

Loviisa Sirén

LEVINNYTTÄ MUNUAISSYÖPÄÄ SAIRASTAVAN POTILAAN HOITOKOKONAISUUS

TIIVISTELMÄ

Loviisa Sirén: Levinnyttä munuaissyöpää sairastavan potilaan hoitokokonaisuus
Syventävä opinnäytetyö
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Tammikuu 2024

Munuaissyöpä on miesten seitsemänneksi ja naisten kymmenenneksi yleisin syöpä maailmassa. Suomessa sen ilmaantuvuus on ollut miehillä nousussa viimeisen 20 vuoden aikana. Naisilla ilmaantuvuus on sen sijaan pysynyt tasaisena. Kuolleisuus on laskenut molemmilla ryhmillä. Diagnoosihetkellä munuaissyöpä on levinnyt 25–30 %:lla potilaista ja 30–50 %:lla ilmenee etäpesäkkeitä jossain vaiheessa taudinkulkua. Tavallisin munuaissyövän histologinen tyyppi on kirkassoluinen karsinooma.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays) levinneeseen munuaissyöpään hoitoa vuosina 2010–2020 saaneiden hoitokokonaisuutta. Alkuperäinen tutkimusjoukko (n=662) saatiin Tays:n potilastietojärjestelmästä hakemalla diagnoosikoodilla C64. Lopulliseksi aineistoksi valikoitui 359 potilasta. Poissuljetuista potilaista 40 oli saanut lääkehoitoa ennen vuotta 2010, 88 potilasta oli muiden sairaanhoitopiirien potilaita, 169 potilaalla munuaissyöpä oli paikallinen ja 6 potilaan etäpesäkkeisen vaiheen hoito alkoi vasta vuoden 2020 jälkeen. Tämän tutkimuksen aineisto on osa isompaa tutkimusta, joka tehdään yhteistyössä Suomen syöpäkeskuksen syövän hoidon vaikuttavuus -työryhmän ja useiden muiden Suomen yliopisto- ja keskussairaaloiden kanssa.

Tutkimuksessa selvitettiin lääkehoitolinjojen määrään liittyviä asioita sekä lääkkeiden käyttöä suhteessa hoitosuosituksiin. Lisäksi tutkittiin potilaiden saamaa kliinistä hyötyä, elossaoloaika ja rutiinikuvantamisten hyötyä etäpesäkkeiden toteamisessa.

Primäärästi paikallista munuaissyöpää sairastaneista potilaista 68,6 %:lta etäpesäkkeet löydettiin rutiinikuvantamisten ansiosta. Potilailta, joiden sairaus todettiin primäärästi levinneenä, etäpesäkkeet löytyivät 53,7 %:ssa tapauksista kuvantamistutkimuksissa sattumalta. Potilailta, joilla oli primäärästi levinnyt tauti, etäpesäkkeitä löytyi useammasta sijainnista kuin potilailta, joiden tauti oli primäärästi paikallinen.

Aineiston potilaista 14,5 % ei saanut lainkaan onkologista hoitoa sairauteensa. Pelkästään palliatiivisella sädehoidolla hoidettiin 12 %, etäpesäkkeisiin kohdistuvilla operaatioilla 5,3 % ja sädehoidon ja etäpesäkeoperaation yhdistelmällä 5,3 % potilaista. Lääkehoitoa annettiin vähintään kerran 62,7 %:lle potilaista. Heistä yli puolet sai lisäksi vähintään yhden hoitajakson sädehoitoa ja neljäsosalle tehtiin vähintään yksi etäpesäkeoperaatio. Ensilinjassa annettu lääkehoito oli hoitosuosituksen mukaista 90,2 %:sti, toisessa linjassa 58,9 %:sti ja kolmannessa linjassa 76,3 %:sti.

Kliiniseksi hyödyksi laskettiin lääkehoitojen osalta täydellinen vaste (CR), osittainen vaste (PR) ja stabiilina pysyminen (SD). Koko tutkimusjoukosta kliinisen hyödyn sai ensilinjassa 67,5 %, toisessa linjassa 55,5 % ja kolmannessa linjassa 53,6 % potilaista. Ero on tilastollisesti merkitsevä ensimmäisen ja toisen hoitolinjan välillä (p-arvo 0,019). Kliinisen hyödyn sai ensilinjassa 57,5 %, toisessa linjassa 55,6 % ja kolmannessa linjassa 46,5 % sellaisista potilaista, jotka eivät olisi täyttäneet kliinisen lääketutkimuksen sisäänottokriteereitä. Ero on tilastollisesti merkitsevä ensilinjassa (p-arvo 0,01), kun verrataan kliinistä hyötyä saaneiden potilaiden määrää sisäänottokriteereiden täyttämisen mukaan.

Päätetapahtuma oli kuolema 82,2 %:lla potilaista ja heistä 93,6 %:lla kuolinsyy oli syöpä. Menehtyneiden elossaoloajan mediaani primääridiagnoosista oli 1,7 vuotta ja metastaasien toteamisesta 1,1 vuotta. Aineiston keräämishetkellä elossa oli 17,8 % potilaista. Heidän seuranta-ajan mediaaninsa oli 6,3 vuotta primääridiagnoosista ja 4,8 vuotta metastaasien toteamisesta. Tutkimuksessa tarkasteltiin elossaoloajan käyttäytymistä ensimmäisessä, toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa kahden muuttujan mukaan. Vertailut tehtiin sekä hoitosuosituksen mukaan hoitamiseen että sisäänottokriteereiden täyttämiseen perustuen. Elosaoloajan ero oli tilastollisesti merkitsevä vain ensilinjassa verrattaessa potilasryhmiä sen mukaan, oliko hoitosuosituksia noudatettu. Sen sijaan verrattaessa elossaoloaika sisäänottokriteereiden täyttämisen mukaan, ero oli tilastollisesti merkitsevä sekä ensilinjassa että toisessa linjassa.

Tutkimuksen tulosten mukaan Tays:n alueella on noudatettu hoitosuosituksia varsin hyvin ja potilaat ovat hyötynneet hoidoista. Elosaoloajat olivat kuitenkin tässä tutkimuksessa selvästi huonompia verrattuna aiempiin tutkimuksiin. Tulevassa tutkimuksessa tulokset ovat tätä tutkimusta luotettavampia, sillä aineiston koko tulee olemaan huomattavasti suurempi. Lisäksi saadaan parempi kuva koko Suomen laajuisesti munuaissyövän hoidon tilanteesta.

Avainsanat: Metastaattinen munuaissyöpä, hoitosuositukset, kliininen hyöty, elossaoloaika, hoitolinjat

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Munuaissyövän taudinkuva	1
1.2 Riskiluokitukset elinajan ennustamisessa	2
1.3 ECOG-luokitus	2
1.4 Hoitosuositukset ja niiden muuttuminen tutkimusvuosina	3
1.5 Sisäänottokriteerit klinisiin lääketutkimuksiin	7
1.6 Tutkimuksen tavoitteet	7
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	9
2.1 Potilasaineisto	9
2.2 Kerätyt muuttujat	10
2.3 Menetelmät	11
3 TULOKSET	12
3.1 Aineiston kuvaus	12
3.2 Metastasoinnin toteamistapa	14
3.3 Lääkehoitojen valinta suhteessa hoitosuositukseen	15
3.4 Hoitolinjojen määrä	19
3.5 Lääkehoitojen kliininen hyöty	21
3.6 Elossaoloaika	23
3.6.1 Hoitosuosituksen mukaan hoitamisen vaikutus elossaoloaikaan	24
3.6.2 Kliiniseen lääketutkimukseen sopimisen vaikutus elossaoloaikaan	26
4 POHDINTA	29
LÄHTEET	35

1 JOHDANTO

Munuaissyöpä on maailmanlaajuisesti miesten seitsemänneksi ja naisten kymmenenneksi yleisin syöpä (1). Noin 400 000 henkilöä sairastuu siihen vuosittain (2). Suomessa munuaissyövän ilmaantuvuus vuosina 2010–2020 on vaihdellut välillä 2,7–3,0 %, mikä tarkoittaa 894–1048 todettua tautia vuosittain (3). Miehillä ilmaantuvuus on kääntynyt 2000-luvulla nousuun, kun taas naisilla ilmaantuvuus on pysynyt tasaisena jo 1990-luvulta alkaen. Kuolleisuus sen sijaan on laskenut molemmilla ryhmillä. (4) Munuaissyöpään sairastumisen riski alkaa kasvaa 50 ikävuoden jälkeen ja selvästi eniten tautia todetaan 60–80-vuotiailla (3). Tunnettuja riskitekijöitä munuaissyövälle ovat tupakointi, ylipaino ja kohonnut verenpaine (1).

1.1 Munuaissyövän taudinkuva

Aiemmin diagnoosiin johtivat munuaissyövän aiheuttamat oireet, kuten verivirtsaisuus, kylkikipu ja vatsalla palpoituva resistenssi. Nykyään kuitenkin yli puolet tapauksista löydetään kuvantamistutkimuksissa sattumalta. (1) Munuaissyövän selvästi yleisin histologinen alatyyppe on kirkassoluinen karsinoma. Kaikista kasvaimista noin 80 % on tätä tyyppiä. Lopuista 20 %:sta suurin osa on papillaarisia tai kromofobisia kasvaimia. Muut histologiset alatyypit ovat erittäin harvinaisia. (5)

Munuaissyöivistä 25–30 % on metastasoinut jo diagnoosihetkellä (6) ja 30–50 %:lle potilaista kehittyy metastaaseja jossain vaiheessa taudinkulkua (7). Tyypillisimmät metastasointipaikat ovat keuhkot, luusto, maksa, lisämunuaiset ja imusolmukkeet. Metastasointikohteiden todennäköisyys vaihtelee histologian mukaan. Kirkassoluinen kasvain lähettää etäpesäkkeitä kaksi kertaa todennäköisemmin keuhkoihin kuin kromofobinen kasvain. Maksametastaasien suhteen tilanne on sen sijaan päinvastainen. (5) Yli 50 %:lle potilaista kehittyy etäpesäkkeitä jossain vaiheessa taudinkulkua (8).

1.2 Riskiluokitukset elinajan ennustamisessa

Levinneen taudin elinajan ennustamiseen on kehitetty riskiluokituksia. Aiemmin sytokiiniaikakaudella käytössä on ollut Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) -riskiluokitus, jossa riskitekijöitä olivat lääkehoidon aloitus alle vuoden kuluttua diagnoosista, toimintakyky alle 80 % Karnofskyn asteikolla, alhainen hemoglobiinipitoisuus sekä korkea albuminikorjatun kalsiumin ja laktaattidehydrogenaasin pitoisuus. Mitä enemmän pisteitä kertyy, sitä korkeampi riski ja huonompi ennuste. MSKCC:n mukaan matalan riskin potilaiden (0 pistettä) mediaani elossaoloaika on 20 kuukautta, keskisuuren riskin potilailla (1–2 pistettä) 10 kuukautta ja korkean riskin potilailla (3–5 pistettä) 4 kuukautta. (9)

Nykyään tyrosiinikinaasin estäjille kehitettynä käytössä on International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) -riskiluokitus, jossa on kuusi tarkastelukohtaa eli se on siis hieman edeltäjänsä laajempi. IMDC:ssä riskitekijöitä ovat alle vuoden väli diagnoosin ja lääkehoidon aloituksen välillä, alentunut toimintakyky (alle 80 %) Karnofskyn asteikolla, matala hemoglobiiniarvo ja korkea albuminikorjattu kalsiumarvo aivan kuten MSKCC:ssä. Lisäksi riskitekijöiksi lasketaan verihiutaleiden ja neutrofiilien määrä yli viitealueen. Laktaattidehydrogenaasin pitoisuutta ei IMDC:ssä huomioida. Tyrosiinikinaasin estäjien aikakaudella IMDC:n mukaan matalan riskin potilaiden (0 pistettä) mediaani elossaoloaika on 43,2 kuukautta, keskisuuren riskin potilaiden (1–2 pistettä) 22,5 kuukautta ja korkean riskin potilaiden (3–6 pistettä) 7,8 kuukautta. (10)

1.3 ECOG-luokitus

ECOG-luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group) kuvaa potilaan yleistilaa ja toimintakykyä. Luokitus on luotu syöpähoitotutkimuksia varten, jotta pystytään mittaamaan yhtenäisellä tavalla syövän vaikutusta potilaan jokapäiväiseen elämään. Vastaavia luokituksia on useita ja ne ovat keskenään hyvin samankaltaisia. Seuraavaksi (taulukko 1) esitellään tarkemmin ECOG-luokituksen asteikkoa.

