

HALO-RYHMÄ:
MARI MARKKANEN-LEPPÄNEN
 LT, erikoislääkäri
 HYKS Pää- ja kaulakeskus, korva-,
 nenä- ja kurkkutautien klinikka

PETRI KOIVUNEN
 LT, ylilääkäri
 OYS, korva-, nenä- ja kurkkutaudit

TARU HAULA
 TtM, tutkija
 THL

ANNELI AHOVUO-SALORANTA
 HLL, tutkijalääkäri
 THL

JAANA ISOJÄRVI
 YTM, informaattikko
 THL

ANTTI MALMIVAARA
 LKT, dosentti, ylilääkäri
 THL

SINIKA SIHVO
 FT, tutkimuspäällikkö
 THL
 sinikka.sihvo@thl.fi



VERTAISARVIOITU 

Robottivusteinen kirurgia nielusyövän hoidossa

Lähtökohdat

Transoraalinen robottikirurgia (TORS) on vaihtoehto avo- ja tähystysleikkaustekniikoille sekä säde- tai kemosaalihoidolle nielun ja sen vierusalueiden syöpien hoidossa. Sen käytännön etuja ovat pääsy ruoansulatuskanavan yläosan ja ylähengitysteiden vaikeasti näkyviin kohteisiin ja mahdollisuus tarkkaan työskentelyyn. Suomessa TORS-leikkauksia on tehty vuodesta 2014 lähtien HYKS:ssa ja OYS:ssa. Järjestelmällisessä katsauksessa arvioitiin robottikirurgian vaikuttavuutta ja kustannuksia nielun syöpäkirurgiassa.

Menetelmät

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerien perusteella TORS:sta löydettiin 9 vertailevaa vaikuttavuustutkimusta (7 verrattuna muuhun kirurgiaan ja 2 kemosaalihoidon) ja 2 tapausarjaa sekä 5 kustannuksia arvioivaa tutkimusta. Eri hoitovaihtoehtojen kustannuksia Suomessa arvioitiin myös OYS:n ja HYKS:n rekisteritiedoista.

Tulokset

Suunielun tai äänihuulten yläpuolisen kurkunpään syövän tai suunielun uusiutuneen syövän hoidossa TORS:lla saavutettiin useammin puhtaata leikkausmarginaalit ja jouduttiin harvemmin korvaavaan letkuruokintaan tai henkitorviavanteen tekoon kuin muuta kirurgista menetelmää käytettäessä. Leikkaus- tai muita komplikaatioita raportoitiin TORS-potilailla vähemmän tai vastaava määrä kuin vertailuryhmissä. Tulokset eloonjäämisestä tai syövän uusiutumisesta vaihtelivat. Tutkimukset olivat pääasiassa havainnollisia takautuvia vertailututkimuksia. Menetelmällisesti kaikki tutkimukset olivat heikkolaatuista. Yhtään satunnaistettua vaikuttavuutta selvittävää vertailututkimusta ei ole julkaistu. Kustannuksia raportoivat tutkimukset olivat aineistoiltaan, kustannusanalyysiltään ja tuloksiltaan heterogeenisiä. Rekistereistä ei ollut saatavissa yksilötason tietoa eri hoitovaihtoehtoihin liittyvästä palvelujen käytöstä ja kustannuksista.

Päätelmät

Havainnollisten kontrolloitujen tutkimusten ja kliinisen kokemuksen perusteella TORS vaikuttaa lupaavalta menetelmältä valikoiduissa potilasryhmissä. Tutkimusnäyttö vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta on toistaiseksi puutteellista ja heikkolaatuista. TORS:n ja muiden hoitovaihtoehtojen luotettava kustannusvertailu ei ole toistaiseksi mahdollista.

Pään ja kaulan alueen syövät yleistyvät. Vuonna 2013 Suomessa diagnosoitiin 307 uutta suuontelon, 191 nielun, 85 huulen, 120 kurkunpään, 67 sylkirauhasen ja 40 nenäontelon syöpää. Naisilla suun ja nielun syöpien ilmaantuvuus oli 4,2/100 000 ja miehillä 7,8/100 000. Suuontelon syöpien ikävakiointu ilmaantuvuus on kummallakin sukupuolella kaksinkertaistunut 40 vuodessa, ja miesten suunielun syöpien ilmaantuvuus on yli kolminkertaistunut 30 viime vuoden aikana (miehillä 0,7:stä 2,9:ään/100 000 ja naisilla 0,2:sta 1,1:een/100 000) (1).

Pään ja kaulan alueen syöpien tärkeimmät riskitekijät ovat olleet tupakointi ja alkoholin käyttö, mutta nykyään noin kolmannes näistä syöivistä on papilloomaviruksen (HPV) aiheuttamia. Länsimaissa, erityisesti Ruotsissa ja Yhdysvalloissa, vajaassa 90 %:ssa suunielun syöivistä aiheuttaja on HPV-infektio (2). HPV:n aiheuttama suunielun syöpä on varsin hyväennusteinen hoitomuodosta riippumatta. Optimaalinen hoito minimoi sekä hoidon välittömät että myöhäishaitat (3).

Nielun ja sen vierusalueiden syöpien hoidossa transoraalisen robottikirurgia (TORS) on vaihtoehto nykyisin käytössä oleville avo- ja tä-

KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomen syöpärekisteri. Tilastot. <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/>
- 2 Syrjänen S, Rautava J. HPV ja syöpä. *Duodecim* 2015;131:1765–74.
- 3 Monnier Y, Simon C. Surgery versus radiotherapy for early oropharyngeal tumors: a never-ending debate. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16:42.
- 4 Markkanen-Leppänen M, Mäkitie A, Haapanen M, Suominen E, Asko-Seljavaara S. Quality of life after free-flap reconstruction in patients with oral and pharyngeal cancer. *Head Neck* 2006;28:210–6.
- 5 Markkanen-Leppänen M, Isotalo E, Mäkitie A ym. Swallowing after free-flap reconstruction in patients with oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2006;42:501–9.
- 6 Dawe N, Patterson J, O'Hara J. Functional swallowing outcomes following treatment for oropharyngeal carcinoma: A systematic review of the evidence comparing trans-oral surgery versus non-surgical management. *Clin Otolaryngol* 2015, verkossa ensin 21.8.2015. doi: 10.1111/coa.12526
- 7 Mandapathil M, Teymourtash A, Guldner C, Wiegand S, Mutters R, Werner JA. Establishing a transoral robotic surgery program in an academic hospital in Germany. *Acta Otolaryngol* 2014;134:661–5.

hystysleikkaustekniikoille. Leikkaushoitoa voi tarvittaessa täydentää säde- tai kemoterapioilla, ja näitä voi käyttää ainoanakin hoitomenetelmänä, ilman leikkausta (2). Konservatiivisia vaihtoehtoja kritisoidaan kuitenkin siksi, että niiden akuutit ja pitkäaikaissivuvaikutukset heikentävät suunielun monimutkaisia toimintoja aiheuttaen nielemisvaikeuksia ja altistavat ajan mittaan merkittäville sairauksille (2).

Avokirurgiassa nielun kasvaimen saa näkyvyyden avaamalla laajalti kaulan ihon, ihonalauskudoksen, lihaksiston ja limakalvon, mutta tavallisimmin joudutaan halkaisemaan lisäksi alahuuli ja alaleuka sekä suunpohjan lihaksisto ja limakalvo. Kasvaimen poiston jälkeen kudospuutos peitetään usein kudossiirteellä, mutta rekonstruoinnista huolimatta nielemisfunktion ja elämänlaadun suhteen joudutaan kompromisseihin (4,5). Suun kautta tehtävien tähystysleikkausten haasteita ovat näkyvyyden saaminen tilanahtaudessa sekä instrumenttien vienti leikkausalueelle, ja nämä ovat ratkaistavissa robotilla. Säilyykö monimutkainen ja tähän asti hyvin erilaisilla menetelmillä mitattu nielemisfunktio paremmin tähystyskirurgialla (TORS mukaan lukien) vai konservatiivisella hoidolla, on toistaiseksi epäselvää (6).

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA hyväksyi TORS:n käytön pään ja kaulan T1–T2-kokoisiin kasvaimiin vuonna 2009 (7). TORS on tullut suosituksi suunielun syövän hoidossa, kun halutaan välttää laajojen kirurgisten avauksien haittoja. Sitä pidetään osin nopeampana ja helpompana kuin pään ja kaulan alueen toista mini-invasiivista tekniikkaa, laserleikkausta (8,9,10,11).

Menetelmän kuvaus

Robottikirurgian edellytys nielun tai sen vierusalueen syövän hoidossa on, että kasvaimen saadaan näkyvyys suun kautta. Tähän vaikuttavat mm. käytettävä instrumentaatio, suun avautuminen, hampaisto, kieliluun sijainti ja kaulan paksuus (12). Potilas on nukutettuna selällään suun tai nenän kautta intuboituna.

Kutakin kasvainta varten valitaan sopiva suunavaaja, joka tukee suun ja pään asennon liikkuuttamiseksi. Kolmiulotteisen, 10–15 kertaa suurentavan näkymän antava 12 mm:n endoskooppi telakoidaan robotin käsivarren varassa suuonteloon, jolloin saadaan käsitys kasvaimen mitasta, suhteesta viereisiin rakenteisiin ja tarvittavista leikkausmarginaaleista. Kahdella 5 mm:n tai 8 mm:n monipuolisesti ohjattavalla instrumentilla tehdään leikkaus ja hallitaan verenvuodot.

Leikkausta ohjataan konsolissa potilaasta erillään. Instrumentti seuraa kirurgin kädenliikkeitä tietyssä vaimennussuhteessa. Tämän lisäksi assistentti potilaan vieressä auttaa kudoksen venytyksessä leikkauksen yhteydessä, imun käytöstä ja verisuonikliipsien asettamisesta. Henkitorviavannetta ei yleensä tarvita leikkauksessa eikä sen jälkeen, mutta nenä-mahaletku on tarpeellinen estämään aspiraatio ja varmistamaan ravitsemus.

Leikkausrobotti da Vinci (da Vinci Surgical System, Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) on ilmeisesti ainoa kaupallinen laitteisto toistaiseksi (kuva 1). Markkinoille odotetaan nimenomaan pään ja kaulan kirurgiaan soveltuvia robotteja (13).

Laite-edustajan mukaan da Vinci -laitteita oli kesäkuussa 2015 asennettu maailmalla yhteensä 3 394. Suomessa da Vinciä käyttävät kaikki yliopistosairaalat, ja HYKS ja OYS aloittivat TORS-leikkaukset 2014. Suomessa robottiauvteisesti leikataan valikoitujen potilaiden nielun sekä äänihuulten yläpuolisen kurkunpään kasvaimia, mutta nenänieluleikkauksia ei ole tois-

KUVA 1.

da Vinci -leikkausrobotti.



