

Henna Mäntylä

# **MUNUAISSYÖPÄKIRURGIA TAYS:SSA VUOSINA 2000-2002 JA 2015-2017**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Syyskuu 2021

# TIIVISTELMÄ

Henna Mäntylä: Munuaissyöpäkirurgia Tays:ssa vuosina 2000–2002 ja 2015–2017  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
Syyskuu 2021

---

## Johdanto

Munuaissyöpä kattaa lähes 3 % kaikista syöivistä, kirkassolukarsinooman (RCC) esiintyvyyys on viime vuosina ollut nousussa. Useimmat ovat oireettomia pitkään ja suurin osa munuaissyöpätapauksista löytyy sattumalta. Tämän työn tarkoituksena on vertailla munuaissyövän kirurgisia hoitotuloksia vuosien 2000–2002 sekä 2015–2017 välillä.

## Aineisto ja menetelmät

Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus, jonka aineisto on kerätty Tays:ssa vuosina 2000–2002 sekä 2015–2017 leikattujen munuaissyöpäpotilaiden potilasasiakirjamerkinnoistä. Identifioimme ICD-koodilla C64.88 diagnosoidut munuaissyöpäpotilaat. Lisäksi haimme potilaita erilaisilla toimenpidekoodeilla. Aineistoksi saimme 116 vuosina 2000–2002 ja 128 vuosina 2015–2017 leikattua potilasta.

## Tulokset

Vuosina 2000–2002 potilaiden keski-ikä munuaissyövän diagnoosihetkellä oli 66,2 vuotta, vuosina 2015–2015 66,6 vuotta. Suurimmalla osalla todettiin paikallinen solidi syöpä, metastasoitunut syöpä havaittiin vuosina 2000–2002 27,6 %:lla ja vuosina 2015–2015 23,4 %:lla potilaista. Vuosina 2000–2002 kaikille potilaille suoritettiin avoin leikkaus, joko transabdominaalisesti (90,5 %) tai retroperitoneaalisesti (9,5 %). Vuosina 2015–2017 käytettiin avoimen leikkauksen lisäksi myös laparoskooppista leikkausta; avoimesti leikattiin 36,7 % potilaista, laparoskooppisesti 63,3 %. Leikkausvuodon määrä oli merkittävästi vähäisempi 2015-2017 (200 ml vs 650 ml ( $p < 0,05$ )). Verensiirtoja suoritettiin leikkauksen aikana vuosina 2000-2002 50,0 %:lle potilaista, vuosina 2015-2017 vastaava luku oli 11,7 %, ( $p < 0,05$ ). Keskimääräinen sairaalassaoloaika lyheni 7,5 vuorokaudesta 5,5 vuorokauteen ( $p < 0,05$ ). Clavien-Dindo-luokituksessa vuosina 2000–2002 oli I-II asteen komplikaatioita 9,5 % ja III-V asteen komplikaatioita 17,2 %. Vastaavat prosenttiluvut 2015-2017 oli 21,0 % ja 3,2 % ( $p < 0,05$ ).

## Pohdinta

Nefrektomian osalta verensiirtojen ja verenvuodon määrä leikkauksen aikana ovat vähentyneet merkittävästi, samoin komplikaatioiden ja sairaalahoidon pituus. Nämä muutokset selittyvät leikkaustekniikan ja anestesiahoitoon kehittyneillä sekä hoidon kehittymisellä. Myös sytoreduktiivisia nefrektomioita tehdään aiempaa vähemmän lääkehoidon kehittymisen myötä.

Avainsanat: komplikaatio, munuaissyöpä, munuaissyövän leikkaushoito

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# Sisällys

<b>1 JOHDANTO</b>	<b>4</b>
<b>2 AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	<b>8</b>
<b>3 TULOKSET</b>	<b>11</b>
3.1 POTILAIEN TAUSTATIEDOT	11
3.2 KIRURGINEN HOITO	14
3.3 HISTOLOGIA	18
<b>4 POHDINTA</b>	<b>20</b>

# 1 JOHDANTO

Kaikista syöivistä munuaissyöpä kattaa lähes 2–3 prosenttia (1). Kirkassolukarsinooman (RCC, renal cell carcinoma) esiintyvyys on noussut noin 2 % viimeisten kahden vuosikymmenen aikana (2). Diagnoosivaiheessa keskimääräinen ikä on noin 65 vuotta ja sairastuneista on yleensä noin 60 % miehiä (1). Vuonna 2018 uusia munuaissyöpätapauksia todettiin 1014, joista miehiä oli 633 ja naisia 381 (3). Kuolleisuus munuaissyövässä on Skandinaviassa alkanut laskemaan jo 1980-luvulla ja muissakin Euroopan maissa 1990-luvulla, mutta kuitenkin vielä osassa maista Euroopassa kuolleisuus munuaissyövässä on edelleen noussut (4). Viime vuosina hoito sekä diagnostiikka ovat kehittyneet (5). Noin 80 % on elossa vuoden seurannassa ja 5 vuoden kuluttuakin jopa 70 % on vielä elossa (6).