Taulukko 1 ECOG-luokitus (11)

ECOG-luokitus	Selite
0	Toimintakyky on vastaava kuin ennen sairastumista.
1	Kevyet askareet ja esimerkiksi toimistotyö onnistuvat
2	Huolehtii itsestään, mutta ei kykene esimerkiksi toimistotyöhön. On pystyasennossa yli 50 % valveillaoloajastaan.
3	Tarvitsee apua päivittäisissä toiminnoissa. On pystyasennossa alle 50 % valveillaoloajastaan.
4	Vuodepotilas, on täysin ulkoisen avun varassa
5	Kuollut

1.4 Hoitosuositukset ja niiden muuttuminen tutkimusvuosina

European Society for Medical Oncology (ESMO) julkaisee munuaissyövän hoitosuosituksen noin kahden vuoden välein. Ensimmäinen suomalainen kansallinen hoitosuositus on tehty vuonna 2019. Paikallisen munuaissyövän hoito on pysynyt samanlaisena vuosien 2010–2020 aikana; hoidon kulmakivi on leikkaus. Alle 7 cm kokoisille kasvaimille suositellaan resektiota eli osapoistoa ja tätä isommille nefrektomiaa eli koko munuaisen poistoa. Päätöksessä huomioidaan kasvaimen koon lisäksi potilaan mahdolliset munuaissairaudet, munuaisten lukumäärä sekä kasvaimen sijainti. läkkäiden monisairaiden potilaiden kohdalla pelkkä seurantakin voi olla riittävää; suosituksissa se on mainittu vuodesta 2012 lähtien. Radiofrekvenssihoito ja kryoablaatio ovat myös olleet suosituksissa pienten kortikaalisten kasvainten hoitomuotona vuodesta 2012 alkaen. (1,12–14)

Levinneen munuaissyövän hoitoon on tullut paljon uusia lääkkeitä vuosien 2010–2020 aikana. Sytokiinien käyttö on painottunut aikaan ennen vuotta 2010 ja nykyään niitä ei juurikaan käytetä. Vuoden 2019 hoitosuosituksessa sytokiinit mainitaan enää matalan riskin potilaiden ensilinjan hoidossa seitsemäntenä ja viimeisenä vaihtoehtona (1). Sytokiinien tilalle on tullut useita erilaisia lääkkeitä kuten mTOR-estäjiä ja immuno-onkologisia (IO) hoitoja sekä endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistuvia lääkkeitä, joihin lukeutuvat myös tyrosiinikinaasin estäjät (TKI). TKI-lääkkeiden vaikutus perustuu

uudisverisuonituksen muodostumisen estoon, jolloin syövän kasvu vaikeutuu. Niiden tyypillisimmät haittavaikutukset ovat väsymys, hypertensio, käsi-jalkaoireyhtymä ja ripuli. mTOR-estäjät ovat proteiinikinaasin estäjiä ja vaikuttavat solunsisäiseen signalointiin. Lisäksi ne estävät angiogeneesiä, mutta vaikutus on TKI-lääkkeitä vähäisempi. (8) mTOR-estäjien yleisimpinä haittavaikutuksina esiintyy muun muassa anemiaa, trombosytopeniaa, yskää ja hengenahdistusta (15). Immuno-onkologiset (IO) hoidot ovat uusimpia syöpälääkkeitä, joiden tarkoituksena on vahvistaa potilaan elimistön puolustusmekanismeja tuhoamaan syöpäsoluja. IO-hoidon yleisimmät haitat ovat kutina, ihottuma ja ripuli, mutta ne voivat lisäksi tehdä autoimmuunireaktioita missä tahansa elimessä kuten maksassa, suolistossa tai keuhkoissa. (8)

Taulukko 2 Lääkkeet jaoteltuna vaikutusmekanismin mukaan

Sytokiinit	VEGF:n kohdistuvat lääkkeet	mTOR-estäjät	IO-hoidot ³
Interleukiini	Sunitinibi ¹	Temsirolimuusi	Nivolumabi
Interferoni	Patsopanibi ¹	Everolimuusi	Ipililumabi
	Sorafenibi ¹		Pembrolitsumabi
	Kabotsantinibi ¹		
	Aksitinibi ¹		
	Tivotsanibi ¹		
	Lenvatinibi ¹		
	Bevasitsumabi ²		

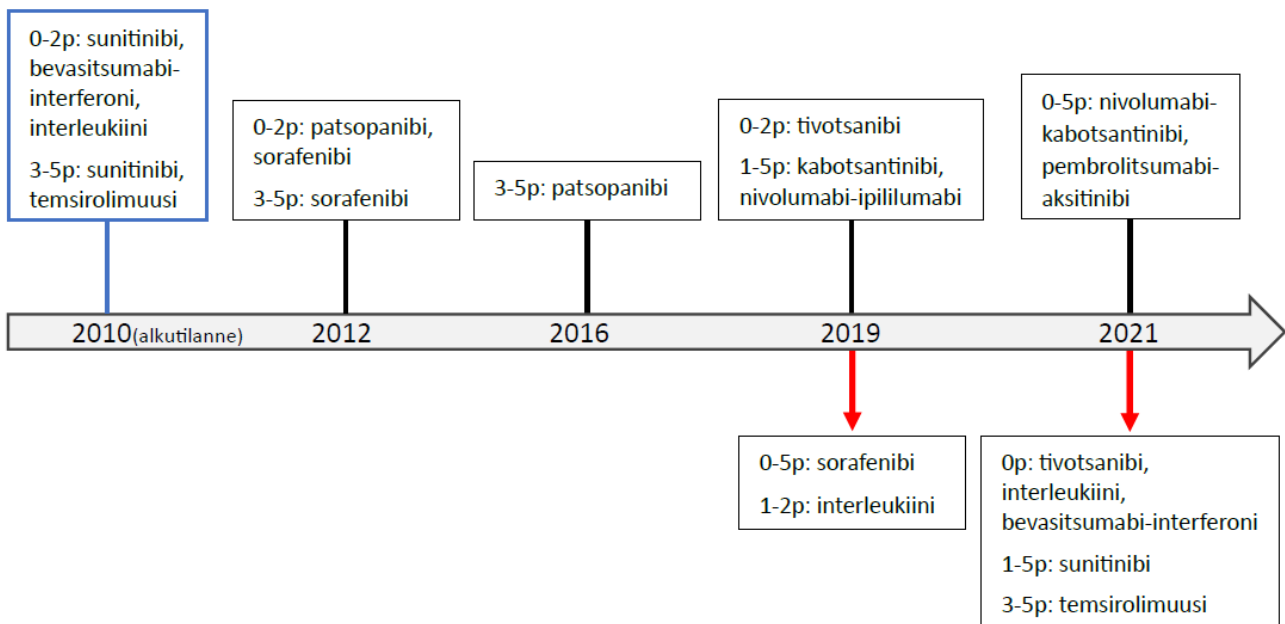
¹ TKI-lääke

² VEGF-estäjä, monoklonaalinen vasta-aine

³ Kattaa vain vuosina tutkimusvuosina käytetyt lääkkeet

Lääkehoidon valinnassa MSKCC-/IMDC-riskiluokitus on merkittävässä asemassa. Vuoden 2010 hoitosuosituksessa ensilinjan hoidoksi kirkassoluiseen munuaissyöpään matalan ja keskisuuren riskin (0–2 pistettä) potilaille suositeltiin sunitinibia, bevasitsumabi-interferonia tai interleukiinia. Hoitosuosituksessa mainitaan myös patsopanibi, mutta tuolloin se oli käytössä vain Yhdysvalloissa. (12) Vuonna 2019 suositukseen lisätyn tivotsanibin käyttö

on ollut Suomessa erittäin vähäistä sen ollessa vain peruskorvattava (1). Ensilinjan hoito kirkassoluiseen munuaissyöpään korkean riskin potilaille oli vuonna 2010 temsirolimuusi tai sunitinibi (12). Vuoden 2021 hoitosuosituksessa painotus on siirtynyt TKI-lääkkeistä IO-hoitoihin ja näiden yhdistelmiin. Matalan riskin potilaille suositellaan edelleen sunitinibia tai patsopanibia, mutta lisäksi uusina lääkevaihtoehtoina ovat nivolumabi-kabotsantinibi sekä pembrolitsumabi-aksitinibi. Keskisuuren ja korkean riskin potilaille on suositeltu vuodesta 2021 alkaen kabotsantinibia, nivolumabia yhdistettynä joko ipililumabiin tai kabotsantinibiin tai pembrolitsumabi-aksitinibia. (16) Hoitosuositusten muuttumista kirkassoluisen munuaissyövän ensilinjan hoidon osalta esitetään tarkemmin kuvassa 1. Jaottelu perustuu MSKCC-/IMDC-riskiluokitusten pisteisiin kuten hoitosuosituksinkin.

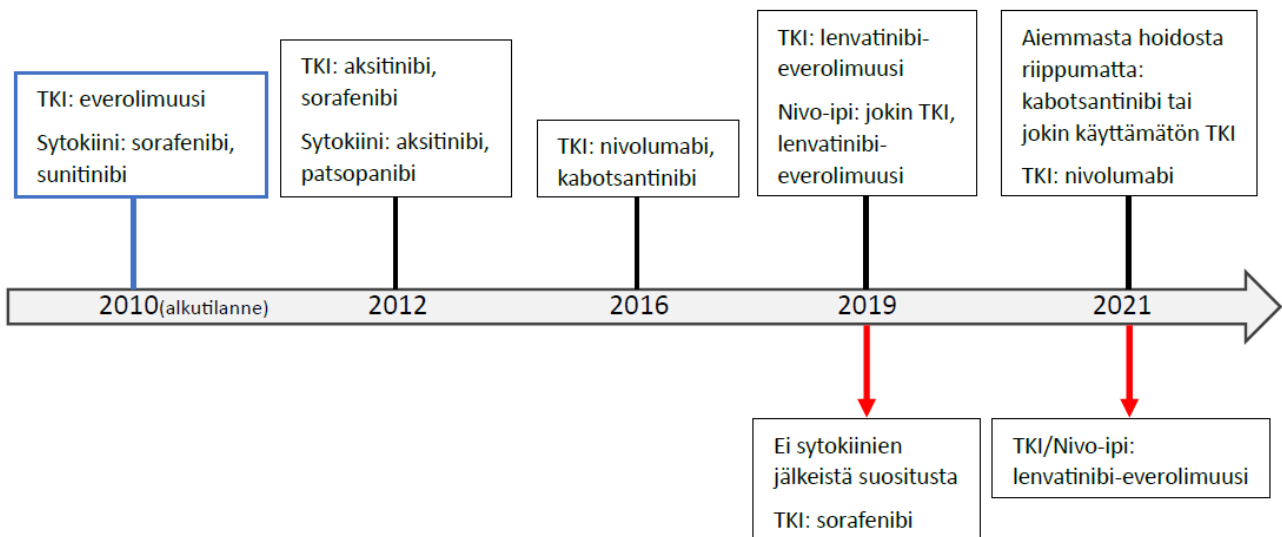


Kuva 1 Kirkassoluisen munuaissyövän ensilinjan hoitosuositusten muuttuminen vuosien 2010–2021 välillä. Aikajan yläpuoli kuvaa suosituksiin lisättyjä lääkkeitä ja alapuoli suosituksista poistuneita lääkkeitä. Jaottelu perustuu IMDC- ja MSKCC-riskiluokituksiin.

Muiden kuin kirkassoluisen histologian syöpien hoitovaihtoehtoina ensilinjassa olivat vuosina 2010–2014 temsirolimuusi, sunitinibi ja sorafenibi (12,13,17) Vuonna 2016 suositukseen lisättiin patsopanibi ja everolimuusi (14) Vuoden 2019 hoitosuosituksessa ensi kertaa papillaariselle, kromofobiselle, sarkomatoidille ja medullaariselle histologialle on annettu jokaiselle omat suositukset. Sunitinibia ja patsopanibia on suositeltu kaikille histologioille. Lisäksi everolimuusia suositeltiin papillaariselle ja kromofobiselle histologialle, kabotsantinibia papillaariselle, nivolumabin ja ipililumabin yhdistelmää

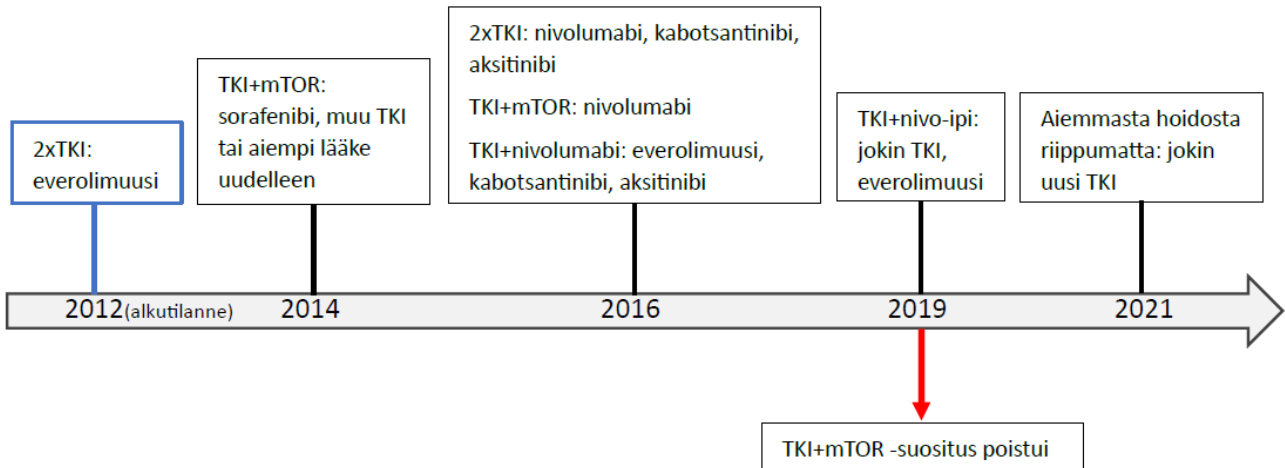
sarkomatoidille sekä sisplatiinipitoista hoitoa medullaariselle histologialle. (1) Vuonna 2021 papillaarisen histologian hoitosuosituksessa mainitaan sunitinibi, kabotsantinibi, savolitiniibi sekä pembrolitsumabi (16)

Toisen linjan hoitosuositus kirkassoluiseen munuaissyöpään riippuu aiemmin annetusta hoidosta. Vuoden 2010 hoitosuosituksessa sytokiinien jälkeen suositellaan sorafenibia tai sunitinibia. Myös patsopanibi mainitaan suosituksessa, mutta sen kerrotaan olleen käytössä vain Yhdysvalloissa. TKI-lääkkeen jälkeen hoidoksi suositellaan everolimuuksia. (12) Sytokiinin jälkeiset lääkehoitosuositukset jäivät pois vuonna 2019, sillä niiden käyttö munuaissyövän hoidossa loppui lähes kokonaan. Hoitosuositusten muuttumista toisen hoitolinjan osalta esitetään tarkemmin kuvassa 2.



Kuva 2 Kirkassoluisen munuaissyövän hoitosuositusten muuttuminen toisen hoitolinjan osalta vuosien 2010–2021 välillä. Aikajanan yläpuoli kuvaa suosituksiin lisättyjä lääkkeitä ja alapuoli suosituksista poistuneita lääkkeitä. Jaottelu on tehty sen mukaan, mitä hoitoa potilas on saanut ensilinjassa. Nivo-ipi = nivolumabi-ipiilumabi

Ensimmäinen hoitosuositus kolmannen linjan hoidosta kirkassoluiseen munuaissyöpään annettiin vuonna 2012. Tuolloin suosituksena oli antaa kahden TKI-lääkkeen jälkeen everolimuuksia. (13) Hoitosuositusten muuttuminen kolmannen hoitolinjan osalta esitetään kuvassa 3. Vuoden 2021 hoitosuositus suosittelee aiemmista lääkehoidoista riippumatta käyttämään sellaista TKI-lääkettä, joka ei ole aiemmin ollut käytössä (16)



Kuva 3 Kirkassoluisen munuaissyövän hoitosuosittelujen muuttuminen kolmannen hoitolinjan osalta vuosien 2012–2021 välillä. Aikajanan yläpuoli kuvaa suosituksiin lisättyjä lääkkeitä ja alapuoli suosituksista poistuneita lääkkeitä. Jaottelu on tehty sen mukaan, mitä hoitoa potilas on saanut ensimmäisessä ja toisessa hoitolinjassa.