TORS on tullut suosituksi suunielun syövän hoidossa.

- 8 Lawson G, Matar N, Remacle M, Jamart J, Bachy V. Transoral robotic surgery for the management of head and neck tumors: learning curve. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1795–801.
- 9 Hammoudi K, Pinlong E, Kim S, Bakhos D, Moriniere S. Transoral robotic surgery versus conventional surgery in treatment for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck* 2015;37:1304–9.
- 10 Lorincz BB, Busch CJ, Mockelmann N, Knecht R. Feasibility and safety of transoral robotic surgery (TORS) for early hypopharyngeal cancer: a subset analysis of the Hamburg University TORS-trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:2993–8.
- 11 Lorincz BB, Jowett N, Knecht R. Decision management in transoral robotic surgery (tors): Indications, individual patient selection, and role in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer from a european perspective. *Head Neck* 2015, verkossa ensin 313.2015. doi: 10.1002/hed.24059
- 12 Arora A, Kotecha J, Acharya A ym. Determination of biometric measures to evaluate patient suitability for transoral robotic surgery. *Head Neck* 2015;37:1254–60.
- 13 Remacle M, Prasad VMN, Lawson G, Plisson L, Bachy V, Van der Vorst S. Transoral robotic surgery (TORS) with the Medrobotics Flex System: first surgical application on humans. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:1451–5.

taiseksi tehty. TORS-leikkauksia on Suomessa tehty noin 40 (tilanne 9/2015).

Arviointitutkimuksen menetelmät

HALO-ryhmän tavoitteena oli arvioida järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla nielun alueen syövän robottikirurgian edut, haitat ja kustannukset verrattuna perinteiseen kirurgiaan tai konservatiiviseen säde- tai kemosädehoitoon. Nielun alue kattaa tässä suunielun (nielurisa, nielun lateraaliseinä, kielentyni) ja osin alanielun ja äänihuulen yläpuolisen kurkunkäpään syövän. Lisäksi tavoitteena oli verrata näiden hoitojen kustannuksia Suomessa rekisteritietoja hyödyntäen. Tutkimuskysymyksiä oli kolme (taulukko 1).

Järjestelmällinen kirjallisuushaku menetelmän vaikuttavuudesta ja kustannusvaikuttavuudesta tehtiin helmikuussa 2015 tietokannoista Centre for Reviews and Dissemination (HTA, NHS EED, DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Register of Studies ja Medline. Lisäksi etsittiin käynnissä olevia kliinisiä tutkimuksia rekistereistä ClinicalTrials.gov ja WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Kirjallisuushaussa alkuperäistutkimusten mukaanottokriteereinä olivat katsauksen PICO-

asetelmat (taulukko 1). Mukaan otettiin alkuvaiheessa meta-analyysit, järjestelmälliset katsaukset, menetelmien arviointiraportit (HTA), satunnaistetut ja muut kontrolloidut tutkimukset, vertailevat tutkimukset ja seuranta-tutkimukset, joiden seuranta-aika oli vähintään 6 kuukautta ja potilaiden määrä vähintään 20 potilasta. Olimme kiinnostuneita varhaisvaiheen syövästä (T1–T2), ja siksi tutkimusaineistossa sai olla mukana T3–T4-luokan syöpiä enintään 35 % (T tarkoittaa kasvaimen läpimittaa ja T2-kokoinen kasvain on läpimitaltaan korkeintaan 4 cm). Edenneet syövät eivät yleisesti ole robottikirurgian käyttöaiheita. Mukaan hyväksyttiin myös sellaiset tutkimukset, joissa oli käytössä samanaikaisesti muita hoitoja robottikirurgian lisäksi.

Kaksi tutkijaa kävi läpi abstraktit (183 kpl) ja teki ensimmäiset valinnat. Haussa löytyi neljä järjestelmällistä katsausta (14,15,16,17) ja yksi HTA-raportti (18). Katsauksissa mukana olleiden tutkimusten heterogeenisuuden vuoksi valittiin mukaan yhdeksän vertailevaa alkuperäistutkimusta kliinisen vaikuttavuuden arviointiin, jotka paremmin vastasivat tutkimuskysymyksiimme (9,19–26). Kun tutkimuskysymyksestä ei löytynyt vertailevia tutkimuksia, mukaan hyväksyttiin myös tapausserjoja (27,28).

Taloudellisista tutkimuksista tehtiin oma kirjallisuushaku. Haku tuotti 18 artikkelin tiivistelmää. Yksi tutkija valitsi mukaan otettavat artikkelit ja toinen tarkisti valinnan osuvuuden; katsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista sovitettiin konsensusmenettelyllä. Alkuperäistutkimuksista mukaanottokriteerit täytti kolme tutkimusta (25,26,29) ja näiden lisäksi järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen (18) lähde-luettelosta löytyi kaksi kriteerit täyttävää tutkimusta (9,30).

Yhtään satunnaistettua vertailevaa koetta ei löytynyt. Kaikki tutkimukset olivat havainnointivaan asetelmaan perustuvia vertaiskontrolloituja kokeita, joiden harhan riski arvioitiin tähän tarkoitukseen kehitetyllä menetelmällä (31).

Suomessa TORS-leikkaukset aloitettiin vuonna 2014, eikä hoitoilmoitusrekisterissä ole vielä tietoja näistä toimenpiteistä. Sairaalahoitoon kustannusten tarkastelun pohjaksi valittiin potilastapaus, jonka hoidossa eri hoitovaihtoehdot olisivat mahdollisia (kuvio 1). TORS-leikkauksia tekevät katsausryhmämme kliiniset asiantuntijat selvittivät kustannuksia HYKS:n ja OYS:n tieto-

TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilaat)	1) Potilas, jolla on nielun tai sen vierusalueen syöpä 2) Potilas, jolla kaulan etäpesäkkeen lähtökohta on löytymättä 3) Potilas, jonka hoidettu suunielun syöpä on uusiutunut
I (interventio)	Robottikirurginen toimenpide da Vinci -robotilla (+ mahdolliset lisähoitot)
C (vertailutoimenpide)	Avokirurgia tai endoskooppinen kirurgia, säde- tai kemosädehoito
O (tulomuuttujat)	Toiminnalliset tulokset (henkitorvi- ja mahalaukkuavanteen tarve, nielemisvaikeus, komplikaatiot, elämänlaatu, sairaalassaoloaika) Onkologiset tulokset (kuolleisuus, elossaoloaika, uusiutuminen, leikkausmarginaalit) Kustannukset Primaarikasvaimen löytyminen (potilasryhmä 2)

- 14 Kelly K, Johnson-Obaseki S, Lumingu J, Corsten M. Oncologic, functional and surgical outcomes of primary Transoral Robotic Surgery for early squamous cell cancer of the oropharynx: a systematic review. *Oral Oncol* 2014;50:696–703.
- 15 de Almeida JR, Byrd JK, Wu R ym. A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:2096–102.
- 16 Dowthwaite SA, Franklin JH, Palma DA, Fung K, Yoo J, Nichols AC. The role of transoral robotic surgery in the management of oropharyngeal cancer: a review of the literature. *ISRN Oncol* 2012;2012:945162.
- 17 Hutcheson KA, Holsinger FC, Kupferman ME, Lewin JS. Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:463–71.
- 18 Transoral Robotic Surgery: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015. <https://www.cadth.ca/transoral-robotic-surgery-review-clinical-and-cost-effectiveness>
- 19 Dean NR, Rosenthal EL, Carroll WR ym. Robotic-assisted surgery for primary or recurrent oropharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:380–4.
- 20 Genden EM, Kotz T, Tong CCL ym. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011;121:1668–74.
- 21 Chen MM, Roman SA, Kraus DH, Sosa JA, Judson BL. Transoral robotic surgery: a population-level analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:968–75.
- 22 More YI, Tsue TT, Girod DA ym. Functional swallowing outcomes following transoral robotic surgery vs primary chemoradiotherapy in patients with advanced-stage oropharynx and supraglottis cancers. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:43–8.
- 23 White H, Ford S, Bush B ym. Salvage surgery for recurrent cancers of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:773–8.
- 24 Ford SE, Brandwein-Gensler M, Carroll WR, Rosenthal EL, Magnuson JS. Transoral robotic versus open surgical approaches to oropharyngeal squamous cell carcinoma by human papillomavirus status. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:606–11.

järjestelmistä. Muissa Suomen yliopistosairaaloiissa ei robottikirurgiaa tehdä tälle potilasryhmälle.

Tulokset

Vaikuttavuuden arvioinnissa 11 tutkimuksesta kaksi oli prospektiivisiä tutkimuksia, joissa TORS-leikkausta verrattiin kemosädehoitoon (20,22), seitsemän retrospektiivisiä tutkimuksia, joissa TORS-leikkausta verrattiin muuhun kirurgiaan (9,19,21,23–26), ja kaksi tapaussarjoja TORS:illa hoidetuista, kun menetelmää käytettiin primaarikasvaimen paikannuksessa (27,28) (Liitetaulukko 1). Kustannuksia arvioivista tutkimuksista kolme oli tutkimusasetelmataan retrospektiivisiä vertailuja (9,25,26), yksi sisälsi kustannus-utiliteettianalyysin (29) ja yksi perustui toimintoperusteiseen kustannuslaskentaan (30) (Liitetaulukko 2).

Järjestelmällisiin katsauksiin sisällytettyjen tutkimusten laatu

Sekä vaikuttavuutta että kustannuksia selvittäneiden tutkimusten asetelmat, potilasaineistot

ja seuranta-ajat vaihtelivat ollen enimmillään noin kolme vuotta. Asetelmasta riippumatta tutkimusten menetelmällinen laatu arvioitiin heikoksi ja tuloksiin liittyi huomattavaa epävarmuutta (Liitetaulukko 3). Vertailtavat ryhmät eivät useinkaan olleet samankaltaiset taudin levinneisyyden, vaikeusasteen tai muiden tärkeimpien ennustetekijöiden suhteen, tai tutkimuksissa ei ollut riittävästi tietoa potilaiden sairauteen vaikuttavista tekijöistä.