Yleisin histologinen löydös munuaissyövässä on kirkassoluinen munuaiskarsinooma, joka kattaa 75 % kaikista tapauksista. Muita tavallisia histologisia löydöksiä ovat papillaarinen (10 %) sekä kromofobinen (5 %) syöpä. (1, 7) Munuaissyövän eri histologiset tyypit ovat taudinkulultaan ja ennusteeltaan erilaisia (7), papillaarisella ja kromofobisella on osoitettu olevan parempi ennuste verrattuna kirkassoluiseen karsinoomaan (5). Kirkassoluinen karsinooma on diagnoosihetkellä yleensä muita munuaissyöpätyyppejä huomommin erilaistunut ja kooltaan suurempi, jolloin myös etäpesäkkeiden riski on kohonnut (7).

Tupakointi on tärkein riskitekijä munuaissyöväälle (6), sen arvellaan aiheuttavan kaikista munuaissyöpätapauksista jopa 24–30 % (7). Lisäksi kohonnut verenpaine ja lihavuus lisäävät munuaissyövän todennäköisyyttä (6). Suhteellinen riski, joka vastaa 5 painokiloa, on osoitettu lisäävän munuaissyövän riskiä naisilla 35 % ja miehillä 25 % (2). Osittain myös perinnölliset sairaudet, voivat lisätä munuaissyövän riskiä (8) ja noin 2–3 % munuaissyöpätapauksista aiheutuu perinnöllisistä syistä (7). Von Hippel-Lindaun oireyhtymä on perinnöllisistä sairauksista yleisin ja siihen liittyykin noin 30 % munuaissyöpäriski elinaikana (7, 8). Muita perinnöllisiä sairauksia, jotka altistavat munuaissyöväälle ovat muun muassa perinnöllinen leiomyomatoosi -munuaissyöpäalttius (HLRCC), jonka aiheuttaa erään entsyymin geenivirheet, sekä periytyvä papillaarinen munuaissyöpä (7).

Useimmat munuaissyöpäpotilaat ovat oireettomia pitkään (4). Oireisilla on yleensä pidemmälle kehittynyt syöpä kuin oireettomilla (9). Yli 60 % munuaissyöpätapauksista löytyy nykyään sattumalöydöksenä vatsan ultraäänellä tai tietokonetomografialla (TT) (4). Tyypillisiä oireita, ovat muun muassa hematuria eli verivirtsaisuus ja kylkikipu. Joskus todetaan myös palpoitaessa resistenssi vatsalla. (1, 8, 10) Myös yleisoireita voi esiintyä, kuten kuumeilua, laihtumista ja väsymystä (1, 6). Paraneoplastisia eli kasvaimen aiheuttamia oireita ja löydöksiä aiheuttavat etenkin kookkaat kasvaimet. Näihin oireisiin lukeutuu muun muassa hyperkalsemia, kohonnut verenpaine, anemia ja leukosytoosi. (1, 8) Levinneen syövän mahdollisia oireita voi olla etäpesäkkeistä johtuva särky ja patologinen murtuma, neurologiset oireet ja yskä (1, 4, 8).

Diagnostiikan kulmakivi munuaissyövän toteamisessa on ultraäänitutkimus, jolla on hyvä näkyvyys munuaisiin (1). Kaikututkimuksella on mahdollista havaita pienemmätkin kasvaimet ja sillä voidaan erottaa 97 % tapauksissa kysta ja kasvain toisistaan (8). Diagnoosi varmistetaan yleensä tietokonetomografialla, mutta myös magneettikuvausta käytetään (1). Tietokonetomografian avulla saadaan parempi käsitys kasvaimen koosta, paikallisesta levinneisyydestä ja mahdollisista etäpesäkkeistä (6, 8). Magneettikuvauksen etuina on sen suurempi pehmytkudoksen kontrasti ja se, ettei magneettikuvaus aiheuta säteilyrasitusta. Sen käyttö kuitenkin kannattaa rajata muun muassa raskaana oleville sekä munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville. (9)

Aiemmin käytetyn Fuhrmanin luokituksen sijaan on alettu käyttämään WHO/ISUP luokitusta. Kummatkin ovat neliportaisia, mutta WHO/ISUP on helpompi määrittää ja sen tutkimusten mukaan tulisi olla riippumattomampi patologisesta tulkinnasta, joka voi vaihdella eri patologioiden kesken (11). 1980-luvulta lähtien on munuaiskarsinooman ilmaantuvuus lisääntynyt ja se on saanut aikaan vaiheenmuutoksen (stage migration), jossa varhaisvaiheen syöpiä löytyy enemmän (12).