1.5 Sisäänottokriteerit kliinisiin lääketutkimuksiin

Tyypillisiin syöpälääketutkimusten sisäänottokriteereihin kuuluvat vähintään 18 vuoden ikä, kirkassoluisen levinneen munuaissyövän diagnoosi, riittävän hyvä yleistila sekä riittävät elintoiminnot. Yleistilan mittarina käytetään yleisesti Karnofskyn asteikkoa. Vaatimuksena on yleistila parempi kuin 70 %, mikä tarkoittaa, että henkilö kykenee huolehtimaan itsestään, mutta ei kykene tekemään työtä tai muita aiemmin itselleen normaaleja aktiviteetteja. Elintoimintojen mittareina käytetään laboratoriotestejä kuten hemoglobiinia ($Hb > 100 \text{ g/l}$), glomerulusten suodatusnopeutta ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) sekä bilirubiinia ($Bil < 30 \text{ }\mu\text{mol/l}$). Tyypillisiä poissulkukriteereitä ovat muun muassa merkittävät perussairaudet kuten autoimmuunitaudit, vakavat sydän- ja verisuonisairaudet sekä epätasapainossa oleva verenpaineauti. (18,19) Usein poissulkukriteerinä pidetään myös aivometastaaseja, mutta osaan tutkimuksista voi osallistua, mikäli aivometastaasit on hoidettu ja vakaassa tilassa (19).

1.6 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää metastaattiseen munuaissyöpään Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) vuosina 2010–2020 hoitoa saaneiden osalta hoitolinjoihin, lääkehoitovalintoihin ja elossaoloon liittyviä asioita. Tutkimuksessa

selvitetään, kuinka monta hoitolinjaa potilaille on asetettu ja onko määrä linjassa olemassa olevan tieteellisen näytön kanssa sekä onko potilaiden saamat lääkehoidot olleet kulloinkin voimassa olleen hoitosuosituksen mukaisia. Lisäksi tutkitaan potilaiden elossaoloaikaa suhteessa siihen, oliko potilasta hoidettu hoitosuosituksen mukaan ja siihen, olisiko potilas täyttänyt kliinisten lääketutkimusten sisäänottokriteereitä. Tutkimuksessa tutkitaan myös, oliko annetuista hoidoista hyötyä niille potilaille, jotka eivät täyttäneet kliinisten lääketutkimusten inklusiokriteereitä. Lisäksi paneudutaan riskiluokituksen käyttöön ja hoitojen muuttumiseen ajan saatossa.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Potilasaineisto

Tutkimuksen aineisto koostui Tays:ssa vuosina 2010–2020 metastoittaiseen munuaissyöpään hoitoa saaneista pirkanmaalaisista potilaista. Tämän tutkimuksen aineisto on osa isompaa tutkimusta, joka tehdään yhteistyössä Suomen syöpäkeskuksen syövän hoidon vaikuttavuus -työryhmän ja useiden muiden Suomen yliopisto- ja keskussairaaloitten kanssa. Tämä tutkimus on lääketieteen syventävien opintojen oppinnäytetyö ja erillinen koko Suomen laajuisesta tutkimuksesta.

Sairauskertomuksista haettiin syöpätautiin vastuualueella hoidetut potilaat, joilla oli diagnoosikoodi C64. Alkuperäiseksi tutkimusjoukoksi saatiin 662 potilasta. Näiden potilaiden sairauskertomustiedot käytiin läpi tammikuun 2022 ja tammikuun 2023 välisenä aikana. Tutkimukseen otettiin sisään sellaiset potilaat, joiden metastaasivaiheen ensimmäinen lääkehoito oli annettu 1.1.2010–31.12.2020 välillä ja joiden hoito oli tapahtunut pääosin Tays:ssa. Muiden sairaanhoitopiirien potilaat suljettiin pois puutteellisten tietojen takia. Metastaasioperaatio, sädehoito tai primäärikasvaimen operaatio oli saatettu tehdä jo ennen vuotta 2010. Tutkimukseen otettiin sisään myös sellaiset potilaat, joiden metastaasivaiheen ainoat hoitomuodot olivat metastaasioperaatio ja sädehoito, mikäli hoito annettiin ensimmäisen kerran 1.1.2010–31.12.2020 välillä. Lisäksi mukaan otettiin potilaat, joiden metastasointi oli todettu 1.1.2010–31.12.2020 välillä, jos he eivät saaneet metastaaseihin hoitoja lainkaan. Nämä inklusiokriteerit täyttäneitä potilaita oli Tays:n aineistossa yhteensä 359. Poissuljetuista 303 potilaasta 40 oli saanut metastaasivaiheen lääkehoitoa jo ennen vuotta 2010, 88 potilasta oli muiden sairaanhoitopiirien potilaita ja saaneet vain sädehoidon Tays:ssa, 169 potilaalla ei ollut metastasoinutta munuaissyöpää ja 6 potilaan metastaasivaiheen hoito alkoi vuoden 2020 jälkeen.

2.2 Kerätyt muuttujat

Potilaista kerättiin seuraavat tiedot:

- Syntymäaika
- Primääridiagnoosin päivämäärä, primäärikasvaimen histologia, TNM-luokitus, primäärikasvaimen operaation laajuus (nefrektomia vai resektio) sekä operaation päivämäärä
- Metastasoinnin toteamispäivämäärä, metastaasien sijainnit alkutilanteessa
- Todettiin metastaasit rutiinikuvantamisissa vai oireiden vuoksi
 - Oireiden kesto, mikäli metastasointi todettu oireiden vuoksi
- Ensimmäisen onkologin vastaanoton päivämäärä, ECOG/Z/WHO-luokitus, IMDC/MSKCC-riskipisteet, jos nämä saatavilla
- Lääkehoitolinjojen yhteislukumäärä per potilas
- Menehtyneiltä kuolinpäivä ja kuolinsyy
- Elossa olevilta syövän viimeinen seurantastatus ja seurantapäivä

Lisäksi hoitolinjojen osalta kerättiin seuraavat tiedot:

- Mikä hoito (lääkehoito, metastaasioperaatio, palliatiivinen linjaus)
 - Mihin metastaasioperaatio kohdistui
 - Mikä lääkehoito aloitettiin
- Oliko valittu lääkehoito hoitosuosituksen mukainen (1., 2. ja 3. hoitolinjoissa, kuten kyseisen ajankohdan hoitosuosituksissa on mainittu)
- Hoidon alku- ja loppupäivämäärä
- Mahdollisen ohessa annetun sädehoidon aloituspäivämäärä, kohde, fraktiokoko ja sädetyskertojen lukumäärä
- Lääkehoidon paras vaste ja lopettamissyys
- Olisiko potilas sopinut tutkimukseen (vain 1., 2. ja 3. hoitolinjan kohdalla)

2.3 Menetelmät

Potilaiden tiedot tallennettiin Redcap-ohjelmaan, josta data tuotiin Excel-muotoon. Aineistoa käsiteltiin sekä Excelissä että SPSS Statistics -ohjelmistossa. Elossaoloa tarkasteltiin Kaplan-Meierin menetelmällä ja Log-Rank testillä. Lääkehoitojen kokonaismäärän muuttumista potilaan yleistilan (ECOG-luokitus) mukaan analysoitiin Kruskal-Wallis testillä. Metastaasien toteamistavan vertailussa käytettiin ristiintaulukointia. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa alle 0,05.

3 TULOKSET

3.1 Aineiston kuvaus

Taulukossa 3 esitetään tutkimusjoukkoon liittyvät perustiedot. Kaikissa kohdissa ilmoitetaan, kuinka monen potilaan kohdalla kyseinen tieto oli saatavilla. Prosenttiosuudet on laskettu pääasiassa koko tutkimusjoukosta ja kohdat, joissa laskentatapa on ollut eri, on merkitty taulukkoon tähdellä.

Primaaridiagnoosin päivämääräksi otettiin PAD-vastauksen päivämäärä, mikäli se oli käytettävissä nefrektomian, resektion tai biopsian jäljiltä. Jos potilaalle ei ollut tehty mitään edellä mainituista toimenpiteistä, primaaridiagnoosin päivämäärä oli sen kuvantamistutkimuksen päivämäärä, jossa vahva munuaissyöpäepäily heräsi. Ennen vuotta 2000 todetuissa tapauksissa primaaridiagnoosin päivämääräksi otettiin heinäkuun ensimmäinen päivä toteamisvuonna, mikäli tarkempaa tietoa ei ollut saatavilla. Tästä huolimatta primaaridiagnoosin päivämäärää ei saatu kerättyä kaikkien potilaiden kohdalla (n=34). Metastasoinnin toteamisen ajankohta sen sijaan oli tiedossa kaikilta potilailta, joten kyseiselle ajankohdalle saatiin laskettua koko tutkimusjoukon kattavat ikään liittyvät arvot. Tutkimusjoukon ikämediaani oli 70 vuotta ja iän keskiarvo 69 vuotta metastasoinnin toteamisen aikaan.

Histologia jäi määrittelemättömäksi potilailla, joiden yleistila ei sallinut nefrektomian, resektion tai biopsian tekemistä tai, joille kyseinen toimenpide oli tehty niin kauan sitten, että histologiatietoa ei ollut saatavilla. TNM-luokituksessa käytettiin PAD-lehden tietoja, mikäli ne olivat käytettävissä. Muussa tapauksessa TNM-luokitus määriteltiin itse alkutilanteen kuvantamistutkimuksen lausunnon perusteella.

Taulukko 3 Potilaiden (n=359) ikämediaani sekä syöpädiagnoosiin ja metastasointiin liittyvät perustiedot

	Tieto saatavilla n (%)	Mediaani	Vaihteluväli
Ikä (v)			
diagnosoitaessa	325 (90,5)	69	28–94
metastasoinnin toteamisen aikaan	359 (100)	70	28–96
	Tieto saatavilla n (%)	n	%
Histologia	350 (97,5)		
kirkassoluinen		279	77,7
papillaarinen		8	2,2
kromofobinen		3	0,8
määrittelemätön		53	14,8
muu histologia		7	1,9
T	334 (93,0)		
1a		16	4,5
1b		31	8,6
2a		17	4,7
2b		21	5,8
3a		198	55,2
3b		25	7,0
3c		5	1,4
4		21	5,8
N	320 (89,1)		
0		245	68,2
1		75	20,9
M	359 (100)		
0		156	43,5
1		203	56,5
Primääritoimenpide	359 (100)		
nefrektomia		249	69,4
resektio		8	2,2
muu toimenpide		3	0,8
ei toimenpidettä		99	27,6
Metastaasien sijainti metastasoinnin toteamistapavaiheessa *	359 (100)		
keuhkot		222	61,8
luusto		94	26,2
maksa		61	17,0
aivot		20	5,6
haima		24	6,7
kilpirauhanen		3	0,8
iho		5	1,4
lisämunuainen		59	16,4
toinen munuainen		18	5,0
mediastinum/hiluksen imusolmukkeet		28	7,8
muu sijainti		111	30,9
Metastasoinnin toteamistapa, kun primäärästi M0 **	156 (100)		
oireeton kuvantamislöydös		107	68,6
metastaasioireet		49	31,4
Metastasoinnin toteamistapa, kun primäärästi M1 **	203 (100)		
oireeton kuvantamislöydös		109	53,7
metastaasioireet		94	46,3
Oireiden kesto ***	136 (95,1 %)		
hakeutunut hoitoon heti		7	4,9
1–7 vuorokautta		10	7,0
2–4 viikkoa		28	19,6
1–2 kuukautta		42	29,4
3–6 kuukautta		30	21,0
6–12 kuukautta		15	10,5
yli vuosi		4	2,8

* Prosentuaalinen osuus laskettu jokaiselle sijainnille erillisinä

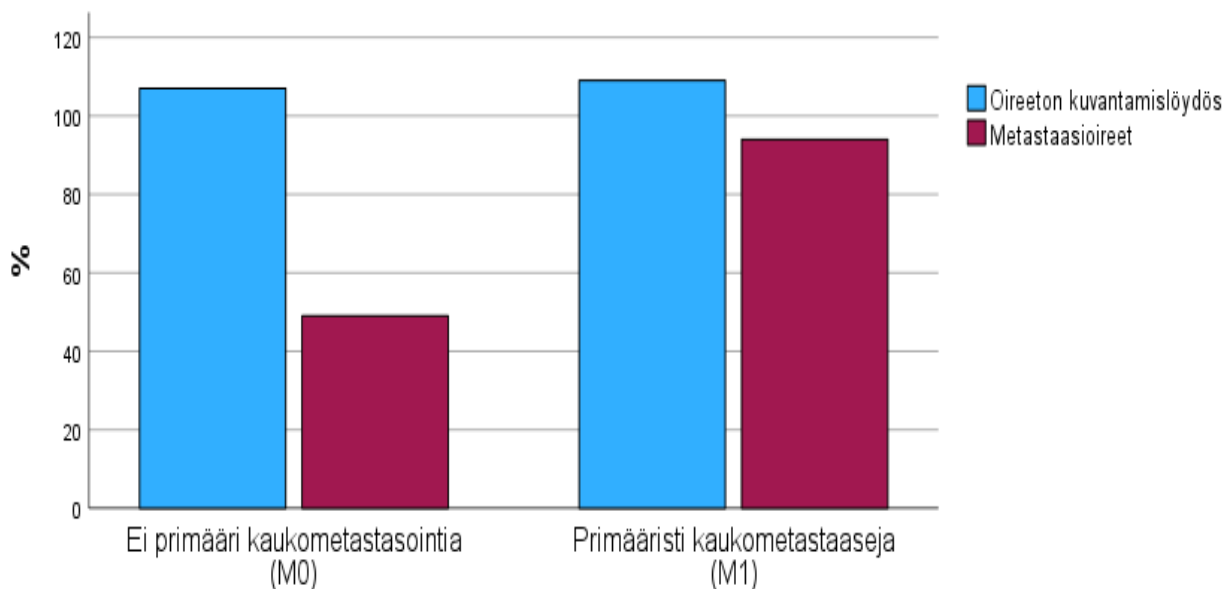
** Prosentuaaliset osuudet laskettu ryhmän sisällä

*** Prosentuaalinen osuus niistä, joiden metastasointi todettiin oireiden perusteella

Histologioille, TNM-luokitukselle ja primääritoimenpiteille prosentuaaliset osuudet laskettu koko tutkimusjoukosta

3.2 Metastasoinnin toteamistapa

Paikallisen munuaissyövän toteamisen jälkeen tehdään rutiinikuvantamisia, jotta mahdolliset metastaasit todettaisiin ajoissa. Aineiston potilaista 60,2 %:lla metastaasit eivät aiheuttaneet oireita todettaessa ja 39,8 %:lla metastaasit löytyivät oireiden vuoksi. Taulukosta 3 nähdään, että primääristi tautivapaiksi leikatuista M0-potilaista 68,6 %:lta löydettiin etäpesäkkeet rutiinikuvantamisten ansiosta ja vain kolmasosalle (31,4 %) ehti aiheutua oireita. Potilailta, joiden sairaus todettiin primääristi levinneenä (M1), löytyi lähes yhtä paljon metastaaseja sattumalöydöksenä kuvantamisella (n=109) kuin oireidenkin taustalta (n=94). Oireettomien kuvantamislöydösten ja oireiden vuoksi löydettyjen metastaasien välillä on tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien M0 ja M1 välillä (p-arvo 0,004).



