiintuneena kattavat syöpätautien tietokannat useiden vuosikymmenten ajalta, jonka perusteella myös Tampereen Laboratoriokeskus on kehittänyt toimintansa. Adenokarsinoomien erotusdiagnostiset ongelmat voivat olla yhtenä selittävänä tekijänä 90-luvun vähäiselle potilasmäärälle. Kuten tässäkin aineistossa seuranta-aikana huomasimme, adenokarsinoomapotilaille voi myös kehittyä uroteelikarsinooma rakkoon. Tällöin voidaan päätyä uroteelikarsinooman diagnoosiin, vaikka alkujaan kyseessä olisikin voinut olla puhdas adenokarsinooma. Erityisesti urakuksen adenokarsinooma aiheuttaa usein oireita vasta sen invasoidessa rakkoon, jolloin uroteelikarsinooman kehittymiselle on enemmän aikaa. Viive voi olla myös potilaasta johtuva, jolloin oireiden kanssa voi kulua pitkäkin aika ennen lääkärin vastaanotolle hakeutumista. Valistuksen seurauksena tietoisuuden kasvaessa ns. hälyttävien oireiden ilmaantuessa saatetaan hakeutua lääkärin vastaanotolle aiemmin kuin ennen on ollut tapana. Edelleen, koska uroteelikarsinooma ei todennäköisesti poissulje adenokarsinooman mahdollisuutta, diagnostisissa kriteereissä mainittu adenokarsinooman esiintyminen ilman uroteelikomponenttia voi johtaa diagnostiseen virheeseen, jolloin kahdesta erillisestä tautimuodosta adenokarsinooma jää huomattavasti harvinaisempana tautimuotona huomioimatta ja diagnoosiksi asetetaan pelkästään uroteelikarsinooma. Tätä voi edistää se, että hoitolinjat ovat tällä hetkellä hyvin samanlaisia, jolloin erotusdiagnostiikalla ei ole niin suurta merkitystä. Voi olla, että viime vuosina tiedon lisääntyessä, on kuitenkin kiinnitetty enemmän huomiota adenokarsinooman diagnoosiin PAD:ssa.

Omassa aineistossamme urakuskarsinoomien määrä oli lähes yhtä suuri kuin rakon adenokarsinoomien, mikä eroaa hieman aiempien tutkimusten tuloksista, ollen enimmillään n. 40 %:n luokkaa. Sijainniltaan ja kasvutaipumukseltaan raportoimamme tapaukset sopivat hyvin urakuksen adenokarsinoomaan, mutta suuressa osassa oli myös muutoksia rakon epiteelillä, jolloin erotusdiagnostiikka primaarin rakon adenokarsinooman välillä on haasteellisinta ja perustuukin vaihteleviin diagnostisiin kriteereihin. Toisaalta suurin osa muutoksista oli enemmänkin inflammatorista tai epäselvää soluatyypiaa, ei niinkään varsinaista adenokarsinoomasolukkoa, mikä puhuisi kuitenkin primaarin urakuksen adenokarsinooman puolesta. Aiemmissä tutkimuksissa ei ole

havaittu primaarin rakon adenokarsinooman kasvavan tarkasti urakusta pitkin ylöspäin vaan leviäminen on epämääräisempää. Voi olla sattumaa, että urakuksen karsinomia löytyi suhteessa näin paljon tai muusta syystä, johon tämä tutkimus ei anna selitystä.

Aineistossamme primaareja rakon adenokarsinomia oli selvästi miehillä vähemmän, puolet vähemmän kuin naisilla. Keskimääräinen sairastumisikä oli samansuuntainen kuin aiemmissa tutkimuksissa, joten miesten yleisesti lyhempi elinikä ei todennäköisesti vaikuta havaitsemaamme sukupuolijakaumaan. On mahdollista, että Suomessa 1970-luvulta alkaneet, erityisesti miehiin selvästi vaikuttaneet, elämäntapamuutokset ovat vähentämässä myös adenokarsinomialta ilmaantuvuutta miehillä. Naisilla vastaavat elämäntapamuutokset eivät ole Suomessa yhtä voimakkaita ja esimerkiksi tupakointi on päinvastoin lisääntynyt naisten keskuudessa. Aiemmissä tutkimuksissa suomalaisia potilaita ei ole ollut mukana, joten geneettiset tekijät voivat myös vaikuttaa poikkeavaan sukupuolijakaumaan. Urakuksen adenokarsinoomissa ikä ja sukupuolijakauma muistuttivat aiempien tutkimusten tuloksia ja sairastumisikä oli varhaisempi kuin primaarissa rakon adenokarsinoomassa.