Levinneisyysluokituksessa munuaissyövän kohdalla käytetään TNM-luokitusta (Taulukko 1.1) (11). TNM-luokitus on hyödyllinen hoidon suunnittelussa sekä tulosten raportoinnissa (6).

Taulukko 1.1 TNM-luokitus munuaissyövässä (6, 11)

Primaarikasvain (T)	T1	Kasvaimen läpimitta $\leq 7$ cm, rajoittuu munuaiseen
	T1a	Kasvaimen läpimitta $\leq 4$ cm
	T1b	Kasvaimen läpimitta 4–7 cm
	T2	Kasvaimen läpimitta $> 7$ cm, rajoittuu munuaiseen
	T2a	Kasvaimen läpimitta 7–10 cm
	T2b	Kasvaimen läpimitta $> 10$ cm
	T3	Kasvain ulottuu suureen laskimoon tai munuaisen viereiseen rasvaan tai sinusrasvaan
	T3a	Kasvain ulottuu munuaisen viereiseen rasvaan tai sinusrasvaan tai tunkeutuu munuaislaskimoon
	T3b	Kasvain ulottuu alaonttolaskimoon pallean alapuolella
	T3c	Kasvain ulottuu alaonttolaskimoon pallean yläpuolella tai kasvaa kiinni laskimon seinämään
T4	Kasvain ulottuu Gerotan faskian läpi	
Paikalliset imusolmukkeet (N)	N0	Ei etäpesäkkeitä paikallisissa imusolmukkeissa
	N1	Etäpesäke yhdessä paikallisissa imusolmukkeissa
	N2	Etäpesäke useammassa kuin yhdessä paikallisessa imusolmukkeissa
Etäpesäkkeet (M)	M0	Ei etäpesäkkeitä muissa elimissä
	M1	Yksi tai useampi etäpesäke

Tärkein hoito suuremmissa osassa tapauksia on leikkaus (13), mutta hoitomuodon valinta riippuu kasvaimen vaiheesta ja siitä onko se jo ehtinyt levittää etäpesäkkeitä (4).

Munuaissyövän leikkausvaihtoehtoja ovat resektio eli osapoisto tai nefrektomia eli koko munuaisen poistaminen (14). Leikkausmenetelmän valintaan vaikuttavat kasvaimen koko, invaasiosyvyys, kasvutapa ja sijainti (1).

Leikkaukset voidaan suorittaa laparoskooppisesti eli tähystyskirurgisesti, robottivälineillä tai avoimesti (1).

Eräät tutkimukset ovat osoittaneet vähäisemmän perioperatiivisen verenvuodon, lyhyemmän operaatioajan sekä lyhyemmän sairaalahoitojakson niillä potilailla, jotka leikattiin laparoskooppisesti verrattuna niihin, joille tehtiin koko munuaisen poisto (15, 16, 17). Lisäksi osapoisto on yhteydessä parempaan munuaistoiminnan säilymiseen (2, 18, 19). Kokopoisto aiheuttaa 3–4 kertaa useammin munuaisen vajaatoiminnan osapoistoon verrattuna. Laparoskooppinen leikkaus voidaan tehdä alle 10 cm kasvaimille, mutta tätä suurempien kasvaimien leikkaamisessa käytetään usein avointa menetelmää. (1)

Avoin radikaali nefrektomia on ollut paras leikkausmenetelmä paikallisesti edenneen syövän hoidoksi aikaisemmin, mutta nykyään laparoskooppiset leikkausmenetelmät ovat tulleet korvaavaksi vaihtoehdoksi. Resektio on ottanut paikkansa pienempien kasvainten (alle 4 cm) hoidossa, koska tällöin voidaan säästää munuaista. (13, 15) Useat tutkimukset osoittavat kuitenkin, että resektio olisi hyvä menetelmä myös suurempien (> 4 cm) kasvaimien hoidossa (20, 21).

Ablatiivisina hoitovaihtoehtoina ovat mm. perkutaaninen radiofrekvenssi ablaatio (RFA) sekä kryoablaatio, joka voidaan tehdä joko laparoskooppisesti tai perkutaanisesti, sekä mikroaalto ja korkean intensiteetin ultraääni (4, 22). RFA sopii erityisesti iäkkäille potilaille, joilla on suurentunut riski leikkauskomplikaatioille (23). Paikallinen kasvaimen uusiutumisenopeus on RFA:ssa suurempi verrattuna osittaiseen nefrektomiaan, mutta etäpesäkkeiden esiintymisessä ei ollut eroa (4).