Kuva 4 Metastaasien toteamistapa suhteessa M-luokkaan

Tässä tutkimuksessa potilailta kerättiin tieto kaikkien metastaasien sijainnista niiden toteamisvaiheessa. Vaihtoehtoina olivat metastasoitua keuhkoihin, maksaan, luustoon, aivostoon, haimaan, lisämunuaiseen, toiseen munuaiseen tai kilpirauhaseen. Lisäksi kohtaan muu metastasoitupaikka kirjattiin kaikki edellä mainittujen lisäksi ilmi tulleet

metastaasit. Taulukkoon 4 on koottu tieto metastaasipaikkojen lukumäärästä eri potilasryhmillä niin, että muu metastasointipaikka lasketaan yhdeksi sijainniksi.

Taulukko 4 Metastaasipaikkojen kokonaismäärä suhteessa metastasoinnin toteamistapaan ja siihen, oliko kyseessä primäärimetastasointi vai ei

Metastaasipaikkojen lukumäärä	Oireeton kuvantamislöydös		Metastaasioireet	
	M0 n (%) *	M1 n (%) *	M0 n (%) *	M1 n (%) *
1	80 (74,8)	50 (45,9)	29 (59,2)	41 (43,6)
2	17 (15,9)	40 (36,7)	8 (16,3)	20 (21,3)
3	9 (8,4)	15 (13,8)	9 (18,4)	18 (19,1)
4	1 (0,9)	4 (3,7)	2 (4,1)	11 (11,7)
5	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (3,2)
6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)

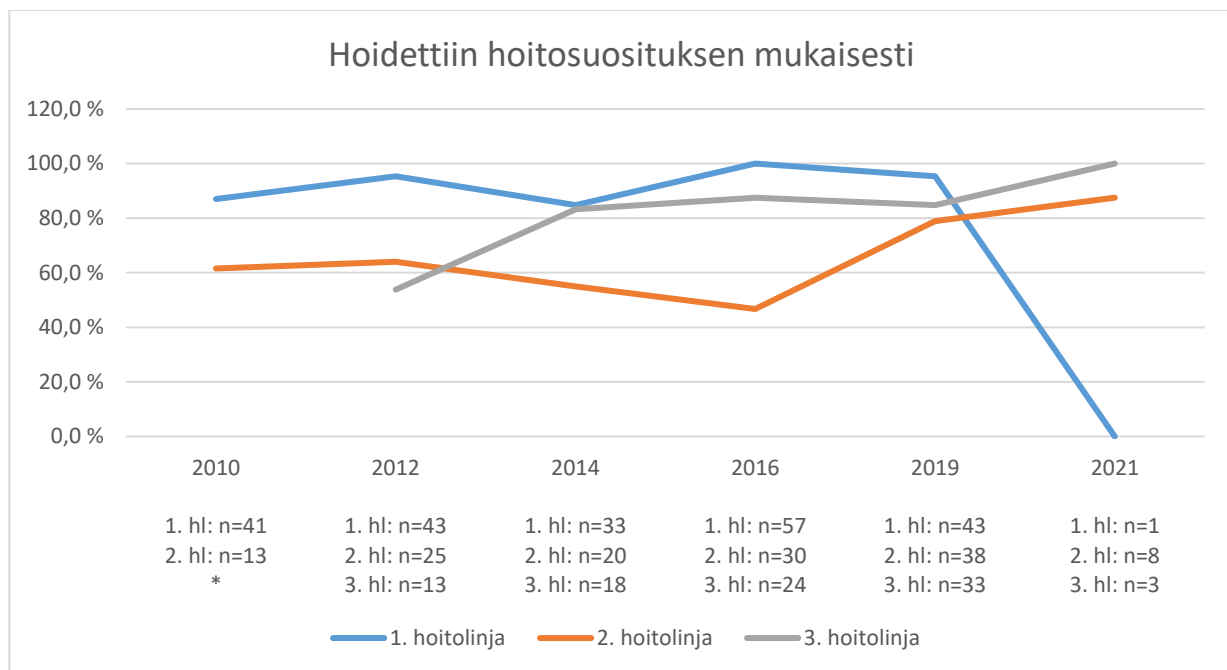
* Prosentuaaliset osuudet laskettu ryhmän sisältä

3.3 Lääkehoitojen valinta suhteessa hoitosuositukseen

Tutkimuksessa laskettiin ensimmäisen lääkehoidon olevan ensilinjan hoitoa, vaikka potilas olisi saanut aiemmin sädehoitoa tai hänelle olisi tehty metastaasioperaatioita. Sama logiikka koski myöhempiä lääkehoitoja, vaikka sädehoitoa olisi annettu tai metastaasioperaatioita tehty lääkehoitojen välissä.

Ensilinjan lääkehoitoa sai 225 (62,7 %) aineiston potilasta. Näistä 90,2 % oli kyseisen ajankohdan hoitosuosituksen mukaisia lääkehoitoja. Toisen linjan lääkehoitoa sai 146 (40,7 %) aineiston potilasta. Näistä 58,9 % oli kyseisen ajankohdan hoitosuosituksen mukaisia lääkehoitoja. Kolmannen linjan lääkehoitoa sai 97 (27 %) aineiston potilasta. Näistä 76,3 % oli aikakauden hoitosuosituksen mukaisia lääkehoitoja. Kuva 5 esittää hoitosuosituksen mukaisesti hoidettujen potilaiden prosentuaalista osuutta kussakin hoitolinjassa. Lisäksi taulukossa 5 kuvataan tummennetulla tekstillä sellaiset lääkevalinnat, jotka eivät olleet kyseisen hoitosuosituksen mukaisia.

Jokaisen hoitosuosituksen aikana ensilinjan hoito on ollut hoitosuosituksen mukaista yli 84,8 %:lla (vaihteluväli 84,8–100 %) potilaista lukuun ottamatta aikaa 1/2021 jälkeen, jolloin vain yksi potilas sai ensilinjan hoitoa ja se ei ollut hoitosuosituksen mukaista (kuva 5). Ensilinjan hoitoa tarkasteltaessa ero aikakausien välillä on tilastollisesti merkitsevä (p-arvo 0,025). Tilastollisesta analyysistä jätettiin pois hoitosuositusaikakausi 2021, koska silloin vain yksi potilas sai hoitoa. Toisen hoitolinjan kohdalla hoitosuositus toteutui jokaisena hoitosuositusaikakautena vähintään 46,7 %:sti (vaihteluväli 46,7–87,5 %) eli selvästi ensilinjaa huonommin. Ero ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä aikakausien välillä (p-arvo 0,66). Kolmannen hoitolinjan kohdalla hoitosuositus toteutui vuoden 2012 hoitosuosituksen aikaan 53,8 %:sti ja muina aikoina 83,3–100 %:sti. Ero aikakausien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevä (p-arvo 0,86).



Kuva 5 Hoitosuosituksen mukaan hoidettujen potilaiden prosentuaalinen osuus kunakin hoitosuositusaikakautena
 * Vuoden 2010 hoitosuosituksessa ei ollut suositusta 3. hoitolinjalle
 hl = hoitolinja

Taulukossa 5 esitellään tutkimusvuosina Tays:ssa annetut lääkehoidot jaoteltuna hoitolinjojen ja hoitosuositusten aikakausien mukaan. Lääkevalinnat, jotka eivät olleet sen ajan hoitosuosituksen mukaisia, on merkitty tummennetulla tekstillä taulukkoon. Aineistoa kerätessä kysymykseen ”hoidettiinko potilasta sen ajan hoitosuosituksen mukaan?” ei vastattu, mikäli kyseessä oli tutkimushoito. Kysymykseen ei vastattu myöskään muiden

kuin kirkassoluisten histologioiden kohdalla, mikäli niille ei ollut annettu hoitosuositusta. Lisäksi osaa potilaista (n=3) hoidettiin kolmannessa hoitolinjassa jo ennen ensimmäistä kolmannen hoitolinjan hoitosuositusta eli ennen vuotta 2012. Taulukosta 5 puuttuu siis tutkimushoitoja (1. linjassa n=7, 2. linjassa n=9 ja 3. linjassa n=3) sekä toisen hoitolinjan lääke sellaisten potilaiden (n=3) kohdalla, joilla oli muu kuin kirkassoluinen histologia ja suositus oli käytettävissä vain kirkassoluiselle histologialle.

Taulukko 5 Eri hoitosuosistusten aikakausien mukaiset lääkevalinnat. Tummennetulla tekstillä lääkevalinnat, jotka eivät olleet sen ajan hoitosuosituksen mukaisia ko. hoitolinjassa.

Lääkevalinnat eri hoitosuositusaikakausina		1. hoitolinja		2. hoitolinja		3. hoitolinja	
		N	%	N	%	N	%
ESMO 2010	Sunitinibi	35	85,4	-	-	-	-
	Patsopanibi	5	12,2	2	15,4	-	-
	Kabotsantinibi	-	-	-	-	-	-
	Sorafenibi	-	-	2	15,4	-	-
	Everolimuusi	-	-	8	61,5	-	-
	Temsirolimuusi	1	2,4	-	-	-	-
	Interferoni	-	-	1	7,7	-	-
ESMO 2012	Sunitinibi	27	62,8	1	4	1	7,7
	Patsopanibi	16	37,2	9	36	3	23,1
	Sorafenibi	-	-	6	24	2	15,4
	Everolimuusi	-	-	9	36	7	53,8
ESMO 2014	Sunitinibi	15	40,5	5	25	1	5,6
	Patsopanibi	17	45,9	4	20	1	5,6
	Sorafenibi	-	-	6	30	7	38,9
	Everolimuusi	1	2,7	5	25	9	50
ESMO 2016	Sunitinibi	15	26,3	7	23,3	2	8,3
	Patsopanibi	42	73,7	8	26,7	3	12,5
	Kabotsantinibi	-	-	-	-	1	4,2
	Sorafenibi	-	-	4	13,3	-	-
	Aksitinibi	-	-	1	3,3	1	4,2
	Everolimuusi	-	-	4	13,3	5	20,8
	Nivolumabi	-	-	5	16,7	12	50
	Gemsitabiini-Sunitinibi	-	-	1	3,3	-	-
ESMO 2019	Sunitinibi	6	13	7	18,4	5	15,2
	Patsopanibi	18	39,1	3	7,9	-	-
	Kabotsantinibi	17	37	21	55,3	6	18,2
	Aksitinibi	-	-	4	10,5	6	18,2
	Nivolumabi	-	-	3	7,9	16	48,5
	Nivolumabi-Ipililumabi	2	4,3	-	-	-	-
ESMO 2021	Sunitinibi	1	100	2	25	1	33,3
	Patsopanibi	-	-	1	12,5	-	-
	Kabotsantinibi	-	-	2	25	1	33,3
	Aksitinibi	-	-	-	-	1	33,3
	Nivolumabi	-	-	3	37,5	-	-

* ESMO 2010-hoitosuosituksessa ei ole suositusta 3. hoitolinjalle

Taulukosta 5 nähdään, että tutkimusvuosien alussa eli vuosien 2010 ja 2012 hoitosuosistusten ollessa voimassa oli sunitinibi selvästi suosituin ensilinjan hoito. Vuoden 2014 hoitosuosituksen aikaan sunitinibi ja patsopanibi olivat lähes yhtä suosittuja, mutta vuoden 2016 hoitosuosituksen aikaan patsopanibista tuli selkeästi sunitinibia suositumpi ensilinjassa. Sunitinibi ja patsopanibi olivatkin tutkimusaineistossa lähes ainoat käytössä

olleet ensilinjan lääkkeitä vuoteen 2019 asti, jolloin myös kabotsantinibi nousi hoitosuosituksiin, sitä alettiin käyttää ja se nousi patsopanibin kanssa eniten käytetyksi lääkkeeksi. Hoitosuosituksissa ensilinjan hoitoina mainittuja bevasitsumabi-interferonia, interleukiinia, sorafenibia ja tivotsanibia ei käytetty lainkaan ensilinjan hoitona tutkimusaineistossa. Lisäksi sekä temsirolimuusia että everolimuusia annettiin vain yhdelle potilaalle. Näistä everolimuusi annettiin kirkassoluisen histologian potilaalle, vaikka sitä ei hoitosuosituksissa suositella.

Toisen linjan lääkehoitoja määrättiin potilaille huomattavasti ensilinjaa vähemmän. Ensilinjan lääkitystä saaneista 64,9 % sai toisen linjan lääkityksen, joten erot lääkkeiden välillä ovat selvästi pienempiä. Taulukosta 5 nähdään myös, että vuonna 2019 kabotsantinibi nousi myös toisen linjan hoidoissa eniten käytetyksi, vaikka ei aiemmin ollut käytössä lainkaan. Kabotsantinibista tuli peruskorvattava lääke vuoden 2018 alkupuolella, mikä on luultavasti aiheuttanut lääkkeen lisääntyneen käytön tuolloin (20). Ennen vuotta 2019 eniten käytettyjä toisen linjan lääkkeitä olivat everolimuusi, patsopanibi ja sunitinibi.

Ensimmäisessä kolmannen hoitolinjan hoitosuosituksessa vuonna 2012 suositellaan vain everolimuusia, mutta tutkimusaineistossa oli käytetty myös sunitinibia, patsopanibia ja sorafenibia. Everolimuusi oli kuitenkin silloin ja vuoden 2014 hoitosuosituksenkin aikaan suosituin kolmannen linjan lääke. Vuodesta 2016 alkaen eniten käytetyksi kolmannen linjan lääkkeeksi nousi aiemmin käyttämätön nivolumabi.

3.4 Hoitolinjojen määrä

Tutkimuksen potilaiden saamien lääkehoitolinjojen lukumäärä vaihteli nollan ja seitsemän hoitolinjan välillä taulukossa 6 esitetyllä tavalla (mediaani 1). Aineiston potilaista 134 (37,3 %) ei saanut lainkaan lääkehoitoa. Heistä 95:lle (70,9 %) asetettiin jo primäärästi palliatiivinen linjaus. Ainoana hoitonaan palliatiivista sädehoitoa sai heistä 43 potilasta, joista 38 sai sädehoitoa yhden hoitajakson ja viisi potilasta sai sädehoitoa kaksi hoitajaksoa. Loput 52 alkuvaiheen palliatiivista potilasta eivät saaneet mitään onkologista hoitoa sairauteensa.