Urakuskarsinoomapotilaat saivat diagnoosin melko nopeasti oireiden alkamisen jälkeen, huomattavasti aiemmin kuin primaareissa rakon adenokarsinoomissa. Tämä voi osaltaan selittää sitä, miksi leikkausvaiheessa kenelläkään potilaalla ei ollut edes imusolmukemetastaaseja ja osittaisella poistolla päästiin kuratiiviseen tulokseen lähes kaikissa tapauksissa. Toisaalta hematuria oli aineistossamme yleisin hoitoon hakeutumisen syy eli kasvain oli jo invasoivasti rakkoon, joten yksikään urakuksen karsinoma ei ollut pelkästään paikallinen kasvain, joka selittäisi hyviä hoitotuloksia. Se, miksi imusolmukkeisiin leviämistä ei ollut kenelläkään kyseisistä potilaista, jää epäselväksi. Leikkauksissa paikalliset imusolmukkeet tutkittiin systemaattisesti. Laajempia levinneisyystutkimuksia ei aineistossamme kuitenkaan tehty kaikille vaan yksilöllisen harkinnan mukaisesti. Tulokset eroavat melko paljon aiemmista tutkimuksista, joissa diagnoosi- tai leikkaushetkellä urakuksen kasvain oli jo laajemmalle levinnyt. Jopa 20–30 %:lla potilaista oli vähintään paikallisten imusolmukkeiden metastaaseja. Rakon primaarin adenokarsinooman suhteen vastaavasti tilanne oli useammin se, että syöpä oli levinnyt paikallisesti, sekä imusolmukkeisiin ja etäpesäkkeisiin. Primaarihoito jäi näin ollen useammin ei-kuratiiviseksi. Potilailla oli myös diagnoosihetkellä moninaisempia oireita, kuten erilaisia virtsaamisvaivoja. Yhdellä potilaalla esiintyi pinnallinen rakon adenokarsinoma, joka hoidettiin resektiolla virtsaputken kautta.

Seurannassa syöpä ei uusunut. Näin pinnallisia adenokarsinoomia ei kirjallisuuden mukaan juuri tavata.

Aiemmissä tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että urakuksen adenokarsinooman ennuste olisi parempi verrattuna rakon adenokarsinoomaan. Tähän myös omat tuloksemme antavat viitettä. Ennuste vaikuttaa hyvältä, kun potilaalle ilmaantuneeseen hematuriaan reagoitiin nopeasti. Epäselväksi jää, miksi rakon primaareissa adenokarsinoomissa diagnoosiin pääsyyn kesti oireiden alkamisesta selvästi pidempään vaikka tässäkin ryhmässä hematuriaa esiintyi lähes kaikissa tapauksista. Viive voi selittää aineistossamme havaittavaa eroa urakuksen adenokarsinooman paremmasta ennusteesta. Urakuskarsinoomapotilaiden seuranta-ajat vaihtelivat runsaasti ja monissa tapauksissa oli melko lyhyt, joten lopullista ennustetta on vaikea arvioida.

Urakuksen karsinomat hoidettiin pääasiassa rakon resektioilla, mikä vaikuttaisi aineistomme perusteella hyvältä hoitoratkaisulta säästävänä leikkauksena. Primaareissa rakon adenokarsinoomissa kasvaimen levinneisyyden vuoksi säästäviin toimenpiteisiin ei useinkaan ollut mahdollisuutta. Korvaavia suolirakkoja ei TAYS:ssa tehty yhtään kystektomian jälkeen, vaan hoitava kirurgi päättyi avanteen tekoon. Seuranta-ajan ja potilasmäärän pienuuden vuoksi vaikutusta leikkauksen jälkeiseen elämänlaatuun ei voida arvioida näiden suhteen. Primaarihoitona käytettiin aineistossamme pääasiassa kirurgista hoitoa muiden rakon karsinoomien hoitosuosituksiin perustuen. Liitännäishoitojen vaikutusta näin pienessä potilasaineistossa tällä tutkimusmenetelmällä ei voida kuitenkaan kunnolla arvioida. Solunsalpaajana pitäydyttiin sisplatiinipohjaisissa yhdistelmissä, eikä kokeellisia hoitomuotoja kokeiltu aineistomme potilaisiin.