Levinneessä munuaissyövässä annetaan lääkehoitoa yleensä onkologin eli syöpätautilääkärin toimesta. Vuoteen 2006 asti sytokiinihoidoista interleukii-2 ja interferoni olivat vakiohoitomuotoja, mutta uusien täsmälääkkeiden tullessa markkinoille vuonna 2006, sytokiinien käyttö väheni, koska niiden sidettävyys ja teho olivat heikommat täsmälääkkeisiin verrattuna. (4, 6, 24) Täsmälääkkeiden päävaikutusmekanismina on angiogeneesin esto sekä mTOR-signaalintimolekyylin esto (6, 25, 26, 27). Anti-VEGF-hoitoihin lukeutuvat tyrosiinikinaasin estäjät sunitinibi sekä patsopanibi, jotka aiemmin olivat ensilinjanlääkkeitä (7). Toisen vaiheen hoitoihin kuuluvat mTOR-estäjä everolimuusi ja VEGFR-estäjä aksitinibi (1, 27). Nykyään ensilinjan lääkkeiksi suositellaan checkpoint-inhibiittoreita (PD-1-estäjät), joihin lukeutuu nivolumabi sekä ibilimumabi (1, 4). Niillä on todettu olevan parempi eloonjäämis ja objektiivinen vasteprosentti verrattuna sunitinibiin (4, 28, 29).

Sädehoidon indikaationa on suurimmalta osin oireiden, kuten hematurian tai kivun, hoito (6). Potilaan ennustetta sädehoito ei kuitenkaan paranna (1).

Tutkimuksen tarkoituksena on vertailla Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2000–2002 sekä 2015–2017 leikatuiden munuaissyöpäpotilaiden kirurgisia hoitotuloksia. Tutkimuksella halutaan antaa uutta tietoa Tays:ssa leikatuista munuaissyöpätapausten määristä sekä kirurgisista hoitotuloksista. Lisäksi tutkimuksen tulosten perusteella saadaan tietoa miten erilaiset muuttujat vaikuttavat hoitotuloksiin ja näiden pohjalta tulevaisuudessa hoitolinjoja voidaan kehittää yhä parempaan suuntaan.

## **2 AINEISTO JA MENETELMÄT**

Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus, jonka aineisto on kerätty vuosina 2000–2002 sekä vuosina 2015–2017 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa leikattujen munuaissyöpäpotilaiden potilasasiakirjamerkinnoista.

Identifioimme Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Tampereen yliopistollisessa sairaalassa potilastietokannoista ICD-koodilla C64.88 vuosina 2000–2002 sekä 2015–2017 diagnosoidut munuaissyöpäpotilaat. Rajasimme aineistoon vain yli 18-vuotiaat potilaat. Lisäksi haimme eri toimenpidekoodeilla (KAC00, KAC01, KAC10, KAC11, KAD00, KAD01) potilaat, joille on tehty munuaiskirurginen toimenpide. Ulkopuolelle jätettiin tapaukset, joiden munuaisleikkauksen syynä oli jokin muu kuin munuaissyöpä. Tällaisia olivat esimerkiksi tulehdus ja kystat. Myös resektiot jätettiin ulkopuolelle, resektioita oli yhteensä 86 vuosina 2015–2017. Tutkimuksen aineiston muodosti 116 vuosien 2000–2002 leikattuja potilaita sekä 128 vuosien 2015–2017 aikana leikattuja potilaita. Pidemmän ajan seuranta ei voitu toteuttaa, koska 2015–2017 leikattujen potilaiden pitkäaikaisseuranta ei ehtinyt juuri toteutumaan, koska aineiston läpikäyminen aloitettiin jo keväällä 2017.

Potilasasiakirjoista koottiin taulukointi SPSS-ohjelmaan ja potilasasiakirjamerkinnot koottiin Pirkanmaan Sairaanhoitopiirin tietorekisterijärjestelmästä. Potilaiden asiakirjamerkinnoista

kirjattiin potilaiden perustiedot kuten sukupuoli, siviilisääty, ikä, koulutus, pituus, paino, BMI, tupakointihistoria, pitkäaikaissairaudet ja lääkitys, sairastetut syövät, sukuanamneesi ja ASA-luokka. Pitkäaikaissairauksien avulla voitiin laskea jokaiselle Charlsonin komorbiditeetti-indeksi (CCI), joka kuvastaa potilaan riskiä kuolla vuoden kuluessa sairaalaan päätymisestä (Taulukko 2.1).