Ainoastaan metastaasioperaatiolla hoidettuja potilaita oli 19. Heistä 11 oli elossa vielä aineistoa kerättyä. Elossa olevista kahdeksalla tauti oli kuratiivisesti hoidettu ja kolmella hoitolinjana oli aktiivinen seuranta. Kuolleista potilaista puolet (n=4) kuoli muuhun sairauteen kuin syöpään. Syöpään kuolleista yksi selvisi ilman hoitoja 7,5 vuotta, mutta loput kolme kuolivat vuoden sisällä viimeisestä metastaasioperaatiosta. Potilaita, jotka saivat sädehoitoa metastaasioperaation lisäksi, oli myös 19. Potilaille, joiden ainoat hoitomuodot olivat metastaasioperaatiot sädehoidon kanssa tai ilman sädehoitoa, metastaasioperaatioita tehtiin 28:lle kerran ja 10:lle kahdesta neljään kertaa.

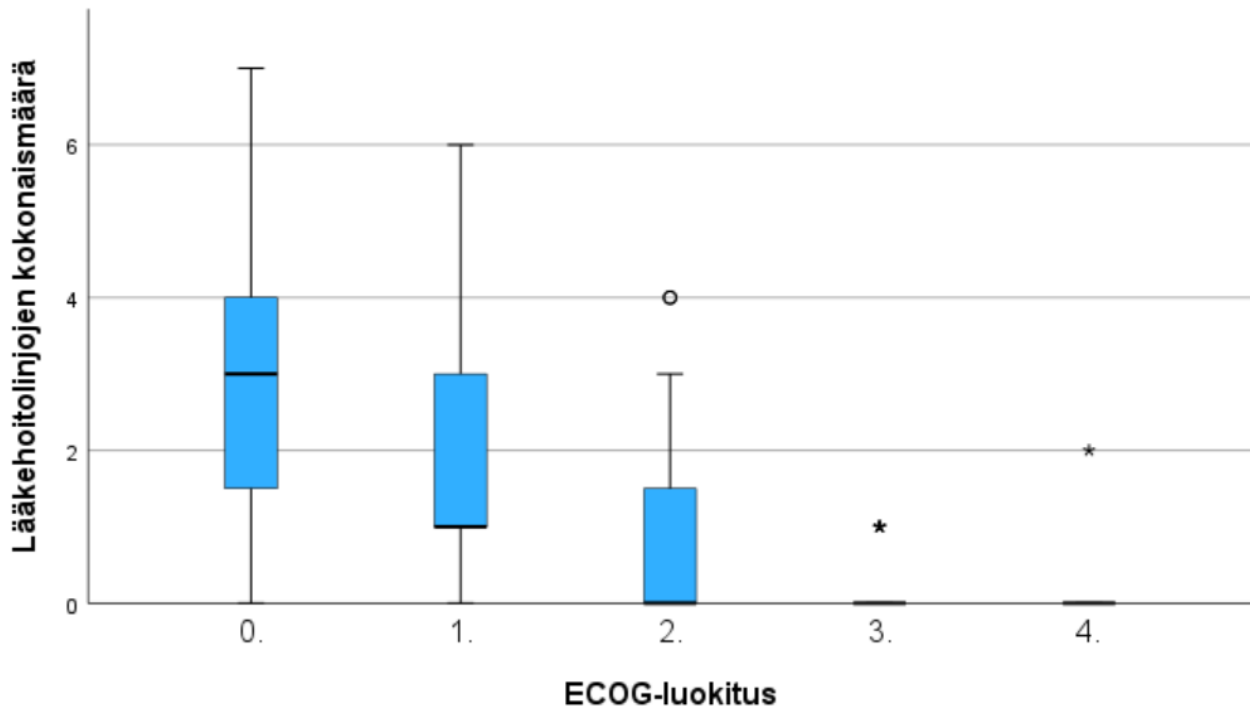
Lääkehoitojen ohella metastaasioperaatioita tehtiin yhteensä 54 potilaalle. Heistä 40:lle tehtiin yksi ja 14:lle kahdesta viiteen metastaasioperaatiota. Aineiston potilaista siis 92:lle (25,6 %) tehtiin vähintään yksi metastaasioperaatio. Yhteensä metastaasioperaatioita tehtiin tutkimusjoukolle 125 kappaletta. Näistä 50 (40,0 %) kohdistui keuhkoihin, 25 (20,0 %) luustoon, 14 (11,2 %) lisämunuaiseen, 6 (4,8 %) aivoihin, 2 (1,6 %) maksaan ja loput (28 kpl) muihin sijainteihin kuten haimaan ja kilpirauhaseen. Lääkehoitoa saaneista potilaista sädehoitoa annettiin 138:lle vähintään yhden hoitojakson verran.

Taulukossa 6 esitetään potilaiden yleistilan muuttuminen suhteessa lääkehoitolinjojen kokonaismäärään. ECOG-arvot ovat potilaiden ensimmäisen onkologin vastaanoton aikaisia arvoja, joten arvoa 5 ei luonnollisestikaan aineistossa esiintynyt. Onkologin ensimmäinen vastaanotto pidetään mahdollisimman pian metastasoinnin toteamisen jälkeen, usein kuitenkin vasta kirurgisten operaatioiden jälkeen.

Taulukko 6 Lääkehoitolinjojen lukumäärä yhteensä ja ensivastaanoton aikaiset ECOG-arvot jaoteltuna lääkehoitolinjojen kokonaismäärän mukaan

ECOG-luokitus \ Lääkehoitojen määrä	0 n=134	1 n=79	2 n=49	3 n=32	4 n=30	5 n=14	6 n=17	7 n=4
0	6	11	12	12	13	4	7	3
1	22	31	20	10	9	5	8	0
2	25	7	6	3	2	0	0	0
3	24	5	0	0	0	0	0	0
4	4	0	1	0	0	0	0	0
ECOG-tieto puuttui (N)	53	25	10	7	6	5	2	1

Potilaan lähtötilanteen toimintakyvyllä huomattiin olevan vaikutusta lääkehoitolinjojen kokonaismäärään. Potilaat, joiden alkuvaiheen ECOG-luokitus oli 3 tai 4, eivät saaneet useampaa kuin kahta lääkehoitoa. Potilaat, joiden ECOG-luokitus oli 0–1, olivat ainoita, jotka saivat yli neljää lääkehoitoa. ECOG-luokituksella 2 olevat potilaat saivat enintään neljää lääkehoitoa. Ero lääkehoitolinjojen kokonaismäärässä eri ECOG-luokissa on tilastollisesti merkitsevä (p-arvo < 0,001).



Kuva 6 Potilaan alkuvaiheen yleistilan vaikutus lääkehoitojen kokonaismäärään

3.5 Lääkehoitojen kliininen hyöty

Lääkehoitojen vaste jaotellaan täydelliseen vasteeseen (CR), osittaiseen vasteeseen (PR), stabiilina pysymiseen (SD) sekä progressioon (PD). Tässä tutkimuksessa potilaista kerättiin tieto lääkehoidon parhaasta vasteesta kussakin hoitolinjassa. Kliiniseksi hyödyksi lasketaan parhaat vasteet, jotka ovat olleet CR, PR tai SD. Ensimmäisessä hoitolinjassa 67,5 % potilaista (n=152) sai kliinisen hyödyn. Tulokseen vaikuttaa hieman se, että yhden potilaan vastetietoja ei ollut saatavilla ensimmäisen hoitolinjan osalta. Toisessa hoitolinjassa 55,5 % potilaista (n=81) ja kolmannessa hoitolinjassa 53,6 % potilaista (n=52) saivat kliinistä hyötyä hoidosta. Muiden hoitolinjojen osalta vastaavat luvut esitellään alla

olevassa taulukossa 7. Ensimmäisen ja toisen hoitolinjan välillä kliinistä hyötyä saaneiden potilaiden välillä on tilastollisesti merkitsevä ero (p-arvo 0,019). Sen sijaan verrattaessa 2. ja 3. hoitolinjaa, 3. ja 4. hoitolinjaa, 4. ja 5. hoitolinjaa, 5. ja 6. hoitolinjaa sekä 6. ja 7. hoitolinjaa toisiinsa ero ei ole tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 7 Lääkehoitoa saaneiden potilaiden (n=225) saama kliininen hyöty eri lääkehoitolinjoissa.

Hoitolinja	Hoitoa saaneet	Tieto saatavilla	Kliinisen hyödyn saaneet	
	n	n	n	(%)***
1. hoitolinja	225	224**	152	67,6
2. hoitolinja	146	146	81	55,5
3. hoitolinja	97	97	52	53,6
4. hoitolinja	65	63*	37	56,9
5. hoitolinja	35	35	20	57,1
6. hoitolinja	21	20*	8	38,1
7. hoitolinja	4	3*	1	25

* Parhaan vasteen tieto puuttui sellaisilta potilailta (n=4), joiden kyseisen hoitolinjan hoito oli kesken aineiston keräämishetkellä

** Parhaan vasteen tietoa ei ollut saatavilla yhden potilaan kohdalla

*** Prosentuaalinen osuus laskettu kaikista hoitoa kussakin hoitolinjassa saaneista eikä niistä, joiden kohdalla tieto oli saatavilla

Seuraavaksi tarkastellaan kliinisen hyödyn eroa sen mukaan, olisiko potilas täyttänyt kliinisen lääketutkimuksen inklusiokriteerit siinä vaiheessa, kun lääkitystä mietittiin kussakin linjassa (taulukko 8). Lääketutkimukseen sopimista tarkasteltiin vain niiden potilaiden kohdalla, jotka saivat lääkehoitoa kussakin linjassa. Yleisimmät syyt sille, että potilas ei täyttänyt inklusiokriteereitä, olivat liian huono yleistila, aivoetäpesäkkeet ja määrittelemätön tai muu kuin kirkassoluhistologia. Potilaista, jotka eivät olisi sopineet kliiniseen lääketutkimukseen lääkityksen suunnitteluhetkellä, ensilinjan lääkehoitoa sai 87 potilasta, toisen linjan lääkehoitoa sai 54 potilasta ja kolmannen linjan lääkehoitoa sai 43 potilasta. Sen sijaan potilaista, jotka olisivat sopineet lääketutkimukseen, ensilinjan hoitoa sai 138 potilasta, toisen linjan hoitoa 92 potilasta ja kolmannen linjan hoitoa 54 potilasta. Kliinisen hyödyn ero on tilastollisesti merkitsevä (p-arvo 0,01) ryhmien välillä vain ensimmäisessä hoitolinjassa. Toisessa hoitolinjassa p-arvo on 0,981 ja kolmannessa hoitolinjassa 0,212, joten näissä ero ei ole tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 8 Kliinisen hyödyn 1.–3. hoitolinjoissa saaneet potilaat jaoteltuna sen mukaan olisiko sopinut kliiniseen lääketutkimukseen. Hoidettuja potilaita oli yhteensä ensilinjassa 225, toisessa hoitolinjassa 146 ja kolmannessa hoitolinjassa 97.

Sai lääkettä	Ei olisi sopinut lääketutkimukseen		Oli sopinut lääketutkimukseen		P-arvo
	n	%*	n	%*	
1. hoitolinjassa	87	38,7	138	61,3	
2. hoitolinjassa	54	37	92	63	
3. hoitolinjassa	43	44,3	54	55,7	
Sai kliinisen hyödyn	n	%**	n	%**	P-arvo
1. hoitolinjassa	50	57,5	102	73,9	0,01
2. hoitolinjassa	30	55,6	51	55,4	0,981
3. hoitolinjassa	20	46,5	32	59,3	0,212

* Prosentuaalinen osuus laskettu kaikista lääkettä saaneista. 1. linjassa n=225, 2. linjassa n=146, 3. linjassa n=97

** Prosentuaalinen osuus laskettu ryhmään kuuluvista lääkettä saaneista potilaista

3.6 Elossaoloaika

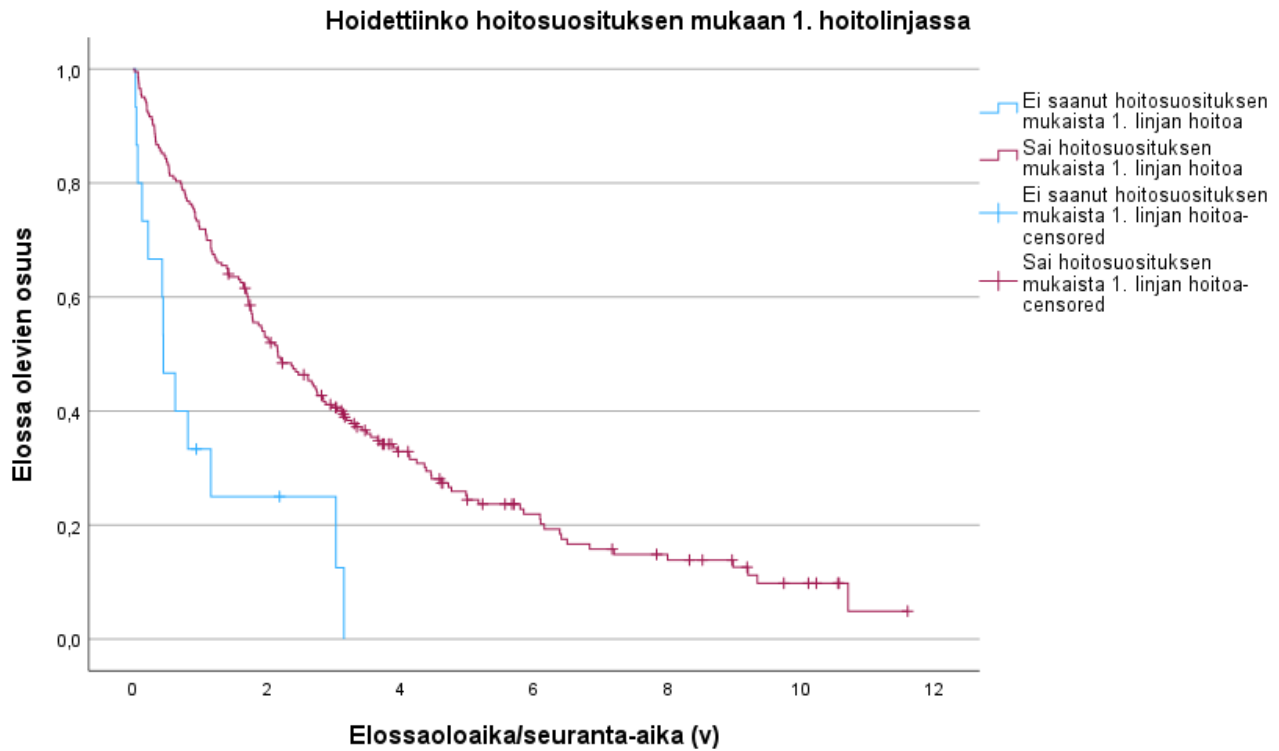
Elossaoloajan tarkastelussa käytetty aika laskettiin kunkin hoitolinjan alkupäivämäärästä päätetapahtumaan. Päätetapahtuma oli kuolema 295 potilaan kohdalla. Loput 64 potilasta (17,8 %) olivat elossa potilasasiakirjojen tarkastelun aikaan. Heidän seuranta-ajan mediaaninsa oli 6,3 vuotta laskettuna primaaridiagnoosin saamisesta seuranta-ajan päättymiseen. Elossa olleista potilaista primaaridiagnoosin ajankohta ei ollut tiedossa 10 potilaan kohdalla. Metastaasien toteamisen ajankohta tiedettiin kaikkien potilaiden kohdalla, ja elossa olleiden seuranta-ajan mediaani siitä laskien oli 4,8 vuotta. Elossa olleista potilaista 20,3 % (n=13) oli tautivapaita potilasasiakirjojen tarkasteluhetkellä. Taulukossa 9 esitellään tutkimuksen elossaoloaikoja eri tavoin laskettuna.