Tutkimuksen tuloksena havaittiin, että urakuksen sekä rakon primaarit adenokarsinomat ovat hyvin harvinaisia, tulostemme perusteella alle havaittiin alle yksi tapaus vuosittain. Yleiseen uroteelikarsinoomaan verrattuna adenokarsinomat ovat siis marginaalisessa asemassa ja tällä hetkellä enemmän diagnostinen kuriositeetti. Hoitolinjat noudattavat pitkälti levinneen uroteelikarsinooman hoitolinjoja mutta erityisesti urakuksen adenokarsinomat ovat otollisia säästäviä toimenpiteitä ajatellen. Metastasoineen adenokarsinooman hoidot ovat tutkimuksen alla ja tällä hetkellä niihin sovelletaan pääosin yleisempiä solusalpaaja- ja sädehoitoprotokollia, joiden vaste on vaihteleva.

LÄHTEET

- (1) Suomen Syöpärekisteri, www.syoparekisteri.fi, päivitetty 24.04.2014.
- (2) Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L, Klint A, Bray F, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010 Jun;49(5):655-664.
- (3) Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002 Nov-Dec;10(6):311-322.
- (4) Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011 Dec;186(6):2158-2167.
- (5) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, Roupret M. European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):997-1008.
- (6) Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. European Association of Urology (EAU). Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):1009-1018.
- (7) Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nature Clinical Practice Urology* 2007 Apr;4(4):205-217.
- (8) Cohen SM, Shirai T, Steineck G. Epidemiology and etiology of premalignant and malignant urothelial changes. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology Supplementum* 2000(205):105-115.
- (9) Zhang Y, Zhu C, Curado MP, Zheng T, Boyle P. Changing patterns of bladder cancer in the USA: evidence of heterogeneous disease. *BJU Int* 2012 Jan;109(1):52-56.
- (10) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
- (11) Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009 Jul 18;374(9685):239-249.
- (12) Mostofi FK, Thomson RV, DEAN AL, Jr. Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1955 Jul-Aug;8(4):741-758.

- (13) Burnett AL, Epstein JI, Marshall FF. Adenocarcinoma of urinary bladder: classification and management. *Urology* 1991 Apr;37(4):315-321.
- (14) Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, Leibovich BC, Blute ML, Kwon ED, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer* 2006 Aug 15;107(4):712-720.
- (15) Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000 Jan;36(1):32-40.
- (16) Miura K, Ishida K, Fujibuchi W, Ito A, Niikura H, Ogawa H, et al. Differentiating rectal carcinoma by an immunohistological analysis of carcinomas of pelvic organs based on the NCBI Literature Survey and the Human Protein Atlas database. *Surg Today* 2012 Jun;42(6):515-525.
- (17) Hodges KB, Lopez-Beltran A, Emerson RE, Montironi R, Cheng L. Clinical utility of immunohistochemistry in the diagnoses of urinary bladder neoplasia. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2010 Oct;18(5):401-410.
- (18) Raspollini MR, Nesi G, Baroni G, Girardi LR, Taddei GL. Immunohistochemistry in the differential diagnosis between primary and secondary intestinal adenocarcinoma of the urinary bladder. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2005 Dec;13(4):358-362.
- (19) Suh N, Yang XJ, Tretiakova MS, Humphrey PA, Wang HL. Value of CDX2, villin, and alpha-methylacyl coenzyme A racemase immunostains in the distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2005 Sep;18(9):1217-1222.
- (20) Wang HL, Lu DW, Yerian LM, Alsikafi N, Steinberg G, Hart J, et al. Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001 Nov;25(11):1380-1387.
- (21) Rao Q, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, Huang W, Eble JN, et al. Distinguishing primary adenocarcinoma of the urinary bladder from secondary involvement by colorectal adenocarcinoma: extended immunohistochemical profiles emphasizing novel markers. *Modern Pathology* 2013 May;26(5):725-732.
- (22) Thomas AA, Stephenson AJ, Campbell SC, Jones JS, Hansel DE. Clinicopathologic features and utility of immunohistochemical markers in signet-ring cell adenocarcinoma of the bladder. *Hum Pathol* 2009 Jan;40(1):108-116.
- (23) Oliva E, Amin MB, Jimenez R, Young RH. Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol* 2002 Feb;26(2):190-197.
- (24) Kosem M, Sengul E. Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology* 2005;39(1):89-92.
- (25) Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Glandular lesions of the urinary bladder: clinical significance and differential diagnosis. *Histopathology* 2011 May;58(6):811-834.