Taulukko 2.1 Charlsonin komorbiditeetti-indeksi, Quan 2011 mukaan

Parametri	Pisteet
Sydämen vajaatoiminta	2
Dementia	2
Krooninen keuhkosairaus	1
Reumaattinen sairaus	1
Lievä maksasairaus	2
Vaikea maksasairaus	4
Diabetes, jossa krooniset komplikaatiot	1
Toispuoli- tai alaraajahalvaus	2
Munuaissairaus (ei munuaissyöpä)	1
Maligniteetti	2
Metastaattinen syöpä	6
AIDS/HIV	4

Diagnostiikasta kerättiin diagnoosin päivämäärä, diagnoositapa (sattumalöydös, oireiden perusteella), kuvantamistapa (ultraääni, TT, MRI), laboratoriolöydökset diagnoosihetkellä, kuvantamisella arvioitu kasvaimen koko (mm), mahdollinen biopsia, oliko syöpä mahdollisesti jo metastasoitunut vai paikallinen.

Leikkaukseen liittyvistä tiedoista kerättiin operatööri/operatöörit, leikkausmenetelmä (avoin vs. laparoskooppinen) ja leikkaustavoite (kuratiivinen vs. palliatiivinen), leikkauksen kesto, leikkausvuoto ja mahdollisesti annetut verituotteet, leikkauksenaikaiset ja leikkauksen jälkeiset komplikaatiot, sairaalaoloaika. Komplikaatioiden luokittelussa käytettiin Clavien-Dindo luokittelua (taulukko 2.2).

Taulukko 2.2. Clavien-Dindo-luokitus (30)

Aste	Selitys
I	Mikä tahansa poikkeavuus postoperatiivisessa hoidossa, joka ei vaadi lääkkeellistä tai kirurgista hoitoa eikä radiologista tutkimusta *
II	Vaatii lääkehoitoa **, verensiirtoa tai parenteraalista ravintoa
III	Vaatii leikkausta, endoskopiaa tai radiologiaa
IIIa	Toimenpide tehdään ilman anestesiaa
IIIb	Toimenpide tehdään anestesian kanssa
IV	Henkeä uhkaava komplikaatio (ml. keskushermostokomplikaatiot), jotka tarvitsevat tehohoitoa
IVa	Yhden elimen toimintahäiriö (ml. dialyysi)
IVb	Monielinhäiriö
V	Kuolema

\* Lääkkeelliseen hoitoon kuuluu mm. antiemeetit, kuumelääkkeet, kipulääkkeet, diureetit, elektrolyytit. Lisäksi luokkaan kuuluu fysioterapia, leikkaushaavainfektiot

\*\* lääkehoitoon kuuluu muut lääkkeet mitä kohdassa I ei lueteltu

Lisäksi kerättiin kasvaimen histologiaan liittyviä tietoja, kuten kasvaimen koko, TNM-luokitus, levinneisyys, invaasio, munuaissyöpätyyppi (kirkassolu, papillaarinen, kromofobinen).

Tilastolliset analyysit suoritettiin käyttämällä SPSS 22 -ohjelmaa. Tilastolliset analyysit tehtiin käyttämällä Khiin neliö-, MannWhitneyn sekä yksisuuntaista riippumattoman otoksen T-testiä. Tilastollisesti merkittävän tuloksen rajana pidettiin p-arvoa 0.05 tai pienempi.

## 3 TULOKSET

### 3.1 Potilaiden taustatiedot

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa leikattiin vuosina 2000–2002 116 munuaissyöpäpotilasta ja vuosina 2015–2017 128 potilasta. Kaikki olivat aikuispotilaita. Vuosina 2000–2002 keskimääräinen ikä diagnoosivaiheessa oli miehillä 61,7 vuotta ja naisilla 67,9 vuotta. Vastaavat luvut 2015–2017 oli miehillä 66,1 ja naisilla 67,2. Molemmissa ryhmissä miehet olivat nuorempia saadessaan munuaissyöpädiagnoosin naisiin verrattuna.

Taulukko 3.1.1. Munuaissyöpäpotilaiden perustietotaulukko jaettuna vuosille 2000–2002 ja 2015–2017. Lisäksi jaettu sukupuolen mukaan.