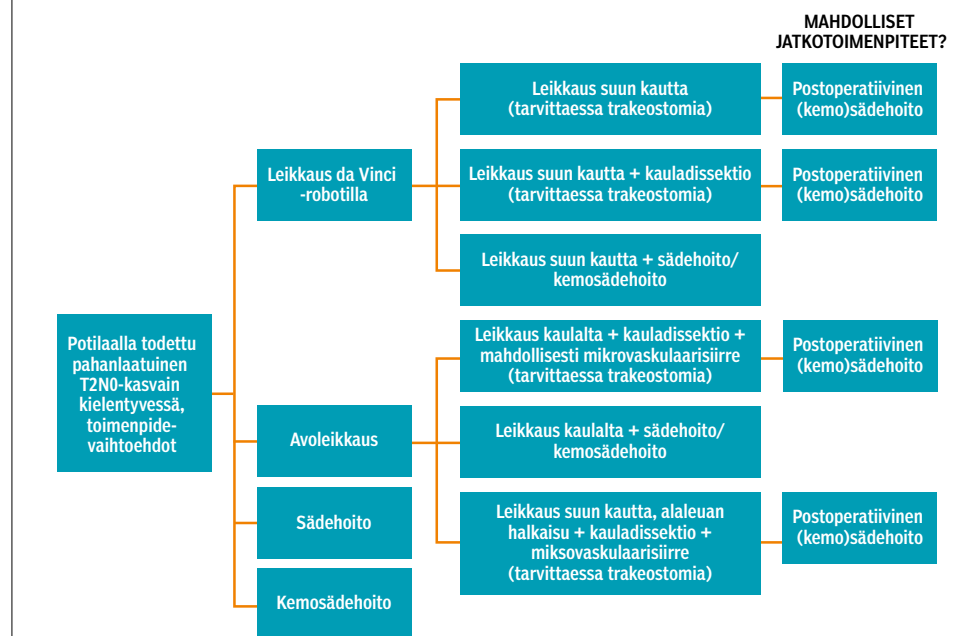
Kustannuksia selvittämissä tutkimuksissa leikkaussaliajan, sairaalassaolon pituuden ja leikkausrobotin kustannusten huomioiminen ja määritysmenetelmä vaihtelivat. Suurimmasa osassa tutkimuksista leikkausrobotin hankintakustannukset eivät sisällyneet laskelmiin. Leikkausrobotia käytetään useilla erikoisaloilla, ja kustannusten jyvittäminen eri toimenpiteille on puutteellisen tiedon vuoksi vaikeaa.

Vaikuttavuus nielen ja sen vierusalueiden syövän hoidossa

Viidessä retrospektiivisessä tutkimuksessa (9,21,24,25,26) TORS-potilaita verrattiin perin-

KUVIO 1.

Kielentyyvisyöpöpotilaan ”polku” eri toimenpidevaihtoehtoja käytettäessä.



- 25 Richmon JD, Quon H, Gourin CG. The effect of transoral robotic surgery on short-term outcomes and cost of care after oropharyngeal cancer surgery. *Laryngoscope* 2014;124:165–71.
- 26 Chung TK, Rosenthal EL, Magnuson JS, Carroll WR. Transoral robotic surgery for oropharyngeal and tongue cancer in the United States. *Laryngoscope* 2015;125:140–5.
- 27 Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC ym. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:1203–11.
- 28 Durmus K, Patwa HS, Gokozan HN ym. Functional and quality-of-life outcomes of transoral robotic surgery for carcinoma of unknown primary. *Laryngoscope* 2014;124:2089–95.
- 29 de Almeida JR, Moskowitz AJ, Miles BA ym. Transoral robotic surgery is cost-effective compared to (Chemo)radiotherapy for early t-classification oropharyngeal carcinoma: A cost-utility analysis. *Head Neck*, verkossa ensin 9.12.2014 doi: 10.1002/hed.23930
- 30 Dombree M, Crott R, Lawson G, Janne P, Castiaux A, Krug B. Cost comparison of open approach, transoral laser microsurgery and transoral robotic surgery for partial and total laryngectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:2825–34.
- 31 Malmivaara A. Benchmarking Controlled Trial—a novel concept covering all observational effectiveness studies. *Ann Med* 2015;47:332–40.

teisin menetelmin leikattuihin potilaisiin. TORS:n yhteydessä jouduttiin harvemmin tekemään henkitorviavanne (9,26) tai mahalaukuavanne (26) tai ryhtymään nenä-mahaletkuruokintaan (9); lisäksi yhdessä tutkimuksessa (25) oli avanteiden suhteen samanlainen trendi, mutta ei tilastollisesti merkitsevä. Dysfagia oli yhdessä sitä mitanneessa tutkimuksessa runsaampaa TORS-potilailla (26) ja toisessa yhtä yleistä kuin vertailuryhmässä (25) (Liitetaulukko 1).

Leikkauskuolleisuutta ei yleensä esiintynyt kummassakaan hoitoryhmässä (9,24,26). Toisessa kahdesta kokonaiseloonjäämisaikaa ja uusiutumisen vapaa elinaikaa mitanneesta tutkimuksesta luvut olivat kolmen vuoden seurannassa parempia TORS-ryhmässä (24) ja toisessa eivät eronneet vertailuryhmästä (9). TORS:lla saavutettiin useammin puhtaat leikkausmarginaalit yhden tutkimuksen mukaan (21), ja trendi oli kahdessa muussa tutkimuksessa samansuuntainen, joskaan ei tilastollisesti merkitsevä (9,24).

Kahdessa tutkimuksessa, joissa TORS-toimenpidettä verrattiin kemosädehoitoon, merkittävä osa TORS-potilaistakin sai leikkauksen jälkeen säde- tai kemosädehoidon (20,22) (Liitetaulukko 1). Moren tutkimuksessa (22), jossa oli mukana myös suurempia kasvaimia ja edenneitä tauteja, nielemisfunktio oli parempi TORS-ryhmässä 6 ja 12 kuukauden kohdalla. Toisessa tutkimuksessa (20) syömistä, puhetta ja nielemistä kuvaavat tulokset eivät eronneet ryhmien välillä 3, 6, 9 tai 12 kuukauden kohdalla, joskin TORS-ryhmässä neljä mittaria parani lähtötasoon 9 kuukauden kohdalla, mutta kemosädehoitoa saaneilla potilailla kaksi mittaria neljästä oli lähtötasoa huonompia 12 kuukauden kohdalla; kokonaiskuolleisuudessa tai taudittomassa elinajassa ei todettu eroa.

TORS-potilaiden sairaalassaoloaika oli merkittävästi lyhempi kuin avoleikkauspotilaiden (9,19,23,26), mutta yhdessä tutkimuksessa TORS-potilaat kotiutuivat myöhemmin (21) (Liitetaulukko 1).

Vaikuttavuus, kun primaarikasvain on tuntematon
Kun primaarikasvain jää löytymättä, annetaan yleensä nielun laaja-alainen säde- tai kemosädehoito ja ennuste on huonompi. Kahdessa tapaussarjassa (27,28) käytettiin TORS-leikkausta apuna tavanomaisen diagnostiikan lisä-

nä primaarituumorin etsimiseen, kun potilailla oli jo todettu kaulan etäpesäke tuntemattomasta lähtökohdasta. Kummassakin tutkimuksessa primaarikasvaimista valtaosa (noin 73 %) löytyi ja tauti pystyttiin useimmiten hoitamaan kirurgisesti puhtain marginaalein.

Toisessa tutkimuksessa (28) elämänlaadussa ei ollut eroa sen mukaan, saiko potilas TORS-hoidon lisäksi säde- vai kemosädehoitoa, tai sen mukaan, oliko primaarikasvain löydyntynyt TORS:lla vai ei. Muut elämänlaatumittarit paitsi syöminen palautuivat lähtötasolle vuoden kuluttua toimenpiteestä.

Vaikuttavuus uusiutuneen syövän hoidossa

Kahdessa tutkimuksessa (19,23) TORS-leikkausta vertailtiin avokirurgiaan suunielun uusiutuneen syövän hoidossa. TORS-potilaat tarvitsivat harvemmin henkitorviavannetta tai mahalaukuavannetta heti leikkauksen jälkeen ja seurannassa; tosin toisessa tutkimuksessa tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä (19,23) (Liitetaulukko 1). TORS-hoidolla saavutettiin useammin puhtaat leikkausmarginaalit (ei tilastollisesti merkitsevät tulokset) (19,23). Uusiutumattomuusaika ja kokonaiselossaoloaika kahden vuoden seurannassa olivat toisen tutkimuksen mukaan pidempiä TORS-ryhmässä (23).

Turvallisuus

TORS-leikkauksiin ei näytä liittyvän komplikaatioita tai kuolemia 30 vrk:n kuluessa enempää kuin nielun tai sen vierusaluiden perinteiseen kirurgiaan (avokirurgia, muut tähytystekniikat) eivätkä komplikaatiot ole vakavampia (9,19,22–26). Suunnittelemtomia uusintasairaalakäyntejä oli TORS-ryhmässä yhden tutkimuksen mukaan jokin verran enemmän (21).

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Yhdysvalloissa tehdyissä retrospektiivisissä vertailuissa TORS:lla hoidettujen suunielun- ja kielisyöpäpotilaiden sairaalassaoloaika oli keskimäärin lyhempi ja kustannukset pienemmät kuin muilla tavoin leikatuilla (25,26) (Liitetaulukko 2). Ranskassa keskimääräiset leikkaukskustannukset todettiin TORS-ryhmässä suuremmiksi kuin tavanomaisilla leikkauksmenetelmillä hoidettujen, mutta muuhun sairaalahoitoon liittyvien pienempien kus-

tannusten myötä keskimääräiset koko hoitojakson kustannukset olivat TORS-ryhmässä pienemmät (9). Belgiassa TORS:n kustannukset arvioitiin suuremmiksi kuin avo- tai laserleikkauksen (30). Leikkausaika oli lyhempi, mutta laite-, huolto- ja välinekustannukset olivat korkeammat.

Kanadalaisessa kustannus-utiliteettianalysissä arvioitiin, että maksuhalukkuudella 50 000

TORS-potilaat tarvitsivat harvemmin henkitorvi- tai mahalaukuuavannetta.

dollaria/QALY (laatu painotteinen lisäelinvuosi) TORS-toimenpide olisi yli 99 %:n todennäköisyydellä kustannusvaikuttava hoitomuoto suunielun syövän (varhaisvaiheen syöpä, T1–T2 eli alle 4 cm:n tuumori) hoidossa (kemo)sädehoitoon verrattuna. Kustannusvaikuttavuus heikkeni mm. liittämissä hoitojen tarpeen kasvaessa (29).

Kustannusvertailu Suomessa

OYS:ssa on laskettu 2010-luvulla todellisten potilastapausten perusteella nielukasvaimen avoleikkauksen ja mikrovaskulaarisiirteellä tehdyn rekonstruktion kustannukseksi 12 000–22 000 euroa (keskimäärin 18 269 euroa). Tähän sisältyvät saliaika, välineet ja kiinteät kulut, mutta ei esimerkiksi preoperatiivisia tutkimuksia eikä kontrollikäyntejä. Kaulan imusolmukkeiden poiston kustannus ainoana toimenpiteenä on noin 4 500–5 500 euroa. Leikkauksen jälkeisen sädehoidon DRG-kustannus on 6 182 euroa, sädehoidon 8 300 euroa ja kemosädehoidon 9 630 euroa. Näihin sisältyvät vain poliklinikkakäynnit, ei preoperatiivisia tutkimuksia eikä esimerkiksi mahdollisia vuodeosastokustannuksia.