- (26) Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008 May;71(5):915-918.
- (27) Chan TY, Epstein JI. In situ adenocarcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2001 Jul;25(7):892-899.
- (28) Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghloul AS, Sedira MA, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol* 2006 Jan-Feb;24(1):13-20.
- (29) North AC, Lakshmanan Y. Malignancy associated with the use of intestinal segments in the urinary tract. *Urol Oncol* 2007 Mar-Apr;25(2):165-167.
- (30) Lopez-Beltran A, Luque RJ, Quintero A, Requena MJ, Montironi R. Hepatoid adenocarcinoma of the urinary bladder. *Virchows Archiv* 2003 Apr;442(4):381-387.
- (31) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordonez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 1991 Apr 15;67(8):2165-2172.
- (32) Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004 Sep 1;101(5):957-962.
- (33) Dandekar NP, Dalal AV, Tongaonkar HB, Kamat MR. Adenocarcinoma of bladder. *European Journal of Surgical Oncology* 1997 Apr;23(2):157-160.
- (34) Zhang H, Jiang H, Wu Z, Fang Z, Fan J, Ding Q. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a single site analysis of 21 cases. *International Urology & Nephrology* 2013 Feb;45(1):107-111.
- (35) Lughezzani G, Sun M, Jeldres C, Alasker A, Budaus L, Shariat SF, et al. Adenocarcinoma versus urothelial carcinoma of the urinary bladder: comparison between pathologic stage at radical cystectomy and cancer-specific mortality. *Urology* 2010 Feb;75(2):376-381.
- (36) el-Mekresh MM, el-Baz MA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *Br J Urol* 1998 Aug;82(2):206-212.
- (37) Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, Richardson RL, Zincke H, Burch PA. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer* 2007 Dec 1;110(11):2434-2440.
- (38) Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am* 2007 Jan;45(1):183-205.
- (39) Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006 discussion 2053; Jun;175(6):2048-2053.

- (40) Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Thapa P, Tarrell RF, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol* 2012 Oct;188(4):1115-1119.
- (41) Jensen JB, Ulhoi BP, Jensen KM. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *International Journal of Urology* 2012 Jan;19(1):39-47.
- (42) Teo M, Swan NC, McDermott RS. Sustained response of adenocarcinoma of the urinary bladder to FOLFOX plus bevacizumab. *Nature Reviews Urology* 2011 May;8(5):282-285.
- (43) Kasahara K, Inoue K, Shuin T. Advanced adenocarcinoma of the urinary bladder successfully treated by the combination of cisplatin, mitomycin-C, etoposide and tegafur-uracil chemotherapy. *International Journal of Urology* 2001 Mar;8(3):133-136.
- (44) De Santis M, Bachner M. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol* 2007 Sep;17(5):363-368.
- (45) Chapter 15 - Development of the Urogenital System. In: Schoenwolf GC, editor. *Larsen's Human Embryology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier; 2008. Available at <http://www.mdconsult.com/>. Accessed March 23,2011.
- (46) Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2011 Aug;108(4):539-545.
- (47) Copp HL, Wong IY, Krishnan C, Malhotra S, Kennedy WA. Clinical presentation and urachal remnant pathology: implications for treatment. *J Urol* 2009 Oct;182(4 Suppl):1921-1924.
- (48) Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Rohlinger AL, Husmann DA, Kramer SA. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 2):1615-1618.
- (49) Dandekar NP, Dalal AV, Tongaonkar HB, Kamat MR. Adenocarcinoma of bladder. *European Journal of Surgical Oncology* 1997 Apr;23(2):157-160.
- (50) Henly DR, Farrow GM, Zincke H. Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* 1993 Dec;42(6):635-639.
- (51) Pinthus JH, Haddad R, Trachtenberg J, Holowaty E, Bowler J, Herzenberg AM, et al. Population based survival data on urachal tumors. *J Urol* 2006 discussion 2047; Jun;175(6):2042-2047.
- (52) Wright JL, Porter MP, Li CI, Lange PH, Lin DW. Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder. *Cancer* 2006 Aug 15;107(4):721-728.
- (53) Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, Williams RD, Fraley EE. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984 Jan;131(1):1-8.