	2000–2002		2015–2017	
	Miehet (n=60)	Naiset (n=56)	Miehet (n=75)	Naiset (n=53)
n (%)	51,7	48,3	58,6	41,4
<b>BMI (ka)</b>	26,4	27,1	27,5	28,2
<b>Tupakointi; n (%)</b>				
Data puuttuu	27 (45,0 %)	44 (78,6 %)	26 (34,7 %)	22 (41,5 %)
Ei ole koskaan	7 (11,7 %)	3 (6,4 %)	29 (38,7 %)	25 (47,2 %)
Lopettanut	10 (16,7 %)	7 (12,5 %)	6 (8,0 %)	2 (3,8 %)
Kyllä	16 (26,7 %)	2 (3,6 %)	14 (18,7 %)	4 (7,5 %)
<b>CCI</b>				
0–2	30 (50,0 %)	24 (42,9 %)	34 (45,3 %)	18 (34,0 %)
3–5	15 (25,0 %)	14 (25,0 %)	35 (46,7 %)	29 (54,7 %)
6–	15 (25,0 %)	18 (32,1 %)	6 (8,0 %)	6 (11,3 %)
<b>ASA</b>				
1	2 (3,3 %)	0 (0,0 %)	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)
2	21 (35,0 %)	13 (23,2 %)	27 (36,0 %)	20 (37,7 %)

3	29 (48,3 %)	38 (67,9 %)	38 (50,7 %)	30 (56,6 %)
4	8 (13,3 %)	5 (8,9 %)	8 (10,7 %)	3 (5,7 %)
<b>Diagnoositapa</b>				
Ultraääni	49 (81,7 %)	44 (78,6 %)	20 (26,7 %)	13 (24,5 %)
TT	8 (13,3 %)	10 (17,9 %)	54 (72,0 %)	37 (69,8 %)
MRI	3 (5,0 %)	1 (1,8 %)	1 (1,3 %)	3 (5,7 %)
<b>Sattumalöydös</b>				
Data puuttuu	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Kyllä	28 (46,7 %)	32 (57,1 %)	41 (54,7 %)	28 (52,8 %)
Ei	31 (51,7 %)	24 (42,9 %)	34 (45,3 %)	25 (47,2 %)
<b>Oireiden esiintyminen diagnoosivaiheessa</b>				
Data puuttuu	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (3,8 %)
Esiintyi	43 (78,3 %)	37 (66,1 %)	41 (54,7 %)	31 (58,5 %)
Ei esiintynyt	16 (21,7 %)	19 (33,9 %)	34 (45,3 %)	20 (37,7 %)

TT = tietokonetomografia, MRI = magneettikuvaus

Vuosina 2000–2002 yhteensä 19 (16,4 %) oli sairastanut muun syövän ennen diagnoosia ja lisäksi 7 (6,0 %) potilaalla löydettiin munuaissyöpädiagnoosin yhteydessä myös jokin toinenkin syöpä. Vastaavasti vuosina 2015–2017 22 (17,2 %) potilasta olivat sairastaneet toisen syövän ennen munuaissyöpädiagnoosia. Yleisimmät syövät mitä potilaat olivat aiemmin sairastaneet, olivat ruoansulatuselimistön syövät, rintasyöpä ja eturauhassyöpä.