HYKS:ssa kasvaimen poisto kielentyvestä (laaja tai vaikea), henkitorviavanne ja mikrovaskulaarinen siirre maksavat toimenpiteiden välisuoritehinnoista yhteenlaskettuna 11 980 euroa, minkä lisäksi kolme vuorokautta tehohoittoa ja seitsemän vuorokautta osastohoitoa maksavat 13 535 euroa eli yhteensä 25 515 euroa. Tämä ei sisällä preoperatiivisia tutkimuksia eikä kontrollikäyntejä. Kielen tyven syövän sädehoitoa tai kemosädehoitoa postoperatiivisena tai varsinaisena hoitona (eriteltyä tietoa ei ole) sai vuonna 2014 yhteensä 17 potilasta. Re-

kisteristä ei selviä, keiden potilaiden hoito on rajoittunut vuodelle 2014, joten luotettavaa tietoa koko hoitojakson kustannuksista ei saatu.

Leikkausrobotin hinta on noin 1,7 miljoonaa euroa ja vuosittainen huoltokustannus noin 100 000 euroa. Robotin käytölle korva-, nenä- ja kurkkutautien leikkauksissa ei ole ollut hintoja, eikä kertakäyttömateriaaleja ole eritelty kiinteistä kuluista. Robottia käytetään useilla erikoisaloilla, eikä täsmällistä tietoa korva-, nenä- ja kurkkutautien leikkausten osuudesta kaikesta robottikirurgiasta ole. HYKS:ssa ja OYS:ssa TORS-leikkauksia varten on hankittu noin 25 000 euron arvosta monikäyttöisiä tarvikkeita. Leikkauksissa tarvittava optiikka lainataan HYKS:ssa Meilahden sairaalasta ja tarvittavien kertakäyttövälineiden kustannukset ovat noin 700–900 euroa leikkausta kohden.

OYS:ssa on laskettu vuoden 2014 leikkausten kustannusten perusteella kurkunpään ja nielun osapoistolle omat TORS-hinnat, jotka otetaan käyttöön vuodesta 2016 alkaen. Näihin hintoihin on pyritty sisällyttämään leikkauksessa tarvittavat instrumentit sekä jyvittämään robotin hankintahinta huomioiden kaikki sairaalassa tehtävät robottileikkaukset. Kurkunpään osapoiston leikkaushinnaksi saatiin 4 567 euroa ja nielun osapoiston hinnaksi 5 125 euroa.

Pohdinta

Tutkimusnäyttö TORS-leikkausten vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta on toistaiseksi vähäistä. Havainnoivat kontrolloidut tutkimukset ja kliininen kokemus viittaavat siihen, että TORS voi olla hyvä menetelmä joissakin potilasryhmissä. Satunnaistettuja tutkimuksia ei toistaiseksi ole, mutta meneillään on yksi, vuonna 2012 aloitettu satunnaistettu tutkimus, jossa da Vinci -robotilla tehtyä leikkausta verrataan säde- tai kemosädehoitoon (ORATOR, NCT01590355).

Nielusyövän ja erityisesti suunielun syövän varhaisenkin vaiheen hoitoon on monta vaihtoehtoa: sädehoito, kemosädehoito, avoleikkaus ja transoraalinen kirurgia joko robottivälineillä tai esimerkiksi laseria käyttäen. Lisäksi tarvittaessa annetaan leikkauksen jälkeen vielä täydentävä sädehoito. Sädehoidossa sekä sädeannokset että hoidettavat alueet voivat vaihdella huomattavasti, mikä puolestaan vaikuttaa hoidon myöhäisiin sivuvaikutuksiin. Hoitojen valintaan vaikuttavat sekä kasvaimesta ja potilaasta johtuvat tekijät että hoitavan yksikön

kokemus. Tämän vuoksi tarkkaa vertailua jonkin hoitomuodon paremmuudesta on vaikea tehdä. Vaikka prospektiivisiä tutkimuksia ei olekaan tehty, useiden retrospektiivisten sarjojen perusteella kirurgia ja sädehoito lienevät ennusteen kannalta yhtä hyviä hoitoja (3).

Suurin osa TORS-tutkimuksista koski suu- nielun syöpiä. TORS:lla saavutettiin elämänlaadun kannalta tilastollisesti tai kliinisesti parem-

TORS vaikuttaa lupaavalta menetelmältä valikoiduissa potilasryhmissä.

pia tai yhtä hyviä tuloksia nielemisfunktion säilymisessä (vähäisempi henkitorviavanteen ja letkuruokinnan tarve) kuin vertailun kohteena olevissa hoitovaihtoehtoissa. Retrospektiivisten sarjojen mukaan suu- nielun syövän hoidossa TORS voikin valikoiduille potilaille olla hyvä vaihtoehto sädehoidolle elämänlaadulla arvioituna. Kahden potilassarjan perusteella TORS oli hyödyllinen myös löytymättä jääneen primaarikasvaimen diagnostiikassa, ja tällä voisi olla elämänlaatua turvaavaa vaikutusta, jos adjuvanttihoitoja voitaisiin välttää tai keventää. Yhdistelmähoito (kirurgia yhdistettynä säde- tai kemosaadehoitoon) huonontaa yleensä toimintaa enemmän kuin monoterapia. Uusiutuneen syövän hoidossa TORS vaikutti tehokkaalta ja toiminnallisilta tuloksiltaan avoleikkausta paremmalta menetelmältä.

Uuden hoitomuodon tulisi olla vähintään yhtä turvallinen ja kustannusvaikuttava kuin aikaisemmat hoidot. Sen tulisi lisäksi tarjota parempaa elämänlaatua, mikä pään ja kaulan syöpää sairastavalla liittyy olennaisesti ruoansulatuskanavan yläosan ja hengitysteiden anatomian ja toiminnan säilymiseen. Suurten avokirurgisten toimenpiteiden jälkeen nielemisvaikeudet ja huonontunut syljenkuljetus, heikentynyt puheen ymmärrettävyys, riippuvuus henkitorviavanteesta ja kosmeettiset seikat vaikuttavat elämänlaatuun, joten näitä selvittäviä laadukkaita tutkimuksia kaivataan hoitomuotojen vertailuun. Ainoana definitiivisenä hoitona annettavaa sädehoitoa ja definitiivistä kirurgiaa robottiaivusteisesti tulisi myös vaihtoehtoina tut-

kia lisää. Tulevissa tutkimuksissa elämänlaatua tulisi mitata käyttäen sekä objektiivisia standardeitua mittareita että potilaan omaa käsitystä omasta tilastaan, ja seurannan tulisi kestää riittävän pitkään.

Tieteellisiin tutkimuksiin pohjautuvaa luotettavaa kustannusvertailutietoa TORS:n ja muiden hoitovaihtoehtojen välillä ei toistaiseksi ole käytettävissä. Katsausryhmän asiantuntijoiden arvion mukaan TORS-potilaiden leikkaus- ja sairaalassaoloaika ovat HYKS:ssa ja OYS:ssa huomattavasti lyhyemmät kuin avoleikkauksena tehtävässä kasvaimen poistossa. Avoleikkauksessa voidaan joutua halkaisemaan alaleuka ja siinä myös mikrovaskulaarisirteiden tarve on yleisempi. Avoleikkaus mikrovaskulaarisirteinen kestää arviolta 6–8 tuntia, minkä jälkeen potilaat ovat ensin tehohoidossa 1–3 vuorokautta ja vuodeosastohoidossa 5–12 vuorokautta. TORS-potilailla leikkauksen kesto on 2–3 tuntia, he eivät tarvitse tehohoitoa ja vuodeosastohoito kestää yleensä 3 vuorokautta. Henkitorviavannetta tarvitaan robottileikkauksissa harvemmin kuin avoleikkauksissa. Henkitorviavanne on hyvin merkittävä toimenpide kustannuksia ajatellen, sillä se lisää aina potilaan sairaalassaoloaikaa, vähintään 1–2 viikkoa. Perinteisesti suun kautta tehtävissä tähyystysleikkauksissa leikkauksen ja sairaalahoidon kesto ovat samat kuin TORS-leikkauksessa.

Robottikirurgian kustannusvaikuttavuuden luotettava vertailu muihin nielun syöpien hoitomenetelmiin edellyttäisi satunnaistettua kliinistä taloudellista koeasetelmaa, jossa selvittäisiin aitojen hoitovaihtoehtojen vaikuttavuutta ja kustannuksia. Toinen vaihtoehto on vertaiskontrolloitu koe. Koska nämä taudit ovat harvinaisia, molemmissa vaihtoehtoissa tarvittaisiin mieluiten monikansallista tutkimusta. Hoitoilmoitusrekisteriin pohjautuva DRG-luokitusta ei voida toistaiseksi käyttää TORS:n ja muiden hoitovaihtoehtojen kustannusten vertailussa, koska se sisältää laajan tautiryhmän, jonka hoitomenetelmät eivät välttämättä ole toistensa vaihtoehtoja. Myöskään palvelujen käyttöä ei ole mahdollista eritellä hoitomenetelmittäin riittävän yksityiskohtaisesti. ●

HALO GROUP:
MARI MARKKANEN-LEPPÄNEN,
PETRI KOIVUNEN, TARU HAULA,
ANNELI AHOVUO-SALORANTA,
JAANA ISOJÄRVI, ANTTI
MALMIVAARA, SINIKKA SIHVO

SINIKKA SIHVO
Ph.D., Adjunct Professor, Research
Manager
National Institute for Health and
Welfare, THL/Finohta
E-mail: sinikka.sihvo@thl.fi

Transoral robotic surgery in the treatment of pharyngeal cancer

Background

The main advantage of transoral robotic surgery (TORS) in pharyngolaryngeal tumour surgery is easier access and the possibility of precise work in areas offering limited visibility. TORS procedures have been performed in Finland at the Helsinki University Hospital and at the Oulu University Hospital since 2014. In this systematic review, the effectiveness, safety and costs of TORS in the treatment of pharyngeal cancer were assessed.

Methods

On the basis of our inclusion criteria nine comparative studies (seven comparing TORS to other surgery, two to chemoradiation) and two case series were found on effectiveness. Five studies had information on costs. In addition, the costs of different treatment options were assessed based on register data from the Oulu and Helsinki University Hospitals.

Results

Studies related to oropharyngeal or laryngeal cancer or recurrent oropharyngeal cancer treatment reported that clean margins were achieved more often with TORS. TORS patients had tube feeding or tracheostomy less frequently than patients treated with other surgical procedures.

Surgical or other complications were reported less often or with similar frequency among TORS patients compared with the other groups. Results on survival and recurrence of cancer varied. The studies were mostly observational retrospective comparative studies. No randomized trials assessing the effectiveness of TORS have so far been published. The published observational effectiveness studies were methodologically weak and thus there remains substantial uncertainty in interpretation of results.