Taulukko 9 Elossaoloaika hoitolinjoittain koko tutkimusjoukosta ja jaettuna hoitosuosituksen mukaan hoitamisen sekä kliiniseen lääketutkimukseen sopimisen mukaan. Aika laskettiin kunkin hoitolinjan alusta päätetapahtumaan.

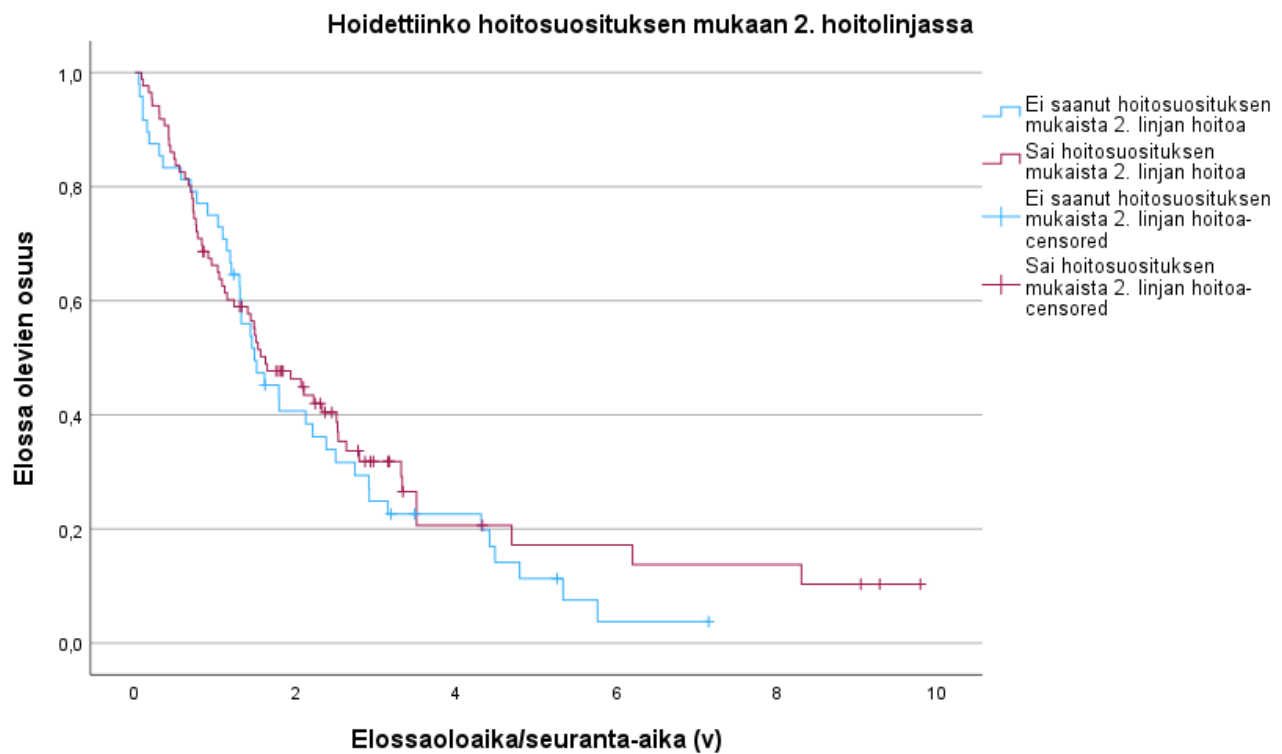
Elossaoloaika / seuranta-aika (v)	Mediaani	95 % lv			
1. hoitolinjassa	2,0	2,4–3,1			
2. hoitolinjassa	1,5	1,7–2,3			
3. hoitolinjassa	1,2	1,4–2,1			
	Hoidettiin hoitosuosituksen mukaan		Ei hoidettu hoitosuosituksen mukaan		
Elossaoloaika / seuranta-aika (v)	Mediaani	95 % lv	Mediaani	95 % lv	P-arvo
1. hoitolinjassa	2,1	1,6–2,7	0,4	0,2–0,7	< 0,001
2. hoitolinjassa	1,5	1,0–2,2	1,5	1,0–2,0	0,432
3. hoitolinjassa	1,1	0,8–1,8	1,9	1,0–4,6	0,09
	Olisi sopinut lääketutkimukseen		Ei olisi sopinut lääketutkimukseen		
Elossaoloaika / seuranta-aika (v)	Mediaani	95 % lv	Mediaani	95 % lv	P-arvo
1. hoitolinjassa	2,7	2,3–3,4	1,1	0,5–2,0	< 0,001
2. hoitolinjassa	1,8	1,3–2,9	1,3	0,7–1,9	0,025
3. hoitolinjassa	1,3	1,3–2,2	1,1	0,9–1,5	0,308

3.6.1 Hoitosuosituksen mukaan hoitamisen vaikutus elossaoloaikaan

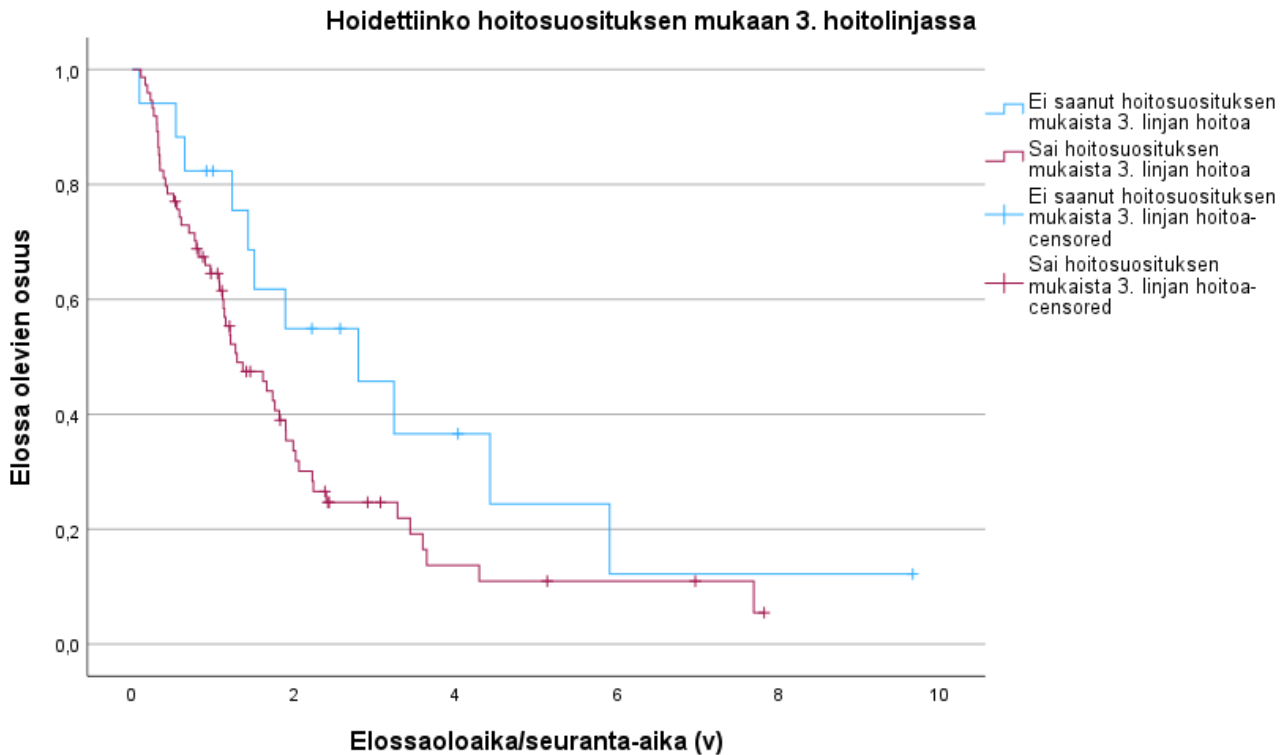
Hoitosuosituksen mukaisesti hoidettujen potilaiden elossaoloajan/seuranta-ajan mediaani oli kyseisen hoitolinjan alusta laskien 1. hoitolinjassa 2,1 vuotta, 2. hoitolinjassa 1,5 vuotta ja 3. hoitolinjassa 1,1 vuotta. Vastaavat luvut hoitosuosituksen vastaisesti hoidettujen potilaiden kohdalla olivat 1. hoitolinjassa 0,4 vuotta, 2. hoitolinjassa 1,5 vuotta ja 3. hoitolinjassa 1,9 vuotta. Vain 1. hoitolinjassa ero oli tilastollisesti merkitsevä (kuvat 7–9).



Kuva 7 Elossaolokuvaaja sen mukaan oliko potilaita hoidettu hoitosuosituksen mukaan 1. lääkehoitolinjassa. Censored-ryhmä kuvaa seuranta-ajan päättyessä elossa olleita potilaita. P-arvo < 0,001.



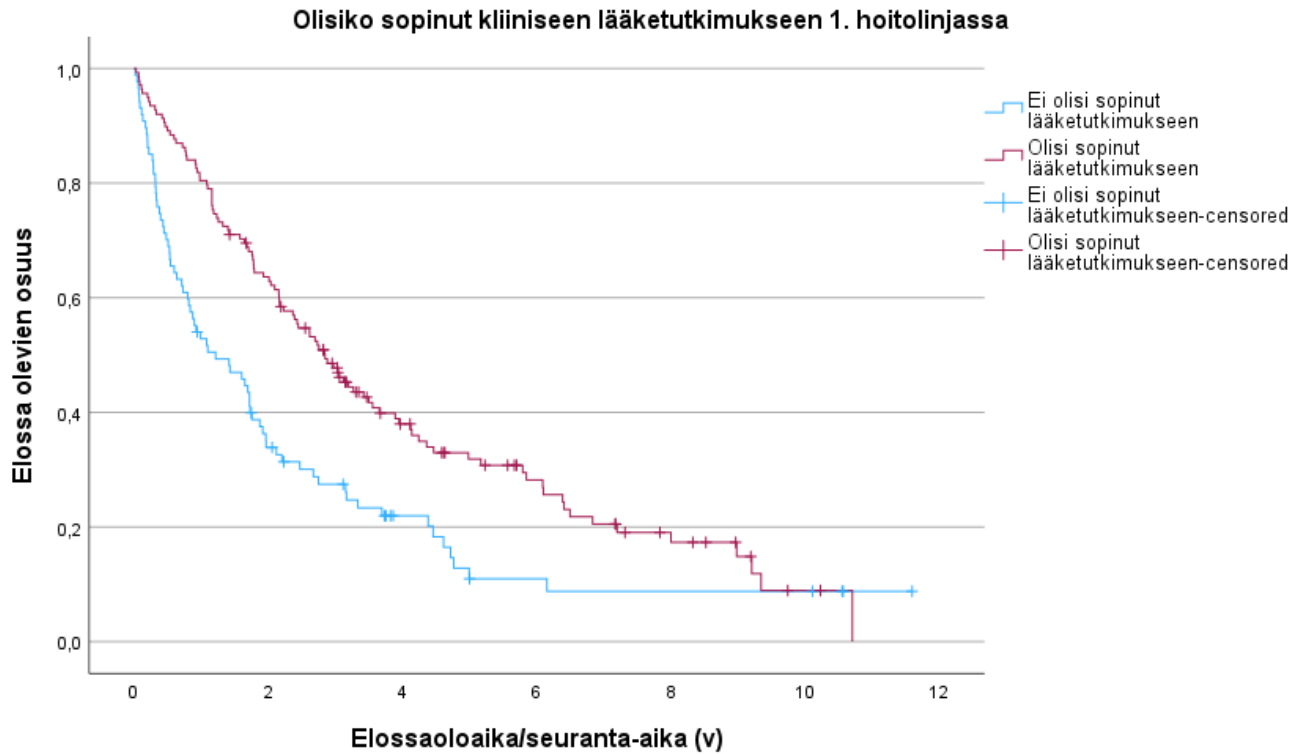
Kuva 8 Elossaolokuvaaja sen mukaan oliko potilaita hoidettu hoitosuosituksen mukaan 2. lääkehoitolinjassa. Censored-ryhmä kuvaa seuranta-ajan päättyessä elossa olleita potilaita. P-arvo 0,432



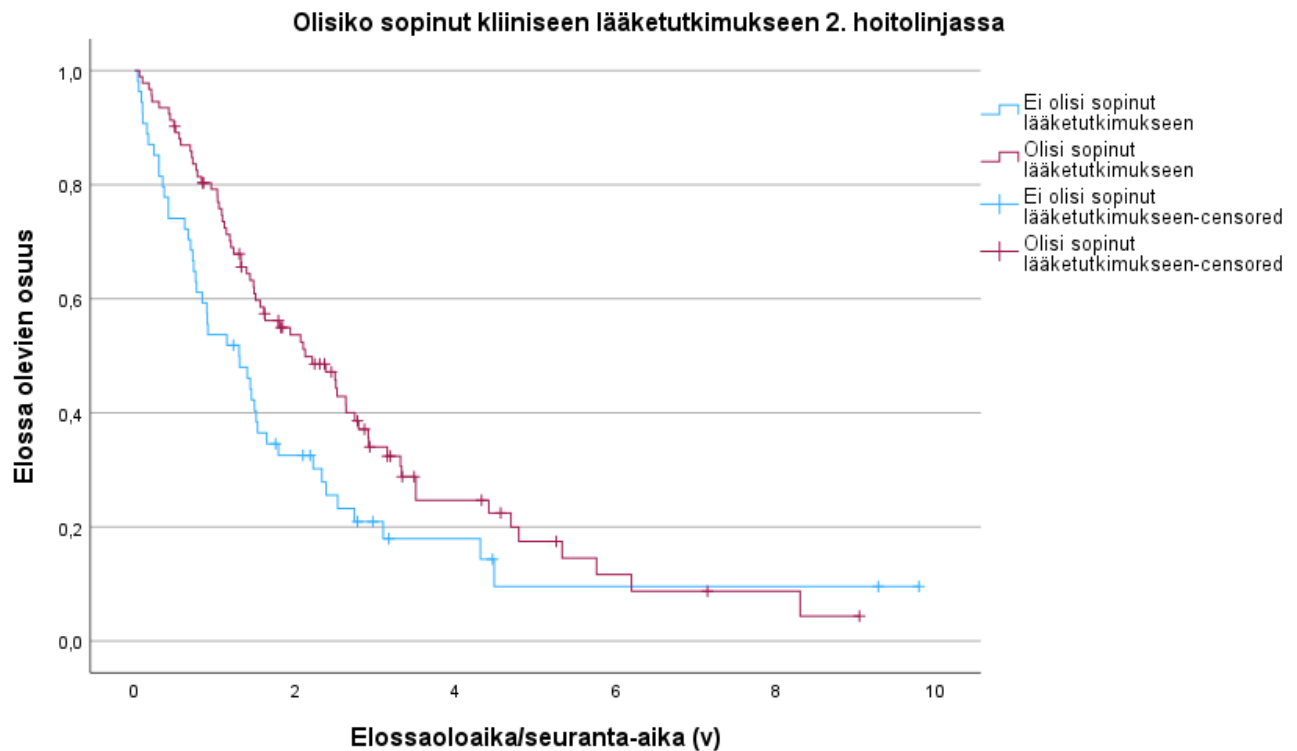
Kuva 9 Elossaolokuvaaja sen mukaan oliko potilaita hoidettu hoitosuosituksen mukaan 3. lääkehoitolinjassa. Censored-ryhmä kuvaa seuranta-ajan päättyessä elossa olleita potilaita. P-arvo 0,090.