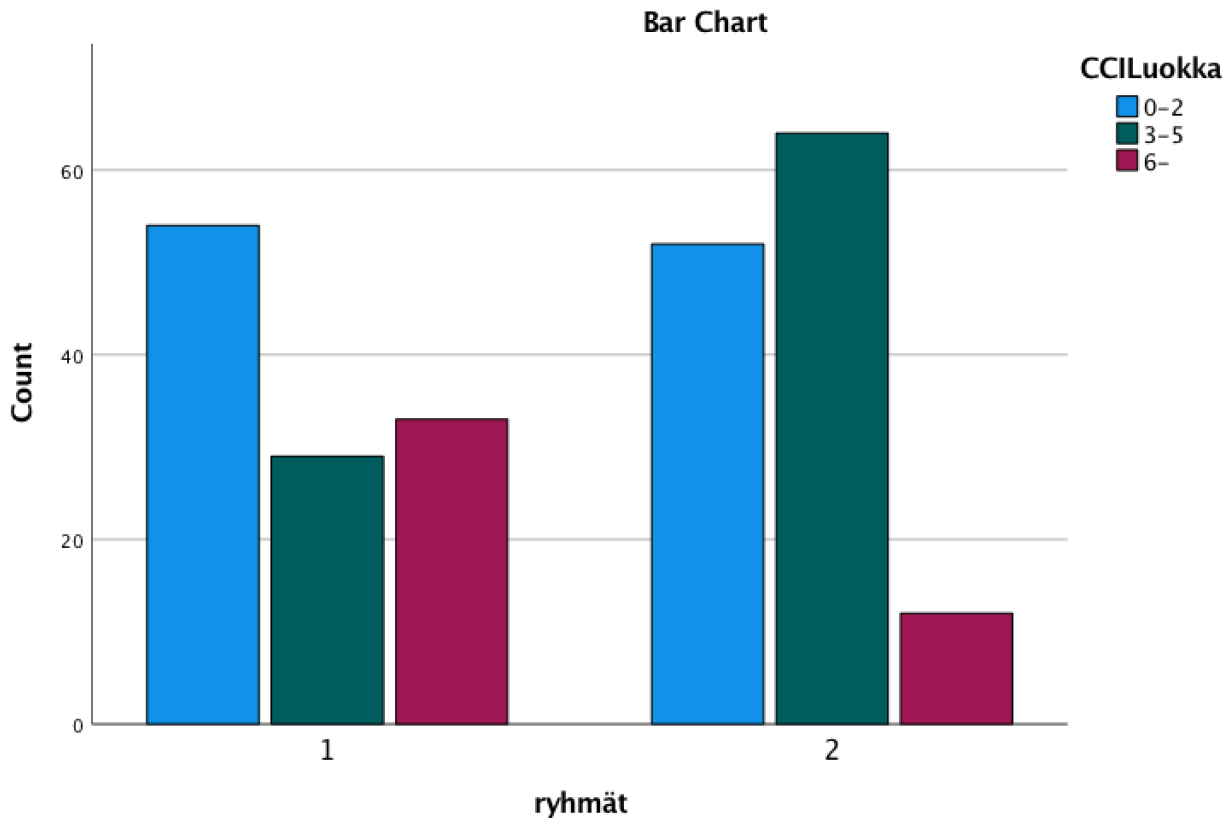
Suurimmalla osalla todettiin paikallinen solidi syöpä. Leikatuilla potilailla oli metastaattinen syöpä 2000-2002 27,6 %:lla ja vuosina 2015-2017 23,4 %:lla, ero oli ryhmien välillä pieni eikä tilastollisesti merkittävä ( $p=0.46$ ). Metastaaseja oli molemmissa vertailuryhmissä tyypillisesti vain yhdessä elimessä ja yleisin paikka metastaasille oli keuhkot (2000–2002 65,9 % ja 2015–2017 57,1 %). Toiseksi yleisin metastasointi paikka vuosina 2015–2017 oli imusolmukkeet (42,6 %) ja kolmanneksi yleisin lisämunuainen (28,6 %). Vastaavasti vuosina 2000–2002 seuraavaksi yleisimmät paikat keuhkojen jälkeen olivat maksa (25,0 %), imusolmukkeet (21,9 %) sekä lisämunuainen 18,8 %.

Oireista paikalliset oireet, muun muassa kipu, olivat yleisempiä, kuin yleisoireet tai mahdollisen metastaasin aiheuttamat oireet. Vuosina 2000–2002 paikallisia oireita oli 42,4 %:lla potilaista, vuosina 2015–2017 vastaava luku oli 38,3 %.

TT:llä kuvattuna vuosina 2000–2002 kasvaimen koko keskimäärin oli miehillä 80,4 mm ja naisilla 73,3 mm. Vuosina 2015–2017 vastaavat luvut 83,2 mm ja 69,1 mm. Kuitenkin on huomioitava, että vuosina 2015–2017 on resekoitu pienemmät tuumorit, joten siksi nefrektomiaan on päätynyt suurempia tuumoreita verrattuna vuosien 2000–2002 keskimääräisiin tuumorikokoihin.

Biopsia suoritettiin vain pienelle osalle potilaista, vuosina 2000–2002 9,5 %:lle tehtiin biopsia ja vuosina 2015–2017 5,5 %:lle.

Vuosina 2000-2002 CCI oli 28,4 %:lla yli 6 pistettä, verrattuna vuosiin 2015-2017, jolloin vain 9,4 % oli saanut yli 6 pistettä ( $p < 0.05$ ). Katso Kuva 3.1.1.



Kuva 3.1.1. Charlsonin komorbiditeetti-indeksin (CCI) jakautuminen. CCI ryhmitelty kolmeen luokkaan (0–2 pistettä, 3–5 pistettä, yli 6 pistettä). Ryhmä 1 = vuosina 2000–2002 leikatut. Ryhmä 2 = vuosina 2015–2017 leikatut.

### 3.2 Kirurginen hoito

Vuosina 2000–2002 kaikille potilaille suoritettiin avoin leikkaus, joko transabdominaalisesti (90,5 %) tai retroperitoneaalisesti (9,5 %). Vuosina 2015–2017 käytettiin avoimen leikkauksen lisäksi myös laparoskooppista leikkausta, avoimesti leikattiin 36,7 % potilaista, kun taas laparoskooppisesti 63,3 %. Naisten ja miesten välillä ei ollut juuri eroa kumpaa leikkaustekniikkaa käytettiin, naisia laparoskooppisesti leikattiin 67,9 % ja miehiä 60,0 % vuosina 2015–2017.