Studies that reported costs were found to be heterogeneous concerning data, cost analyses and results. Patient level information on the use and costs of services with TORS and other treatment options was not available in the registers.

Conclusions

Based on observational controlled studies and clinical experience, TORS seems a promising procedure in selected patient groups. However, currently the evidence on the effectiveness and safety carries a high risk of bias. At the moment, it is not possible to make a reliable cost comparison between TORS and the other treatment options.



Liitetaulukko 1. Vaikuttavuustutkimusten perustiedot ja tulokset

Tutkimus, julkaisu vuosi, maa, tutkimusasetelma, seuranta-aika	TORS-potilaiden ominaisuudet: syövän sijainti ja levinneisyys, HPV (tai p16+), tupakointi	Vertailupotilaiden ominaisuudet: syövän sijainti ja levinneisyys, HPV+/-, p16+, tupakointi	Interventio + lisähoidot	Vertailuhoito + lisähoidot	Päätulokset (robottiryhmän (TORS) tuloksia verrattu vertailuryhmään)	Tutkimuksen rahoitus
PICO 1 Suunielun, kielentyvän ja kurkunpään syöpä						
TORS vs. muu kirurgia						
Chen 2014, USA Retrospektiivinen rekisteri.	n = 877, miehiä 83 % Ikä 59 v (0,3) <i>Syövän sijainti:</i> nielurisa 59 %, kielentyvi 36 %, muu suunielu 5 % <i>Levinneisyysaste:</i> T0-T1-T2: 78 % T3-T4: 11 % TX: 11 % N0: 29 % N1: 21 % N2: 43 % N3 ja NX: yht. 8 % <i>HPV +:</i> 48,3 % <i>Tupakointi:</i> ei tietoa	n = 4 269, miehiä 77 % Ikä 59 v (0,2) <i>Syövän sijainti:</i> nielurisa 61 %, kielentyvi 32 %, muu suunielu 7 % <i>Levinneisyysaste:</i> T0-T1-T2: 68 % T3-T4: 14 % TX: 17 % N0: 35 % N1: 19 % N2: 36 % N3 ja NX: yht. 10 % <i>HPV +:</i> 27,1 % <i>Tupakointi:</i> ei tietoa	TORS <i>Lisähoidot:</i> sädehoito 25 %, kemosädehoito 35 % kauladissectio 80 %	Ei-TORS (avokirurgia tai erittelemätön) <i>Lisähoidot:</i> sädehoito 16 %, kemosädehoito 47 % kauladissectio 60 %	<i>Toiminnalliset</i> – <i>Onkologiset</i> Positiiviset marginaalit: 20 % vs. 31 %, p < 0,01 Kun korjattu demografisten, kliinisten ja patologisten muuttujien suhteen, TORS-ryhmässä enemmän negatiivisia marginaaleja (OR 1,45, LV 1,17–1,80) Sairaalassaolopäivät: 4,7 vs. 3,5, p < 0,001 (Suunnittelemattomien sairaalauusintakäyntien määrä 4,4 % vs. 3,2 %, p = 0,07)	–
Chung 2015, USA Retrospektiivinen rekisteritutkimus.	Osittainen nielun poisto, n = 641 osittainen kielen poisto, n = 215 Ikä noin 59 v <i>HPV +:</i> pääasiassa < 5 %, kielentyvipotilailla 7 %	Osittainen nielun poisto, n = 1 426, osittainen kielen poisto, n = 4 662 Ikä noin 59 v <i>HPV +:</i> pääasiassa < 5 %	TORS <i>Lisähoidot:</i> ei tietoa	Avokirurgia <i>Lisähoidot:</i> ei tietoa	Osittainen nielun poisto Toiminnalliset: henkitorviavanne 1 % vs. 26,9 %, p < 0,001 (lievä–keskivaikea); 14,3 % vs. 72,1 %, p < 0,001 (vaikea) mahalaukkuavanne 1,7 % vs. 11,6 %, p < 0,001 (lievä); 13,6 % vs. 34,1 %, p < 0,01 (vaikea) dysfagia 19,5 % vs. 8 %, p < 0,01 (lievä–keskivaikea); 35,3 % vs. 24,7 %, p = 0,02 (vaikea) sairaalassaoloaika 3,7 vs. 5,2 päivää, p < 0,01 (lievä–keskivaikea); 7,6 vs. 12,4 päivää, p < 0,001 (vaikeat)	Yhdellä kirjoittajista sidoksia Lumesis- ja Metrobotics-yhtiöihin.

Tupakointi:
vaihtelu 30–65 %

Tupakointi:
vaihtelu 30–65 %

Onkologiset:

Kuolema sairaalassa:

lievät 0 % vs. 0 %, vaikeat 4,2 % vs. 2,1 %, $p = 0,186$

Komplikaatiot:

hengitysvajaus 2,1 % vs. 2,7 %, $p = 0,59$ (lievä–keskivaikea);

68,6 % vs. 48,3 %, $p < 0,001$ (vaikea)

keuhkokuume 0 vs. 0 (lievä); 16,9 % vs. 6,2 %, $p = 0,001$ (vaikea)

limakalvo-ihoavanne 1,0 % vs. 1,1 %, ei eroa

(lievä–keskivaikea); 0 vs. 4,1 %, $p = 0,019$ (vaikea)

verenvuoto 3,1 % vs. 2,8 % $p = 0,75$ (lievä–keskivaikea);

8,5 % vs. 4,3 %, $p = 0,099$ (vaikea)

Kielentyvän kasvain

Toiminnalliset:

henkitorviavanne 4,1 % vs. 27,6 %, $p < 0,001$

mahalaukkuavanne 17,7 % vs. 11,5 %, $p = 0,055$

dysfagia 10,2 % vs. 6,0 %, $p = 0,07$

Onkologiset:

kuolema sairaalassa 0 % vs. 0 %

Komplikaatiot

hengitysvajaus 10,1 % vs. 3,6 %, $p = 0,002$

limakalvo-iho-avanne 0 vs. 1,3 %, $p = 0,383$

keuhkokuume 0 vs. 0, leikkauksenaikainen verenvuoto 0 vs. 0

Ford 2014, USA	n = 65, miehiä 80 %	n = 65, miehiä 78 %	TORS	Avokirurgia	<i>Toiminnalliset</i>	Kahdella kirjoittajalla
Retrospektiivinen kohortti, verrokki kaltaistettu TNM-luokituksen suhteen. Seuranta-aika 3 vuotta	Ikä 59 v <i>Syövän sijainti:</i> nielurisa 58 % kielentyvi 32 % muu suunielu 10 %	Ikä 58 v <i>Syövän sijainti:</i> nielurisa 66 % kielentyvi 14 % muu suunielu 20 %	<i>Lisähoidot:</i> sädehoito 66 %, kemoterapia 26 %, kaulaimusolmukkeiden poisto 86 %	<i>Lisähoidot:</i> sädehoito 62 %, kemoterapia 29 %, kaulaimusolmukkeiden poisto 86 %	– <i>Onkologiset:</i> uusiutumisen vapaa elossaoloaika 1 v, 2 v ja 3 v seurannassa: 94 %, 91 %, 89 % (vs. 85 %, 75 %, 73 %), $p = 0,035$ positiiviset marginaalit: 15 % vs. 18 %, $p = 0,52$ komplikaatiot: kuolemat 30 päivän kuluessa 0 % vs. 0 %	sidoksia Novadaq-, Lumesis-, Medrobotics-yhtiöihin

Levinneisyysaste:
T1-T: 87 %
T3-T4: 12 %
N0: 22 %
N1: 12 %
N2: 65 %
N3: 2 %
Aste IV: 68 p16 +: 81 %

Levinneisyysaste:
T1-T2: 87 %
T3-T4: 12 %
N0: 22 %
N1: 20 %
N2: 55 %
N3: 3 %
Aste IV: 60 %. p16 +: 79 %

Tupakointi:
65 % ei koskaan tupakoinut

Tupakointi:
65 % ei koskaan tupakoinut

Hammoudi 2014, Ranska Retrospektiivinen kohortti. Verrokki kaltaistettu iän, sukupuolen, TNM- luokituksen, tuumorin sijainnin, kauladissektion ja kirurgin suhteen. Seuranta-aika (keskiarvo): TORS 19 kk, vertailuryhmä 56 kk	n = 26 Miehiä 69 % Ikä 61 v <i>Syövän sijainti:</i> suunielu 73 % äänihuulten yläpuolella 19 % alanielu 8 %	n = 26 Miehiä 69 % Ikä 62 v <i>Syövän sijainti:</i> suunielu 73 % äänihuulten yläpuolella 19 % alanielu 8 %	TORS <i>Lisähoidot:</i> sädehoito 24 % kemosädehoito 38 %	Tavanomainen kirurgia <i>Lisähoidot:</i> sädehoito 43 % kemosädehoito 28 %	Toiminnalliset: henkitorviavanne 4 vs. 20, p < 0,01 letkuruokinnan kesto 9 + 10 vs. 16 + 10 päivää, p = 001 sairaalassaoloaika 11 vs. 19 päivää p < 0,01 Onkologiset: positiiviset marginaalit 15 % vs. 45 %, p = 0,16 sairaudesta vapaa elossaoloaika (3 v) 89 % vs. 85 %, p = 0,76 elossaoloaika (3 v) 81 % vs. 95 %, p = 0,33 ei lisähoitoja 38 % vs. 29 %, p = 0,49 Komplikaatiot 1 vs. 2, p = 0,45	?
--	---	---	--	---	--	---

Levinneisyysaste:
T1-T2; 85 %
T3: 15 %
N+: 46 %

Levinneisyysaste:
T1-T2: 85 %
T3: 15 %
N+: 46 %

HPV+/-: ei tietoa
Tupakointi: ei tietoa

HPV+/-: ei tietoa
Tupakointi: ei tietoa

Richmon 2014, USA Retrospektiivinen rekisteritutkimus.	n = 116, miehiä 72 % Ikä: 40–64-v. 61 %, 65–80-v. 39 %.	Ei-TORS-kirurgiaryhmä n = 9 485, TORS miehiä 75 % Ikä: 40–64-v. 63 %, 65–80-v. 30 %, muut ikäryhmät 7 %.	<i>Lisähoidot:</i> kauladissektio 81 %	Ei-TORS-kirurgia <i>Lisähoidot:</i> kauladissektio 75 %	Toiminnalliset: henkitorviavanne 0 % vs. 36 %, p = 0,30 mahalaukkuavanne 0 % vs. 19,4 %, p = 0,41 dysfagia 9,4 % vs. 8,7 %, p = 0,98	–
---	---	---	---	---	---	---