- (54) Pantuck AJ, Bancila E, Das KM, Amenta PS, Cummings KB, Marks M, et al. Adenocarcinoma of the urachus and bladder expresses a unique colonic epithelial epitope: an immunohistochemical study. *J Urol* 1997 Nov;158(5):1722-1727.
- (55) Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, Wen S, Daliani D, Millikan RE, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1295-1298.
- (56) Paras FA, Jr, Maclennan GT. Urachal adenocarcinoma. *J Urol* 2008 Aug;180(2):720.
- (57) Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE, et al. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 2009 May;33(5):659-668.
- (58) McMahon RF, Hunt CR. In situ adenocarcinoma of the bladder: the role of the urachus. *Am J Surg Pathol* 2002 Feb;26(2):271-272.
- (59) Thali-Schwab CM, Woodward PJ, Wagner BJ. Computed tomographic appearance of urachal adenocarcinomas: review of 25 cases. *Eur Radiol* 2005 Jan;15(1):79-84.
- (60) Wright JL, Porter MP, Li CI, Lange PH, Lin DW. Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder. *Cancer* 2006 Aug 15;107(4):721-728.
- (61) Herr HW, Bochner BH, Sharp D, Dalbagni G, Reuter VE. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol* 2007 discussion 78; Jul;178(1):74-78.
- (62) Nakanishi K, Kawai T, Suzuki M, Torikata C. Prognostic factors in urachal adenocarcinoma. A study in 41 specimens of DNA status, proliferating cell-nuclear antigen immunostaining, and argyrophilic nucleolar-organizer region counts. *Hum Pathol* 1996 Mar;27(3):240-247.
- (63) D'Addessi A, Racioppi M, Fanasca A, La Rocca LM, Alcini E. Adenocarcinoma of the urachus: radical or conservative surgery? A report of a case and a review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology* 1998 Apr;24(2):131-133.
- (64) Yu JS, Kim KW, Lee HJ, Lee YJ, Yoon CS, Kim MJ. Urachal remnant diseases: spectrum of CT and US findings. *Radiographics* 2001 Mar-Apr;21(2):451-461.
- (65) Santucci RA, True LD, Lange PH. Is partial cystectomy the treatment of choice for mucinous adenocarcinoma of the urachus? *Urology* 1997 Apr;49(4):536-540.
- (66) Wang J, Wang FW. Clinical characteristics and outcomes of patients with primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Urol Int* 2011;86(4):453-460.
- (67) Tatokoro M, Kawakami S, Yonese J, Fujii Y, Okubo Y, Yamamoto S, et al. Preliminary report of multimodal treatment with ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin (IFEP chemotherapy) against metastatic adenocarcinoma of the urachus. *International Journal of Urology* 2008 Sep;15(9):851-853.
- (68) Upadhyay V, Kukkady A. Urachal remnants: an enigma. *European Journal of Pediatric Surgery* 2003 Dec;13(6):372-376.

(69) Gallagher DJ, Milowsky MI. Bladder cancer. Current Treatment Options in Oncology 2009 Aug;10(3-4):205-215.

(70) Zaghoul MS, El Baradie M, Nouh, Abdel-Fatah S, Taher A, Shalaan M. Prognostic index for primary adenocarcinoma of the urinary bladder. The gulf journal of oncology 2007 Jul(2):47-54.