3.6.2 Kliiniseen lääketutkimukseen sopimisen vaikutus elossaoloaikaan

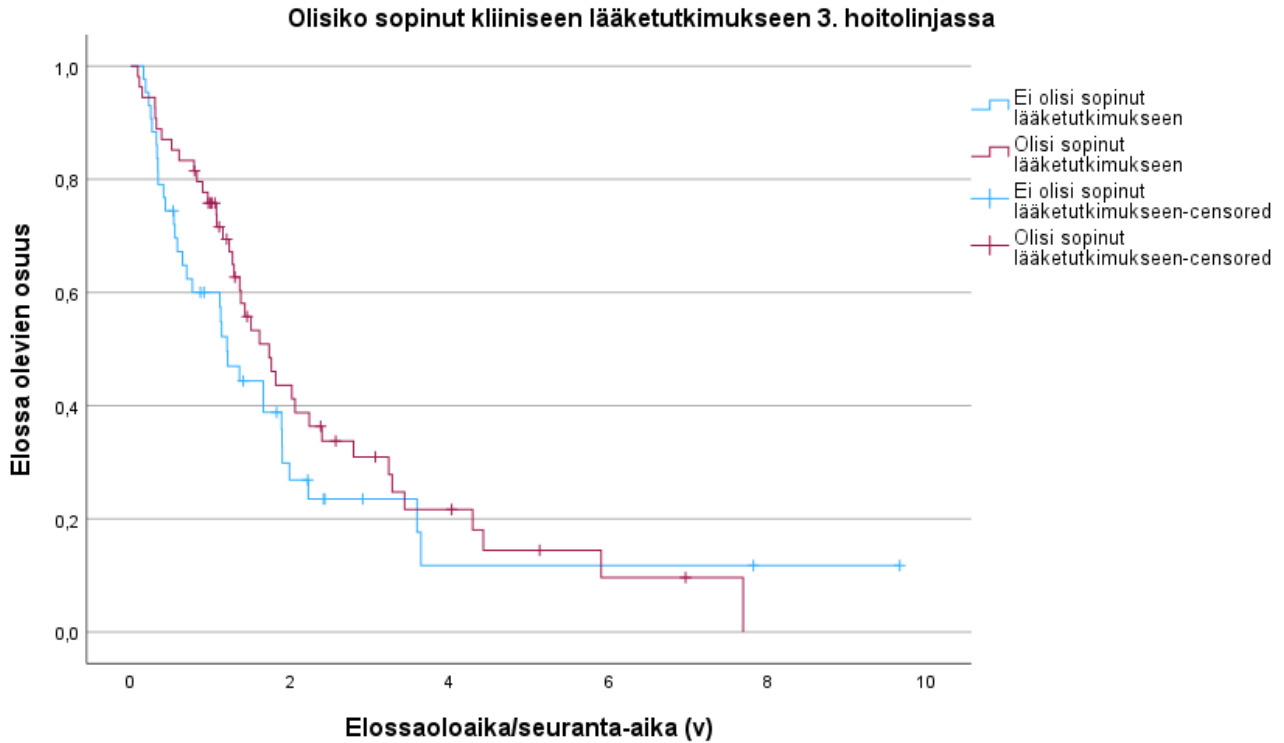
Kliiniseen lääketutkimukseen sopivien potilaiden elossaoloajan/seuranta-ajan mediaani oli kyseisen hoitolinjan alkamisesta laskien 1. hoitolinjassa 2,7 vuotta, 2. hoitolinjassa 1,8 vuotta ja 3. hoitolinjassa 1,3 vuotta. Potilaiden, jotka eivät olisi sopineet kliiniseen lääketutkimukseen, vastaavat luvut olivat 1. hoitolinjassa 1,1 vuotta, 2. hoitolinjassa 1,3 vuotta ja 3. hoitolinjassa 1,1 vuotta. Näistä tilastollisesti merkitsevät erot löytyivät 1. ja 2. hoitolinjasta (kuvat 10–12).



Kuva 10 Elossaolokuvaaja sen mukaan, olisivatko potilaat sopineet kliniseen lääketutkimukseen 1. lääkehoitolinjassa. Censored-ryhmä kuvaa seuranta-ajan päättyessä elossa olleita potilaita. P -arvo $< 0,001$.



Kuva 11 Elossaolokuvaaja sen mukaan, olisivatko potilaat sopineet kliniseen lääketutkimukseen 2. lääkehoitolinjassa. Censored-ryhmä kuvaa seuranta-ajan päättyessä elossa olleita potilaita. P -arvo $0,025$.



Kuva 124 Elossaolokuvaaja sen mukaan, olisivatko potilaat sopineet kliniseen lääketutkimukseen 3. lääkehoitolinjassa. Censored-ryhmä kuvaa seuranta-ajan päättyessä elossa olleita potilaita. P-arvo 0,308.

Seuraavassa taulukossa esitellään tutkimusjoukon loppuvaiheisiin liittyviä tietoja tarkemmin. Selvästi suurin osa (82,2 %) potilaista olivat menehtyneet ja heistä 93,6 %:lla kuolinsyy oli syöpä.

Taulukko 10 Potilaiden viimeiset seurantastatukset sekä kuolleiden kuolinsyyt ja elossaoloajat. Potilaita yhteensä 359.

	Tieto saatavilla n (%)	n	%
Viimeinen seurantastatus	359 (100)		
kuollut		295	82,2
elossa, hoidossa vielä		31	8,6
elossa, täydellinen vaste		13	3,6
elossa, palliatiivinen linjaus		5	1,4
elossa, aktiivinen seuranta		15	4,2
Kuolinsyy *	295 (100)		
syöpä		276	93,6
hoitojen haitat		0	0,0
muu sairaus tai onnettomuus		19	6,4
		Mediaani	Vaihteluväli
Elossaoloaika, kun päätetapahtumana kuolema (v)			
diagnoosista	270 (91,5)	1,7	0,01–24,2
metastaasien toteamisesta	295 (100)	1,1	0–8,2

* Prosentuaaliset osuudet laskettu ryhmän sisällä

4 POHDINTA

Diagnoosihetkellä munuaissyöpä on metastasoinut 25–30 %:lla potilaista (6). Tämän tutkimuksen potilaista kuitenkin 56,5 %:lla oli primääristi kaukometastaaseja. Tämä selittyy sillä, että tutkimukseen valittiin vain sellaiset potilaat, joilla munuaissyövän tiedettiin metastasoineen. Tämän tutkimuksen perusteella primääristi paikallista munuaissyöpää sairastaneiden rutiinikuvantaminen vaikuttaa olevan hyödyllistä. Tutkimusjoukon M0-potilaista 68,6 %:lla metastaasi todettiin rutiinikuvantamisen ansiosta eivätkä metastaasit siis ehtineet aiheuttaa oireita. Todennäköisesti tällöin metastaasit myös todettiin varhaisemmassa vaiheessa verrattuna M1-potilaisiin. M0-potilaista, joiden metastaasit löytyivät rutiinikuvantamisilla, 74,8 %:lla oli metastaaseja vain yhdessä sijainnissa. Nämä metastaasit olivat siis todennäköisemmin operoitavissa eli potilaat olivat mahdollisesti vielä kuratiivisen hoidon piirissä. Metastaasipaikan sisällä kuitenkin yksittäisten etäpesäkkeiden määrää ei laskettu, mikä vaikuttaa tulosten tulkintaan.

Suurin osa tämän tutkimuksen potilaista sai hoitosuosituksen mukaista hoitoa ensilinjan osalta. Ensilinjassa hoidettujen potilaiden määrä oli myös jokaisena hoitosuositusajakautena muita hoitolinjoja suurempi. On kuitenkin huomionarvoista, että toisessa hoitolinjassa hoitosuosituksen mukaista hoitoa saaneiden määrä lähti nousuun vuoden 2019 hoitosuosituksen aikana ja kolmannessa hoitolinjassa suunta on ollut vuodesta 2012 alkaen nouseva. Tämä selittyy osin sillä, että toisen ja kolmannen hoitolinjan lääkehoitoja on tutkittu enemmän ja vaihtoehdot ovat laajentuneet. Toisen hoitolinjan lääkevaihtoehdoissa alkoivat korostua IO-hoidot vuodesta 2019 alkaen. Kolmannen linjan hoidossa sen sijaan korostuivat tutkimusvuosien puolivälin paikkeilla IO-hoidot ja sittemmin TKI-lääkkeet.

Lääkehoidon valinta perustuu hoitosuositusten mukaan kasvaimen histologiaan sekä potilaan riskipisteytykseen IMDC-/MSKCC-asteikolla. Taulukosta 5 nähdään, että hoitosuositusten vastaiset lääkevalinnat painottuvat vuosien 2010 ja 2012 hoitosuositusten aikaan. ESMO 2010 -hoitosuosituksen aikana hoitosuositusten vastaiset valinnat

korostuvat ensilinjassa ja ESMO 2012 -hoitosuosituksen aikana ne korostuvat kolmannessa hoitolinjassa. ESMO 2010 -hoitosuosituksen aikaan hoitosuositusten vastainen lääkehoito oli patsopanibi johtuen siitä, että hoitosuosituksen julkaisun aikaan se oli käytössä vain Yhdysvalloissa. Lääke tuli hyvin pian myös Suomen markkinoille ja sitä alettiin käyttää, mutta virallisesti hoitosuositus ei sitä suositellut. Ensimmäinen hoitosuositus kolmannelle hoitolinjalle tuli vuonna 2012 ja ainoa suositeltu lääke oli tuolloin everolimuuksi. Paremman tehon ja kotona otettavan lääkemuodon vuoksi TKI-lääkkeitä alettiin kuitenkin käyttää, mikä selittänee sen, että tuolloin melkein puolet annetuista lääkkeistä olivat hoitosuosituksen vastaisia. Vuodesta 2014 alkaen hoitosuosituksen vastaisia lääkkeitä annettiin vain kahdelle potilaalle.

Ouzaidin ja Capitanon (2019) systemaattisen katsauksen mukaan metastaasioperaatiota tulisi harkita vain hyväkuntoisille potilaille, joilta metastaasit on mahdollista poistaa täysin kirurgisesti. Hyvä ennustekijä on myös se, että potilas on ollut pitkään tautivapaa nefrektomian jälkeen. Maksa- ja aivometastaasien kohdalla operaation hyödyt ovat erityisen epätodennäköisiä. Sen sijaan keuhkometastaasioperaatiosta näyttäisi olevan eniten hyötyä. (6) Tässä tutkimuksessa yli neljäsosalle potilaista tehtiin vähintään yksi metastaasioperaatio, mikä kuulostaa melko paljon suhteessa odotettavissa oleviin hyötyihin. Toisaalta metastaasioperaatioiden avulla potilas on mahdollista saada täysin tautivapaaksi. Tämän tutkimuksen operaatioista 40 % kohdistui keuhkoihin, 4,8 % aivoihin ja vain 1,6 % maksaan, mikä vaikuttaisi olevan linjassa tieteellisen näytön kanssa.

Lääkehoitolinjojen osalta tieteellistä näyttöä on olemassa vain kolmanteen hoitolinjaan asti ja hoitosuosituksetkin ovat olemassa vain kolmelle ensimmäiselle hoitolinjalle. Tässä tutkimuksessa koko tutkimusjoukosta lääkehoitoa sai 62,7 % ensimmäisessä, 40,7 % toisessa ja 27 % kolmannessa hoitolinjassa. Mikäli tarkastellaan potilaita, jotka saivat vähintään yhtä lääkehoitoa, heistä 64,9 % sai lisäksi toisen ja 43,1 % kolmannen linjan hoitoa. Neljää tai sitä useampaa lääkehoitoa annettiin 28,9 %:lle lääkehoitoa saaneista potilaista. Aiemmin julkaistuihin real world data -tutkimuksiin verrattaessa käytetään jälkimmäisiä prosenttiosuuksia, sillä vertailtavissa tutkimuksissa koko tutkimusjoukko on saanut lääkehoitoa. Aiemmassa kirjallisuudessa esiintyvät prosenttiosuudet 2. ja 3. hoitolinjan saaneista potilaista ovat pääosin selvästi tämän tutkimuksen lukuja pienempiä.