Toimenpiteet:
 nielurisan poisto 76 %
 osittainen kielen poisto 34 %

 nielun (osan) poisto 24 %
 kurkunpään poisto 0 %

Toimenpiteet:
 nielurisan poisto 20 %
 osittainen/täydellinen kielen
 poisto 40 %

 nielun (osan) poisto 13 %
 kurkunpään poisto 5 %

Levinneisyys:
 ei tietoa, 76 % luokiteltiin
 pienehköksi

Levinneisyys:
 ei tietoa, 73 % luokiteltiin
 pienehköksi

HPV+/-: ei tietoa
Tupakointi: ei tietoa

HPV+/-: ei tietoa
Tupakointi: ei tietoa

Onkologiset:
 –

Komplikaatiot:
 kuoli sairaalassa 0 vs. 0,9 %
 sydäntapahtuma 0 vs. 7,2 %, p = 0,64
 keuhkopöhö 0 vs. 3,1 %, p = 0,74
 keuhkokuume 0 vs. 5,2 %, p = 0,69
 sepsis 0 vs. 1,3 %, p = 0,81

TORS vs. kemosädehoito

			TORS	Kemosädehoito		
Genden 2011, USA	n = 30, miehiä 87 %	n = 26, miehiä 77 %			<i>Toiminnalliset:</i>	–
Prospektiivinen, tapaus- verrokkitutkimus (kaltaistettu syövän sijainnin ja N-asteen mukaan).	Ikä mediaani 52 v Syövän sijainti: kielentyvi tai nielurisa 74 % muu suunielu 19 % kurkunpää 3 %	Ikä mediaani 58 v Syövän sijainti: kielentyvi tai nielurisa 85 % muu suunielu 4 % kurkunpää 4 %	<i>Lisähoidot:</i> sädehoito 83 % kemoterapia 47 %		kyky syödä (2 viikon mittaus 72 % vs 43 %, p = 0,008 dieetti 43 % vs 25 %, p = 0,01 FOIS (Functional Oral Intake Score) 2 viikon kohdalla 5,5 % vs 3,3 %, p < 0,01 3 ,6, 9 ja 12 kuukauden mittauksissa ei eroja ryhmien välillä syömisen, puheen, dieetin tai FOIS-arvon suhteen. Performance Scale for Head and Neck patients (PSS-HN) kemoterapiaryhmä: dieetti alkumittaus vs. 12 kk 94 vs. 74, p = 0,03 FOIS 6,9 vs 6,1, p = 0,002	
Seuranta-aika: TORS 20 kk mediaani (vaihtelu 13–40 kk).	Levinneisyysaste: T1-T2: 96 % T3-T4: 3 % N0: 40 % N1: 23 % N2a: 3 % N2b: 33 % Aste IVa 37 %	Levinneisyysaste: T1-T2: 69 % T3-T4: 27 % N0: 15 % N1: 27 % N2a: 4 % N2b: 38 % N2c: 15 % Aste IVa 77 %				
Kemosädehoitoryhmä 12 kk (vaihtelu 3–31 kk).	HPV+/-: ei tietoa 23 % ei-tupakoivia	HPV+/-: ei tietoa 35 % ei-tupakoivia			<i>Onkologiset:</i> 18 kuukauden kohdalla kokonaiselossaoloaika 90 % vs. 100 %, p = 0,41 taudista vapaa elossaoloaika 78 % vs. 88 %, p = 0,36	
More 2013, USA	n = 20, miehiä 60 %	n = 20, miehiä 70 %	TORS + kauladissektio	Kemosädehoito	<i>Toiminnalliset:</i>	?
Prospektiivinen, ei- satunnaistettu kliininen					nieleminen (Anderson Dysphagia Inventory MDADI, (ennen hoitoa. 3. 6. 12 kk seuranta) 78. 62. 76. 78 % vs. 78. 56. 57.	

Seuranta-aika 14 kk mediaani (vaihtelu 12–16 kk)	Ikä < 60 v 55 %; ≥ 60 v 45 %	Ikä < 60 v 65 %; ≥ 60 v 35 %	<i>Lisähoidot:</i> sädehoito 40 % kemosädehoito 60 %	60 %; 6 kk p = 0,004, 12 kk p = 0,006
	Syövän sijainti: nielurisa tai suunielun lateraalitila 45 %, kielentyvi 50 % kurkunkansi 5 %	Syövän sijainti: nielurisa tai suunielun lateraalitila 65 %, kielentyvi 25 % kurkunkansi 10 %		<i>Onkologiset:</i> – <i>Komplikaatiot:</i> 2 nielun seinämän vaurio 1 huulen repeämä
	Levinneisyysaste: T1-T2: 70 % T3: 30 % N0: 5 % N1: 40 % N2: 55 % Aste III 45 %, IVa 55 %	<i>Levinneisyysaste:</i> T1-T2: 60 % T3: 40 % N1: 40 % N2: 60 % S Aste III 40 %, IVa 60 %		
	HPV+/-: ei tietoa <i>Tupakointi:</i> ei tietoa	HPV+/-: ei tietoa <i>Tupakointi:</i> ei tietoa		

PICO 2 Primaarikasvain tuntematon

Durmus 2014, USA Prospektiivinen tapaussarja. Seuranta- aika 20 kk (vaihtelu 6–48 kk)	Kaulan etäpesäke, primaarikasvain löytämättä n = 22, miehiä 91 % Ikä 57 v (vaihteluväli 37–72 v) <i>Levinneisyys:</i> N1: 9 % N2: 73 % N3: 18 % HPV+ : 81 % p16+ : 95 % <i>Tupakointi:</i> 68 %	–	TORS sekä kauladissektio <i>Lisähoidot:</i> sädehoito 46 % kemosädehoito 54 %	–	Toiminnalliset: Head and Neck Cancer Inventory HNCI, korkea 70–100, matala 0–30. 3 vk–12 kk, eri dimensioita elämänlaatu alussa 82,9, 12 kk 87,5, p = 0,157 puhe alussa 92, 12 kk 89, p = 0,078 syöminen alussa 92, 12 kk 67, p = 0,010 esteettinen alussa 89, 12 kk 78, p = 0,102 sosiaalinen häiritsevyyys 92, 12 kk 91, p = 0,285 mahalaukkuavanne 45,5 %, pitkäaik. 1 (4,5 %) <i>Onkologiset:</i> positiiviset marginaalit 25 % primaarikasvain löytyi 73 % <i>Komplikaatiot:</i> –	Intuitive Surgicalilta apuraha tutkimusavustajan palkkaamiseen.
Patel 2013, USA Retrospektiivinen tapaussarja	Kaulan etäpesäke, primaarikasvain löytämättä n = 47, miehiä 89 %	–	TORS	–	<i>Toiminnalliset:</i> – 3 kirjoittajaa sai rahoitusta Intuitive Surgicalilta.	

Keski-ikä 57 v (vaihteluväli 40–78 v)

Levinneisyys:

N1: 23 %

N2a: 19 %

N2b: 43 %

N2c: 9 %

N3: 6 %

HPV+ tai p16 +: testatuista 75 %
(28 % potilaista ei testattu)

Tupakointi: ei tietoa

Onkologiset:

72 % primaarituumoreista löytyi,
ei kuolemia
negatiiviset marginaalit 85,2 %

Komplikaatiot:

vuotoja 4

kielen turpoaminen 1

komplikaatioita yhteensä 10,6 %

PICO 3 Uusiutuneen syövän hoito

Dean 2011, USA	Uusiutunut suu-nielusyöpä n = 7 (+ primaarisyöpä n = 15), miehiä 86 %	Uusiutunut suu-nielusyöpä n = 14, miehiä 86 %	TORS	Avokirurgia	Toiminnalliset: henkitorviavanne 7 % (1 potilas primaariryhmässä), 0 % uusiutuvan syövän hoito, avokirurgia 100 % 6 kk seuranta TORS vs. avokirurgia 0 % vs. 7 %, p = 0,48 mahalaukkuavanne (6 kk) primaariryhmässä 7 %, uusiutuvan syövän hoito 0 %, avokirurgia 43 %, p = 0,06 oraalinen ruokinta kotiutettaessa 42 % TORS uusiutunut syöpä 80 % TORS primaarikasvain 35 % avokirurgia sairaalassaoloaika 5,0 vs. 8,2, p = 0,14	–
Retrospektiivinen, tapaus-verokki (TORS- potilasaineisto v. 2007–2008, avoleikkauspotilasaineist o v. 2001–2006). Seuranta-aika 6 kk	Ikä 68 v Levinneisyysaste: T1-T2: 100 % Aste I 57 %, II 29 %, III 14 %, IV 0 %	Ikä 59 v Levinneisyysaste: T1-T2: 100 % Aste I 0 %, II 57 %, III 7 %, IV 36 %	<i>Lisähoidot:</i> osa sai säde- tai kemosädehoitoa, ei tietoa osuuksista	<i>Lisähoidot:</i> osa sai säde- tai kemosädehoitoa, ei tietoa osuuksista	Onkologiset: negatiiviset marginaalit 100 % vs. 86 %, ei tilastollisesti testattu <i>Komplikaatiot:</i> 0 % (uusiutuneen syövän hoidossa), TORS primaarikasvain: verenvuotoa 2 potilasta hengitysvaikeus 1 keuhkokuume 1	
White 2013, USA	Uusiutunut suu-nielusyöpä n = 64, Retrospektiivinen tapaus- verrokkitutkimus, kaltaistettu TNM- luokituksen suhteen.	Uusiutunut suu-nielusyöpä n = 64, miehiä 83 %	TORS	Avokirurgia	Toiminnalliset: henkitorviavanne leikkauksen aikana: 23 % vs. 79 %, p < 0,01 mahalaukkuavanne leikkauksen aikana: 35 % vs. 75 %, p < 0,01; 12 kuukauden jälkeen 3 % vs. 31 %, p = 0,02 sairaalassaoloaika 3,8 vs. 8,0 päivää, p < 0,01	Kirjoittaja Intuitive Surgicalin konsultti.

Seuranta-aika 2 v

Levinneisyysaste:
T1-T2: 92 %
aste I 33 %, II 16 %, III 14 %, IV 37 %

HPV+/-: ei tietoa
Tupakointi: ei tietoa

Levinneisyysaste:
T1-T2: 81 %
aste I 24 %, II 17 %, III 20 %, IV 39 %

HPV+/-: ei tietoa
Tupakointi: ei tietoa

Lisähoidot:
ei tietoa

Lisähoidot:
ei tietoa

Onkologiset:

uusiutumisesta vapaa elossaoloaika (2 v): 74 % vs. 43 %, p = 0,01

kokonaiselossaoloaika 74 % vs 43 %, p = 0,02

positiiviset marginaalit 9 % vs. 30 %, p = 0,07

Komplikaatiot:

infektio 10 % vs. 22 %, p = 0,03

edeema 20 % vs. 19 %, p = 0,99

limakalvo-ihoavanne 0 vs. 6 %, p = 0,12

vuodot 7 vs. 8 potilasta, ei eroa

TNM-luokitus = Kansainvälinen syövän levinneisyysluokitusjärjestelmä, joka perustuu kasvaimen kokoon (T = tumour), arvioon etäpesäkkeiden esiintymisestä alueellisissa imusolmukkeissa (N = node) ja arvioon etäpesäkkeiden olemassaolosta muissa elimissä (M = metastasis).