LIITEET

<i>Taulukko1: TAYS:ssa kerätty aineisto</i>	
Potilaita	15
Seuranta-aika	1992–2011
Kystektomioiden määrä tänä aikana	336
Urakuksen adenokarsinomia	46,67 %(7)
Virtsarakon adenokarsinomia	40 %(6)
Metastaaseja	14,29 %(2)

Taulukko 2: Virtsarakon adenokarsinoomat	
Sairastumisikä(mediaani)	66,1 v (59,5–89,7)
Naisia	66,67 % (4)
BMI(keskiarvo)	25,7(22,2–30,1)
Elossa	33,33 % (2)
Urakuksen anomalia dg.vaiheessa	0
<u>Oireet</u>	
Aika oireista diagnoosiin(keskiarvo)	125pvä(31–238)
Hematuria	83,33 %(5)
Alavatsakipu	16,67 %(1)
Virtsaamiskipu	33,33 %(2)
Virtsaamisvaikeudet	66,67 %(4)
Palpoitava massa	50 %(3)
<u>Kasvaimen ominaisuudet</u>	
Koko(keskiarvo)	46,3mm(20–65)
Kasvaimen erilaistumisaste	
I	16,67 %(1)
II	0
III	83,33 %(5)
Suolityyppinen	16,7 %(1)
Limaa tuottava	16,7 %(1)
Sinettisolu	0
<u>Levinneisyys</u>	
Rajoittunut rakkoon	20 %(1)
Lihaskerroksen ulkopuolelle	80 %(4)
Imusolmukeinvaasio	40 %(2)
Muut etäpesäkkeet	40 %(2)
<u>Operatiivinen hoito</u>	
Inoperaabeli	16,67 %(1)
TURT	16,67 %(1)
Rakon osittainen resektio	0
Kystektomia	66,67 %(4)
Leikkausmarginaali jäänyt positiiviseksi	50 %(2)
Kystoplastia	0
Brickerin diversio(kystektomiolla hoidetuista)	100 %(4)
<u>Liitännäishoidot</u>	
Sädehoito	16,67 %(1)
Solunsalpaaja	33,33 %(2)
<u>Uusiutuminen</u>	
Relapsit	16,67 %(1)
Aika ensimmäisestä hoidosta(keskiarvo)	226pvä(89–460)
Paikallisesti ilmaantunut	0
Etäpesäke	100 %
<u>Tautispesifinen kuolleisuus</u>	
Elin aika diagnoosista(keskiarvo)	12,75kk(5-23)

Taulukko 3: Urakuksen adenokarsinoomat

Sairastumisikä(mediaani)	63v(50,8–80,9v)
Naisia	42,83 %(3)
BMI(keskiarvo)	26,2(22,7–34,1)
Elossa seuranta-ajan päätyttyä	71,43 %(5)
Urakuksen anomalia dg.vaiheessa	14,29 %(1)
<u>Oireet</u>	
Aika oireista diagnoosiin(keskiarvo)	110 pvä(21–312)
Hematuria	85,71 %(6)
Alavatsakipu	28,57 %(2)
Virtsaamiskipu	28,57 %(2)
Virtsaamisvaikeudet	42,86 %(3)
Palpoitava massa	14,29 %(1)
<u>Kasvaimen ominaisuudet</u>	
Koko(keskiarvo)	45,4 mm(25–95)
Sijainti rakon katossa	85,7 %(6)
Kasvaimen erilaistumisaste	
I	14,29 %(1)
II	71,4 %(5)
III	14,29 %(1)
Suolityyppinen	85,71 %(6)
Limaa tuottava	28,57 %(2)
Sinettisoluu	14,29 %(1)
<u>Levinneisyys</u>	
Rajoittunut urakukseen tai rakkoon	28,57 %(2)
Lihaskerroksen ulkopuolelle	71,43 %(5)
Imusolmukeinvaasio	0
Muut etäpesäkkeet	0
<u>Operatiivinen hoito</u>	
Rakon osittainen resektio	86,71 %(6)
Kystektomia	14,29 %(1)
Leikkausmarginaali jäi positiiviseksi	14,29 %(1)
Kystoplastia(tehty resektioon)	14,29 %(1)
Brickerin diversio	14,29 %(1)
<u>Liitännäishoidot</u>	
Sädehoito	28,57 %(2)
Solunsalpaaja	14,29 %(1)
<u>Uusiutuminen</u>	
Relapsit	28,57 %(2)
Aika ensimmäisestä hoidosta(keskiarvo)	350 pvä(231–470)
Paikallisesti ilmaantunut	0
Etäpesäke	100 %(2)
<u>Tautispesifinen kuolleisuus</u>	
Elinaika diagnoosista(keskiarvo)	28,5 kk(25-32kk)