Hollantilaisessa tutkimuksessa verrattiin patsopanibia, sunitinibia ja nivolumabi-ipililumabia ensilinjan hoitona. Kyseisessä tutkimuksessa toisen linjan hoitoa sai 44,9 %, kolmannen linjan hoitoa 20,3 % ja neljää tai useampaa hoitoa 5,8 % potilaista. (21) Tässä tutkimuksessa vain kaksi potilasta sai ensilinjan hoitona IO-hoitoa, mikä selittää eroa tämän tutkimuksen ja aiemman kirjallisuuden välillä lääkehoitolinjojen määrässä. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa luvut olivat hyvin vastaavat: toisen linjan hoitoa sai 44,5 % ja kolmannen linjan 23,3 % potilaista (22). Sen sijaan toisessa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa luvut olivat pienemmät: toisessa linjassa hoidettiin 35 % ja kolmannessa linjassa 13 % (23). Kyseisessä tutkimuksessa potilaista 50,8 %:lla ECOG-luokka oli 0–1 (23). Tässä tutkimuksessa vastaava luku on 64,4 %. Molemmissa yhdysvaltalaisissa tutkimuksissa verrattiin nivolumabi-ipililumabia, pembrolitsumabi-aksitinibia ja TKI-monoterapiaa ensilinjan hoitona (22,23). Lähimmäksi tämän tutkimuksen lukuja pääsee itävaltalainen tutkimus, jossa toisen linjan hoitoa sai 69 %, kolmannen linjan hoitoa 35,3 % ja neljän tai useamman linjan hoitoa 16,8 % potilaista. Kyseisen tutkimuksen potilaista 87,7 %:lla ECOG-luokka oli 0–1, mikä on tätä tutkimusta suurempi osuus. Tutkimuksessa verrattiin ensilinjan hoitona patsopanibia ja sunitinibia toisiinsa (24), mikä vastaa muita tutkimuksia paremmin tämän tutkimuksen ensilinjan hoitoa. Kaikki vertailut tutkimukset tutkivat lääkehoitoa aikana vuoden 2009 jälkeen.

Ensilinjan hoidon valinnalla ja ECOG-luokituksella vaikuttaa siis olevan vaikutusta siihen, kuinka usealle potilaalle määrätään useita lääkkeitä. Vertailluista tutkimuksista vain kahdessa ilmoitettiin potilaiden ECOG-luokitus. Yhdysvaltaistutkimuksessa ECOG 0–1 potilaita oli vähemmän kuin tässä tutkimuksessa eli potilaat olivat huonompikuntoisia, joten heille määrättiin vähemmän lääkehoitolinjoja. Sen sijaan itävaltalaisen tutkimuksen potilaille määrättiin toisen linjan hoitoa jopa enemmän kuin tässä tutkimuksessa, koska potilaatkin olivat parempikuntoisia. TKI-lääke ensilinjan hoitona vaikuttaa aiheuttavan useampia lääkehoitolinjoja kuin IO-hoito. Tämä voi kertoa IO-hoitojen hyvästä tehosta tai niiden aiheuttamista vakavista haitoista ja vaikeasta progressiosta, joiden jälkeen hoitoa ei voida jatkaa lainkaan. Päätelmien tekoon harhaa voi aiheuttaa se, että tässä tutkimuksessa kaikki lääkähoidot hyväksyttiin tutkimukseen, kun taas vertailluissa tutkimuksissa oli mukana vain tiettyjä lääkkeitä ensilinjassa saaneita potilaita.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös lääkehoitoa saaneiden potilaiden saamaa kliinistä hyötyä. Kliinistä hyötyä saaneiden potilaiden määrässä on nähtävissä selvä lasku 1. ja 2. hoitolinjan välillä (67,6 % → 55,5 %) ja tämä ero on myös tilastollisesti merkitsevä. Prosentuaalisissa osuuksissa huomataan selvä lasku myös 5. ja 6. sekä 6. ja 7. hoitolinjan välillä. Toisaalta hoitoa saaneiden potilaiden määräkin laskee samassa kohtaa varsin pieneksi eikä ero ole tilastollisesti merkitsevä. Taulukossa 8 tarkastellaan potilaiden saamaa kliinistä hyötyä sen mukaan, olisivatko he sopineet kliiniseen lääketutkimukseen. Ero on tilastollisesti merkitsevä ryhmien välillä vain 1. hoitolinjassa, mikä tarkoittaa, että kliinisen lääketutkimuksen inkluusiokriteerit täyttäneet potilaat hyötivät hoidosta ensilinjassa merkittävästi enemmän kuin kriteerien ulkopuolelle jääneet potilaat. Kuitenkin merkittävä osuus eli 57,5 % kriteerien ulkopuolelle jääneistä sai kliinistä hyötyä ensilinjassa. Toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa molemmissa ryhmissä 46,5 %–59,3 % potilaista sai kliinistä hyötyä.

Tässä tutkimuksessa mediaani elossaoloaika 1. hoitolinjalle oli 2,0 vuotta, 2. hoitolinjalle 1,5 vuotta ja 3. hoitolinjalle 1,2 vuotta. Schmidingerin ja Pichlerin (2019) itävaltalaisessa real world data -tutkimuksessa mediaani elossaoloaika oli 1. hoitolinjassa patsopanibia saaneella ryhmällä 3,7 vuotta ja sunitinibia saaneella ryhmällä 4,0 vuotta. Toista lääkehoitoa saaneiden ryhmässä mediaani elossaoloaika oli 1,9 vuotta. (24) Kyseisen tutkimuksen potilaat pärjäsivät 1. hoitolinjan osalta siis huomattavasti paremmin kuin meidän tutkimuksemme potilaat, mutta 2. hoitolinjan kohdalla ero tutkimusten välillä on selvästi pienempi. Itävaltalaisen tutkimuksen potilaiden ikämediaani oli 1. hoidon alussa 68 vuotta, mikä on vähän pienempi kuin tämän tutkimuksen potilaiden ikämediaani metastasoinnin toteamisen aikaan (70 vuotta) ja voi osin selittää eroa elossaoloajassa. Lisäksi itävaltalaisessa tutkimuksessa ECOG-luokka oli 87,7 %:lla potilaista 0–1 kun tässä tutkimuksessa vastaava ECOG-luokka oli 64,4 %:lla potilaista. Toisaalta itävaltalaisessa tutkimuksessa ECOG-luokitus tiedettiin kaikilta potilailta, mutta tässä tutkimuksessa 24,9 %:lla potilaista tietoa ei ollut saatavilla.

Aiemmasta kirjallisuudesta löytyy useampia vertailukelpoisia arvoja 1. hoitolinjan elossaoloajan osalta. Huomattavasti tämän tutkimuksen potilaita paremmin pärjäsivät myös Lain ja Lin (2023) ison yhdysvaltalaisen tutkimuksen potilaat, joilla 1. hoitolinjan

elossaoloajan mediaani oli TKI-lääkettä saaneiden ryhmässä 3,5 vuotta ja nivolumabi-
ipililumabia saaneiden ryhmässä 3,3 vuotta (22). Kyseisessä tutkimuksessa potilaiden iän
keskiarvo oli ensilinjan hoidon aloituksen aikaan 63 vuotta, kun taas tässä tutkimuksessa
potilaiden iän keskiarvo metastasoinnin toteamisen aikaan oli 69 vuotta. Toisessa
yhdysvaltalaisessa (Shah & Sura 2023) tutkimuksessa 1. hoitolinjan elossaoloajan
mediaani oli TKI-ryhmässä 2,2 vuotta ja nivolumabi-ipililumabia saaneiden ryhmässä 2,3
vuotta, mikä on huomattavasti lähempänä tämän tutkimuksen tuloksia (23). Kyseisessä
tutkimuksessa potilaiden ikämediaani oli hoidon aloituksen aikaan 67 vuotta eli kolme
vuotta vähemmän kuin tämän tutkimuksen ikämediaani metastasoinnin toteamisen aikaan.
ECOG-luokituksen arvot ovat sen sijaan melko samanlaiset näiden tutkimusten välillä,
mikä voi selittää sitä, että elossaoloajan mediaanitkin ovat lähempänä toisiaan. Kyseisen
tutkimuksen potilaista 50,8 %:lla ECOG-luokka oli 0–1 ja 15,1 %:lla se oli yli 2 (23).
Vastaavat luvut ovat tässä tutkimuksessa 64,4 % ja 10,7 %.

Useammassa aiemmassa tutkimuksessa elossaoloajan mediaani 1. hoitolinjan kohdalla on
ollut selvästi tätä tutkimusta parempi, mikä selittyy osin nuoremmalla tutkimusjoukolla sekä
paremmalla toimintakyvyllä ECOG-luokituksen mukaan. Nikicin ja Babovicin (2022)
retrospektiivisessä Serbiaan sijoittuvassa tutkimuksessa 1. hoitolinjan elossaoloajan
mediaani oli 1,4 vuotta, mikä on tämän tutkimuksen mediaania huonompi. Selkeä
vaikuttava tekijä on se, että kyseisen tutkimuksen mukaan Serbiassa ei ole saatavilla
toisen linjan hoitoa metastaattiseen munuaissyöpään (25).

Tämän tutkimuksen potilaiden selvästi yleisin (93,6 %) kuolinsyy oli syöpä, mikä ei ole
yllättävää tutkittaessa metastaattista tautia sairastavia. Huomionarvoista on, että yksikään
potilas ei kuollut hoidon haittoihin ja, että vakavasta taudista huolimatta 17,8 % potilaista
oli elossa vielä aineistoa kerättyä. Elossa olleiden potilaiden seuranta-ajan mediaani oli
melko pitkä: primääridiagnoosista 6,3 vuotta ja metastaasien toteamisesta 4,8 vuotta.

Lääkehoitolinjojen määrään vaikuttaa etenkin potilaan kunto, mutta myös aiempien
hoitolinjojen lääkevalinnat. Hyväkuntoisia potilaita voidaan hoitaa useilla hoitolinjoilla ja he
selviävät vuosia. Huonokuntoisilla potilailla sekä hoitolinjojen määrä että elossaoloaika jää
alhaisemmaksi. Kliinistä hyötyä saadaan etenkin ensilinjan lääkehoidosta. Myös kliinisten

lääketutkimusten ulkopuolelle jäävät potilaat hyötyvät hoidosta, vaikkakin inklusiokriteerit täyttävät potilaat hyötyvät hoidosta selvästi enemmän. Lääkehoitojen lisäksi myös metastaasioperaatioista saadaan hyötyä ja niiden rooli onkin erityisen merkittävä tautivapaan ajan mahdollistajana.

Tämän tutkimuksen aineisto on osana myöhemmin tehtävää laajempaa tutkimusta, jossa on sekä retrospektiivinen että prospektiivinen osuus. Lisäksi mukana on useita sairaanhoitopiirejä, jolloin päästään tutkimaan isompaa aineistoa ja vertaamaan alueellisia eroja metastaattisen munuaissyövän hoidon osalta. Tuleva tutkimus on tärkeä, sillä isompi aineisto tekee tulosten tulkinnasta luotettavampaa. Mahdollisia selityksiä esimerkiksi elossaoloajan eroille eri maiden tutkimusten välillä on helpompi pohtia laajemmasta aineistosta.

LÄHTEET

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(5).
2. van Laar SA, Gombert-Handoko KB, Groenwold RHH, van der Hulle T, Visser LE, Houtsma D, ym. Real-World Metastatic Renal Cell Carcinoma Treatment Patterns and Clinical Outcomes in The Netherlands. *Front Pharmacol*. 2022;13.
3. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus [Internet]. 2023 [viitattu 23. huhtikuuta 2023]. Saatavissa: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
4. Pitkäniemi J MNTTDHSSK. Syöpä 2020. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Helsinki; 2022.
5. Dudani S, De Velasco G, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, ym. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association with Survival. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1).
6. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, Wood CG, Leibovich BC, Ljungberg B, ym. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. maaliskuuta 2019;2(2):141–9.
7. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 20. kesäkuuta 2022;39(3).
8. Mattila K, Peltola K, Jaakkola P. Edenneen munuaissyövän hoito. *Duodecim* [Internet]. 23. huhtikuuta 2022 [viitattu 23. huhtikuuta 2023];138(17):1525–33. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo16996>
9. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer) Score for Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) [Internet]. [viitattu 23. huhtikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.mdcalc.com/calc/2153/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score-metastatic-renal-cell-carcinoma-rcc>
10. IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) Risk Model for Metastatic Renal Cell Carcinoma [Internet]. [viitattu 23. huhtikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.mdcalc.com/calc/3008/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-model-metastatic-renal-cell-carcinoma>
11. ECOG-ACRIN cancer research group. ECOG Performance Status Scale [Internet]. [viitattu 26. lokakuuta 2023]. Saatavissa: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
12. Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. toukokuuta 2010;21:v137–9.
13. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. lokakuuta 2012;23:vii65–71. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419376574>

14. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. syyskuuta 2016;27:v58–68.
15. Bono P, Elonen E. Proteiinikinaasien estäjät. Teoksessa: Lyly T, toimittaja. *Syöpätaudit*. Kustannus Oy Duodecim 2023; 2013.
16. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, ym. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. joulukuuta 2021;32(12):1511–9.
17. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. syyskuuta 2014;25:iii49–56.
18. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, ym. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 5. huhtikuuta 2018;378(14):1277–90.
19. Wong SE, Quinn DI, Bjarnason GA, North SA, Sridhar SS. Eligibility Criteria and Endpoints in Metastatic Renal Cell Carcinoma Trials. *Am J Clin Oncol*. elokuuta 2020;43(8):559–66.
20. Suomen syöpäpotilaat ry. Uusia syöpälääkkeitä potilaiden käyttöön [Internet]. [viitattu 26. lokakuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.syopapotilaat.fi/ajankohtaista/verkkouutiset/uusia-syopalaakkeita-potilaiden-kayttoon/>
21. van Laar SA, Gombert-Handoko KB, Groenwold RHH, van der Hulle T, Visser LE, Houtsma D, ym. Real-World Metastatic Renal Cell Carcinoma Treatment Patterns and Clinical Outcomes in The Netherlands. *Front Pharmacol*. 23. maaliskuuta 2022;13.
22. Lai GS, Li JR, Wang SS, Chen CS, Yang CK, Lin CY, ym. Real world treatment sequences and outcomes for metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One*. 22. marraskuuta 2023;18(11):e0294039.
23. Shah NJ, Sura SD, Shinde R, Shi J, Singhal PK, Robert NJ, ym. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Current Treatment Era. *Eur Urol Open Sci*. maaliskuuta 2023;49:110–8.
24. Schmidinger M, Pichler R, Loidl W, Bauernhofer T, Kretz M, Tinchon C, ym. Real-World Evidence Data on Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treatment in Austria: The RELACS Study. *Clin Genitourin Cancer*. lokakuuta 2019;17(5):e957–67.
25. Nikic P, Babovic N, Dzamic Z, Salma S, Stojanovic V, Matkovic S, ym. Real World Overall Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Only Available Sunitinib and Pazopanib in First-Line Setting. *Front Oncol*. 8. kesäkuuta 2022;12.