Liitetaulukko 2. Kuvailtavaa tietoa tutkimuksista, joissa raportoidaan kustannuksia. TORS = transoral robotic surgery, TLM = transoral laser microsurgery, KVA = kustannus-vaikuttavuusanalyysi, ICER = incremental cost-effectiveness ratio, KUA = kustannus-utiliteettianalyysi, EUA = examination under anesthesia with tonsillectomy.

Kirjoittajat, julkaisuvuosi, maa, tutkimusasetelma, seuranta-aika potilasryhmä, toimenpide, n	Tulokset	Kirjoittajien johtopäätökset	Katsauksen laatijoiden huomiot
Chung ym. 2015, USA Retrospektiivinen tapaussarja (kansallinen tietokanta) TORS vs. avokirurgia (sisältää myös TLM-toimenpiteet) Suunielun ja kielen syöpä Nielun osapoisto: TORS n = 641 (lievä-keskivaikea 523, vaikea 118), avokirurgia ja TLM n = 1426 (lievä-keskivaikea 939, vaikea 487) Kielen tyven osapoisto (lievä-keskivaikea): TORS n = 147, avokirurgia ja TLM n = 747	Keskimääräinen a) sairaalassaoloaika (päiviä) b) laskutus (\$) c) kustannukset (\$) (TORS vs. avokirurgia) Nielun osapoisto: lievä-keskivaikea: a) 3,7 (± 2,2) vs. 5,2 (± 3,4), p < 0,001 b) 67 317 \$ (± 39 284 \$) vs. 98 228 \$ (± 84 889 \$), p < 0,001 c) 20 706 \$ (± 11 520 \$) vs. 29 365 \$ (± 23 042 \$), p < 0,001 vaikea: a) 7,6 (± 7,0) vs. 124 (± 10,9), p < 0,001 b) 131 737 \$ (± 73 367 \$) vs. 204 129 \$ (± 170 540 \$), p < 0,001 c) 44 800 \$ (± 30 318 \$) vs. 58 904 \$ (± 43 747 \$), p = 0,001 Kielen tyven osapoisto: lievä-keskivaikea: a) 3,54 (± 2,61) vs. 5,06 (± 3,95), p < 0,001 b) 52 054 \$ (± 31 134 \$) vs. 68 605 \$ (± 56 645 \$), p = 0,001 c) 19 091 \$ (± 8 877 \$) vs. 23 414 \$ (± 15 904 \$), p = 0,003	Sairaalassaoloaika oli keskimäärin lyhyempi ja laskutukset sekä kustannukset matalammat TORS-ryhmässä nielun osapoistoissa ja kielen tyven osapoistoissa verrattuna vertailuryhmään.	'Avokirurgia' vertailuryhmä sisältää myös lasertoimenpiteet, eikä näitä eritellä. Seuranta kattaa sairaalahoidon kustannukset. Palvelujen käyttöä ja niihin liittyviä kustannuksia ei eritellä. Yhdellä kirjoittajista sidonnaisuuksia Lumenis- ja Medrobotics-yrityksiin.
Richmon ym. 2014, USA Retrospektiivinen poikkileikkausanalyysi (kansallinen tietokanta) TORS, n = 116 vs. muu kirurgia, n = 9485 Suunielun syöpä Toimenpiteet jaoteltu vaikeusasteen mukaan: pienenhö/iso?	Monimuuttuja-analyysissä TORS:n käyttö oli yhteydessä merkitsevästi lyhyempään sairaalassaoloaikaan (keskimäärin -1,5 päivää) ja matalampiin sairaalahoidon kustannuksiin (keskimäärin -4285 \$).	TORS:n käyttö on yhteydessä merkitsevästi lyhyempään sairaalassaoloaikaan ja matalampiin sairaalahoidon kustannuksiin muihin kirurgisiin tekniikoihin verrattuna.	Seuranta kattaa sairaalahoidon kustannukset. Palvelujen käyttöä ja niihin liittyviä kustannuksia ei eritellä. Ei sidonnaisuuksia.

<p>Hammoudi ym. 2014, Ranska</p> <p>Retrospektiivinen kohortti (1 sairaala)</p> <p>TORS, n = 26</p> <p>vs. tavanomaiset leikkausmenetelmät, n = 26</p> <p>Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä</p> <p>Kaltaistetut ryhmät</p>	<p>Keskimääräiset leikkauskustannukset (p < 0,001): TORS 7 781 \$ (± 1 921 \$)</p> <p>Tavanomaiset leikkausmenetelmät 4 375 \$ (± 1 078\$)</p> <p>Keskimääräiset sairaalahoidon kustannukset (p = 0,01): TORS 13 103 \$ (± 6 729 \$)</p> <p>Tavanomaiset leikkausmenetelmät 23 551 \$ (± 11 557 \$)</p> <p>Keskimääräiset hoitokustannukset (p = 0,03): TORS 20 885 \$ (± 7 520 \$)</p> <p>Tavanomaiset leikkausmenetelmät 27 926 \$ (± 12 131 \$)</p>	<p>Valikoiduilla pään ja kaulan alueen syöpäpotilailla hoitokustannukset voivat robottikirurgiassa olla matalammat kuin tavanomaisilla leikkausmenetelmillä.</p>	<p>Leikkaussaliaika yhtä pitkä, trakeostomian käyttö ja sairaalassaoloaika vähäisemmät robottikirurgiassa. Seuranta-aika: robottiryhmä 19 kk, verrokkiryhmä 56 kk. Sisältää robotin leikkausvälinekustannukset, ei laitekustannusta. Palvelujen kustannuksia ei eritellä. Sidonnaisuuksia ei ole ilmoitettu.</p>
<p>Dombrée ym. 2014, Belgia</p> <p>TORS/TLM/ Avoleikkaus</p> <p>Leikkauskustannusten vertailu (1 sairaala)</p> <p>Toimintoperusteinen kustannuslaskenta</p> <p>Kurkunpään osa - ja kokopoistoleikkaus, n = 250 potilasta vuodessa (oletus).</p> <p>Perustapaus: ääniraon yläpuolinen kurkunpään poisto, vartijasolmukebiopsia ja yksipuolinen dissektio.</p>	<p>Kustannukset (leikkausaikojen vaihteluväleillä):</p> <p>Perustapaus: TORS (35–130 min) 5 650 € (4 297–5 974 €)</p> <p>Avoleikkaus (135–203 min) 3 349 € (3 193–3 499 €)</p> <p>TLM (110–210 min) 3 461 € (3 207–3 664 €)</p>	<p>TORS-leikkauksen kustannukset ovat korkeammat kuin avo- tai TLM-leikkauksen. Leikkausaika on lyhyempi, mutta laite-, huolto- ja välinekustannukset ovat korkeammat.</p>	<p>Potilasaineistot puuttuvat. Perustuu talous- ja henkilöstöhallinnon tietoihin sekä henkilöstön ja laitemyyjien haastatteluihin. Vain leikkaukseen liittyvät kustannukset. Sisältää laite-, huolto- ja välinekustannukset. Ei sidonnaisuuksia.</p>
<p>deAlmeida ym. 2014, Kanada/USA</p> <p>TORS liitännäishoidolla tai ilman, n = 57 vs. (kemo)sädehoito, n = 31</p> <p>Suunielun levyepiteelisyöpä (early T)</p> <p>Markov-mallinnus: kustannus-utiliteettianalyysi</p>	<p>Perusanalyysi : keskimääräiset kustannukset: TORS 50 408 \$, (kemo)sädehoito 51 778 \$, QALYt: TORS 7.11, (kemo)sädehoito 6.86.</p> <p>Maksuhalukkuudella 50 000 \$/QALY TORS oli 99,7 %:n todennäköisyydellä kustannusvaikuttava. Probabilistisessa herkkyyksianalysissä TORS oli samalla maksuhalukkuudella kustannusvaikuttava yli 95 %:ssa simulaatioista.</p>	<p>TORS on suunielun syövän (early T) hoidossa kustannusvaikuttava hoitomuoto verrattuna kemosädehoitoon. Kustannusvaikuttavuus heikkenee mm. liitännäishoitojen tarpeen kasvaessa.</p>	<p>Vertailu robottikirurgian ja kemosädehoidon välillä. Tutkimuksessa todetaan, että laitekustannuksia ei ole sisällytetty, kotihoitoon kustannuksia ei ole sisällytetty, solunsalpaajahoitokäytännöt ja hoitojen kustannukset voivat vaihdella. Sidonnaisuuksia ei ole ilmoitettu.</p>
<p>Yhteiskunnan näkökulma 10 vuoden aikahorisontti</p>			

Liitetaulukko 3. Tutkimusten harhan riskin arviointi (31).

	A *)	B1	B2	B3	B4	B5	C1	C2	Kommentit
PICO 1 Suunielun, kielentyven ja kurkunpään syöpä									
TORS vs. muu kirurgia									
<i>Chen 2014, USA</i>	Ks. kommentit	-	-	-	-	-	?	?	A: retrospektiivinen rekisteritutkimus; B1: useita sairaaloita, selektio epäselvä kuhunkin sairaalaan (kuvaileva, ei pyrittykään homogeenisuuteen); B2: ryhmät poikkeavat toisistaan taudin levinneisyysasteen ja ennusteellisten tekijöiden suhteen; B3: prosessin yksityiskohtainen kuvaus puuttuu; B4: ryhmien seuranta-aikojen samanaikaisuutta ei kontrolloitu; B5: tilastolliset menetelmät esitelty, ei käytetty monitasomalleja (sairaalan vaikutusta ei huomioitu analyyseissä); C1: ei tietoa sairaaloiden välisistä järjestelmätason eroista; C2: ei tietoa sairaaloiden välisistä osaamisen tai laatu järjestelmien käytön eroista
<i>Chung 2014, USA</i>	Ks. kommentit	-	-	-	?	-	?	?	A: retrospektiivinen potilasrekisteri; B1: useita sairaaloita, selektio epäselvä kuhunkin sairaalaan; B2: vertailuryhmän potilaiden taudin vaikeusaste ja ennusteelliset tekijät huonompia; ei kattavaa tilastollista kontrollointia; B3: avoluokkaan koodattu myös transoral laser -mikroleikkaukset, ei ole mahdollista vertailla avokirurgiaa TORS:iin; B4: ei tietoa seurantatiedon kattavuudesta, eikä kustannusdatan validiteetista; B5: stratifioitu APR-DRG mukaisesti vaikeusasteen mukaan (viite ilmeisesti väärä, yksittäinen RCT vuodelta 1994); ei raportoitu mitkä tilastollisia menetelmiä käytetty; C1: ei tietoa sairaaloiden välisistä järjestelmätason eroista; C2: ei tietoa sairaaloiden välisistä osaamisen tai laatu järjestelmien käytön eroista
<i>Ford 2014, USA</i>	Ks. kommentit	?	?	+	?	-	+	+	A: retrospektiivinen kohortti; B1: vain 1 sairaala, poissulkukriteerit kerrottu; kaikki TORS-potilaat v. 2007–2011 otettu mukaan, vertailuryhmän potilaat rekrytoitu retrospektiivisesti v. 2004 – 2011 ja kaltaistettu TNM-luokituksen ja lisähoitojen suhteen; B2: ryhmät varsin samankaltaiset (huomioitu myös tupakointi ja HPV status), mutta erosivat toisistaan jonkin verran syövän sijainnin suhteen, ei myöskään tietoa yleisestä terveydentilasta tai komorbiditeetista); B3: ryhmät samankaltaiset annettujen lisähoitojen suhteen; B4: ei tietoa mittaajankohorttien samanaikaisuudesta (todetaan kuitenkin, että ryhmät erosivat toisistaan seuranta-ajan suhteen); B5: verrokkien kaltaistuksessa sokkoutetut tutkijat tulomuuttujan ja HPV statuksen suhteen; tilastolliset analyysimenetelmät raportoitu ja adekvaatit, mutta vain 12 potilasta alaryhmä-analyyseissä, jossa HPV-negatiivisilla avokirurgia-potilailla raportoitiin korkeampi taudin uusiutumisaste 3-v. seurannassa; C1: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene järjestelmätason eroja; C2: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene eroja hoidon antaneen henkilöstön osaamisessa tai sairaalan laatu järjestelmän käytössä ryhmien kesken
<i>Hammoudi 2014, Ranska</i>	Ks. kommentit	?	?	?	-	?	+	+	A:retrospektiivinen kohortti; B1: 1 sairaala, valittu retrospektiivisesti tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävät potilaat TORS ja vertailuryhmiin; vertailuryhmän potilaat rekrytoitu 2005–2008, ennen robottikirurgian käyttöönottoa; verrokki kaltaistettu iän, sukupuolen, TNM-luokituksen, tuumorin sijainnin , kauladissektion ja kirurgin suhteen; B2: ryhmät samankaltaiset

									syövän levinneisyysasteen suhteen, mutta puuttuu tieto tupakoinnista/HPV-statuksesta (komorbiditeetti mainittu); B3: ei tietoa tupakoinnista, HPV statuksesta eikä sairaala/terveyspalvelujen käytöstä; lisähoidoista; B4: ei tietoa seurantatiedon kattavuudesta, eikä kustannusdatan validiteetista seuranta-aika vaihteli ryhmien kesken (TORS 19 kk, vertailuryhmä 56 kk); B5: ei tietoa seuranta-tiedon kattavuudesta, tilastoanalyysissä ei täyty mikään kriteereistä; C1: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene järjestelmätason eroja; C2: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene eroja hoidon antaneen henkilöstön osaamisessa tai sairaalan laatujärjestelmien käytössä
<i>Richmon 2014, USA</i>	Ks. kommentit	-	-	-	?	-	?	?	A: retrospektiivinen rekisteritutkimus; B1: useita sairaaloita, selektio epäselvä kuhunkin sairaalaan, ei sairaalataso tietoa; B2: useita alkutilannetekijöitä kontrolloitu, ei tietoa kasvaimen asteesta/vaiheesta, tupakoinnista tai HPV-statuksesta; TORS-potilaita suhteellisesti enemmän pienissä sairaaloissa, TORS-ryhmässä keskimääräisesti pienempi komorbiditeetti (ei kuitenkaan tilastollista eroa); B3: prosessin yksityiskohtainen kuvaus puuttuu; B4: ei tietoa seurantatiedon kattavuudesta eikä kustannusdatan validiteetista; B5: tilastolliset menetelmät esitelty, ml. puuttuvan tiedon käsittely, ei monitasomalleja; C1: ei tietoa sairaaloiden välisistä järjestelmätason eroista; C2: ei tietoa sairaaloiden välisistä osaamisen tai laatujärjestelmien käytön eroista.
TORS vs. kemosädehoito									
<i>Genden 2011, USA</i>	Ks. kommentit	-	-	?	-	-	+	+	A: prospektiivinen tapaus-verrokki; B1: 1 sairaala, sisäänotto/poissulku kriteerit mainittu, mutta kaltaistetut verrokkit kerätty osittain eri aikaan (kaltaistettu syövän sijainnin ja N-asteen suhteen, mutta ei T-asteen eikä AJCC:n suhteen); B2: ryhmät eroavat huomattavasti toisistaan syövän levinneisyysasteen suhteen, vertailuryhmän potilaiden taudin levinneisyysaste/vaikeusaste suurempi; ei kontrolloitu tilastollisin menetelmin ryhmien välistä epätasapainoa; ei tietoa myöskään HPV statuksesta; B3: ei tietoa HPV statuksesta; B4: jää epäselväksi, miksi ryhmien kesken eripituiset keskimääräiset seuranta-ajat; ei raportointia keskeyttäneistä (TORS-ryhmään rekrytoitiin 42 potilasta, 30 vain analysoitiin); B5: pieni aineisto, jossa selittämätöntä puuttuvaa dataa ja jossa ryhmien välistä epätasapainoa ei huomioitu analyyseissä; C1: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene järjestelmätason eroja; C2: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene eroja hoidon antaneen henkilöstön osaamisessa tai sairaalan laatujärjestelmän käytössä ryhmien kesken
<i>More 2013, USA</i>	Ks. kommentit	-	?	?	+	?	+	+	A: prospektiivinen, ei-satunnaistettu kliininen koe; B1: 1 sairaala, peräkkäisiä potilaita kummassakin ryhmässä, mutta päätöksen hoitovaihtoehdosta teki potilas saatuaan informaatiota hoidoista, poissulkukriteerit mainittu; B2: ryhmät samankaltaiset tuumorin levinneisyysasteen suhteen, ei tietoa potilaiden yleisestä terveydentilasta, ei tupakoinnista eikä HPV statuksesta; B3: ei tietoa tupakoinnista eikä HPV statuksesta; B4: todennäköisesti ei puuttuvaa dataa, keskimääräinen seuranta-aika samansuuruinen molemmissa ryhmissä (n. vuosi); B5: tilastolliset menetelmät mainittu ja adekvaatit, mutta pieni aineisto; C1: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene järjestelmätason eroja; C2: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene eroja hoidon antaneen henkilöstön osaamisessa tai sairaalan laatujärjestelmän käytössä ryhmien kesken
PICO 3 Uusiutuneen syövän hoito									

<i>Dean 2011, USA</i>	Ks. kommentit	-	-	-	+	-	+	+	A: retrospektiivinen tapaus-verrokk; B1: 1 sairaala, potilas itse valitsi hoidon; B2: ryhmät erosivat toisistaan syövän vaikeusasteen suhteen (ei ryhmien välistä epätasapainon korjausta analyysissä), potilaista niukasti tietoa (ei tietoa esim. tupakoinnista tai HPV statuksesta); B3: osalle potilaista annettu lisänä sädehoitoa tai kemoterapiaa, ei tietoa niiden osuuksista tai ryhmien välisestä yhdenmukaisuudesta lisähoitojen suhteen; B4: seurantatieto olettavasti samanaikaista (6 kk) ryhmien kesken, todennäköisesti ei puuttuvaa dataa; B5: pieni retrospektiivinen aineisto (TORS-potilaita vain 7, avokirurgiapotilaita 14); C1: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene järjestelmätason eroja; C2: yhdessä sairaalassa tehty tutkimus: ei liene eroja hoidon antaneen henkilöstön osaamisessa tai sairaalan laatuajurjestelmän käytössä ryhmien kesken
<i>White 2013, USA</i>	Ks. kommentit	-	-	?	+	-	?	?	A: retrospektiivinen tapaus-verrokk; B1: 4 sairaalaa, selektio epäselvä kuhunkin sairaalaan, verrokkipotilaat kaltaistettu TNM-luokituksen suhteen; B2: verrokkiryhmässä enemmän vaikeasteisia syöpiä (N-luokituksen suhteen), ryhmien välillä myös merkitseviä eroja aikaisempien hoitojen suhteen (ei ryhmien välistä epätasapainon korjausta analyysissä); B3: ei tietoa tupakoinnista tai HPV statuksesta; B4: seuranta-ajat todennäköisesti suhteellisen samat (2 v), todennäköisesti ei puuttuvaa dataa; B5: ei käytetty monitasomalleja (sairaalan vaikutusta ei huomioitu analyysissä); C1: ei tietoa sairaaloiden välisistä järjestelmätason eroista; C2: ei tietoa sairaaloiden välisistä osaamisen tai laatuajurjestelmien käytön eroista
Taloudelliset tutkimukset									
<i>Dombree ym. 2014, Belgia</i>	Ks. kommentit	-	-	-	-	-	-	-	A: henkilöstöhallinnon tietoihin sekä henkilöstön ja laitemyyjien haastatteluihin perustuva tiedonkeruu; B1: potilasaineistot puuttuvat; B2: potilasaineistojen kuvaus puuttuu; B3: prosessitekijät määritelty, mutta potilasaineistojen kuvaus puuttuu B4: seuranta-ajat oletettu samoiksi, mutta potilasaineistojen kuvaus puuttuu; B5: potilasaineistojen kuvaus puuttuu. C1: ei tietoa sairaaloiden välisistä järjestelmätason eroista; C2: ei tietoa sairaaloiden välisistä osaamisen tai laatuajurjestelmien käytön eroista
<i>deAlmeida ym. 2014, Kanada/USA</i>	Ks. kommentit	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A: Markov-mallinnus; empiirisen vaikuttavuustutkimuksen arviointikriteerit eivät sovellettavissa.

PICO 2 (primaarikasvain löytämättä) ei löytynyt vertailevia tutkimuksia

Vähäinen harhan riski: + = kyllä; - = ei; ? = epävarma, ei raportoitu tai raportointi epäselvä; NA = ei relevantti kysymys

*) Kriteerit (katso tarkemmin Malmivaara 2015)

A. Issues related to the research question and study design

B. Issues related to the clinical data

1. Selection of patients or population to the study and measures to increase comparability –
2. Validity and completeness of clinical baseline data, and comparability of study subjects at baseline
3. Validity and completeness of clinical process data throughout the clinical pathway
4. Validity and completeness of clinical outcome data
5. Statistical and data issues

C. Issues related to the features of the health and social care system