	2002–2002		2015–2017	
	Miehet (n=60)	Naiset (n=56)	Miehet (n=75)	Naiset (n=53)
<b>Leikkaustavoite; n (%)</b>				
Data puuttuu	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (5,3 %)	4 (7,5 %)
Kuratiivinen	47 (78,3 %)	43 (76,8 %)	62 (82,7 %)	42 (79,2 %)
Palliativinen	13 (21,7 %)	13 (23,2 %)	9 (12,0 %)	7 (13,2 %)
<b>Operatöörit; n (%)</b>				
EL yksin	6 (10,0 %)	4 (7,1 %)	12 (14,7 %)	5 (9,4 %)
EVL yksin	2 (3,3 %)	0 (0,0 %)	2 (2,7 %)	1 (1,9 %)
EL + EL	13 (21,7 %)	11 (19,6 %)	14 (18,7 %)	16 (30,2 %)
EL + EVL	32 (53,3 %)	37 (66,1 %)	39 (52,0 %)	22 (41,5 %)
EVL+EVL	4 (6,7 %)	4 (7,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
3 urologia	2 (3,3 %)	0 (0,0 %)	6 (8,0 %)	7 (13,2 %)
Urologi + muu	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	2 (2,7 %)	2 (3,8 %)
<b>Leikkauksen kesto (min, ka)</b>	149,9	124,6	163,6	162,7
<b>Verensiirto leikkauksen yhteydessä</b>	31 (51,7 %)	27 (48,2 %)	9 (12,0 %)	6 (11,3 %)
<b>Leikkausvuoto (mediaani, (vaihteluväli))</b>	765,0 (100– 13300)	515,0 (50–6000)	300,0 (5–4225)	150,0 (10–4120)
<b>Clavien-Dindo; n (%)</b>				
Ei komplikaatioita	44 (73,3 %)	42 (75,0 %)	52 (72,2 %)	42 (80,8 %)
I-II	4 (6,7 %)	6 (10,7 %)	18 (25,0 %)	8 (15,4 %)
III-V	12 (20,0 %)	8 (14,3 %)	2 (2,8 %)	2 (3,8 %)
<b>Sairaalaoloaika vrk (ka, vaihteluväli)</b>	7,5 (2–17)	7,5 (4–27)	5,8 (2–17)	5,1 (2–14)

EL = erikoislääkäri

EVL = erikoistuva lääkäri

Palliatiivisia leikkauksia on vuosina 2015-2017 ollut vähemmän ( $p = 0.068$ ). Vuosina 2000-2002 palliatiivisesti leikatuilla oli huomattavasti enemmän leikkausvuotoa verrattuna kuratiivisesti leikattuihin ( $p < 0.05$ ), kun taas vuosina 2015-2017 ei tilastollisesti merkittävää eroa ollut ( $p=0.11$ ). Komplikaatioiden määrässä ei ollut eroa kummassakaan ryhmässä vertaillen palliatiivista sekä kuratiivista leikkausta (2000-2002  $p=0.73$  ja 2015-2017  $p=0.20$ ). Vuosina 2000-2002 kuratiivisesti leikatuille annettiin leikkauksen yhteydessä useammin verensiirtoja, kuin palliatiivisesti leikatuille ( $p < 0.05$ ), mutta vuosina 2015-2017 tällaista eroa ei havaittu ( $p=0.532$ ). Sairaalaoloajassa ei ollut eroa eri leikkaustavoitteiden välillä kummassakaan ryhmässä (2000-2002  $p=0.90$ , 2015-2017  $p=0.13$ ).

Leikkausten kestot ovat pidentyneet ( $p < 0.05$ ). Vuosina 2000–2002 operaatioajan mediaani oli 120,0 min ja vuosina 2015–2017 150,0 min. Lisäksi sairaalassaoloaika on lyhentynyt ( $p < 0.05$ ). (Taulukko 3.2.2).

Taulukko 3.2.2. Eri muuttujien (leikkauksen kesto, leikkausvuoto, sairaalaoloaika) vertailua eri vuosina leikattujen munuaissyöpäpotilaiden kesken.

	<b>2000–2002</b>	<b>2015–2017</b>	<b>p</b>
Leikkauksen kesto (min) (mediaani)	120,0	150,0	< 0.05
Leikkausvuoto (ml) (mediaani)	650 ml	200 ml	< 0.05
Sairaalaoloaika (vrk) (keskiarvo)	7,5	5,5	< 0.05

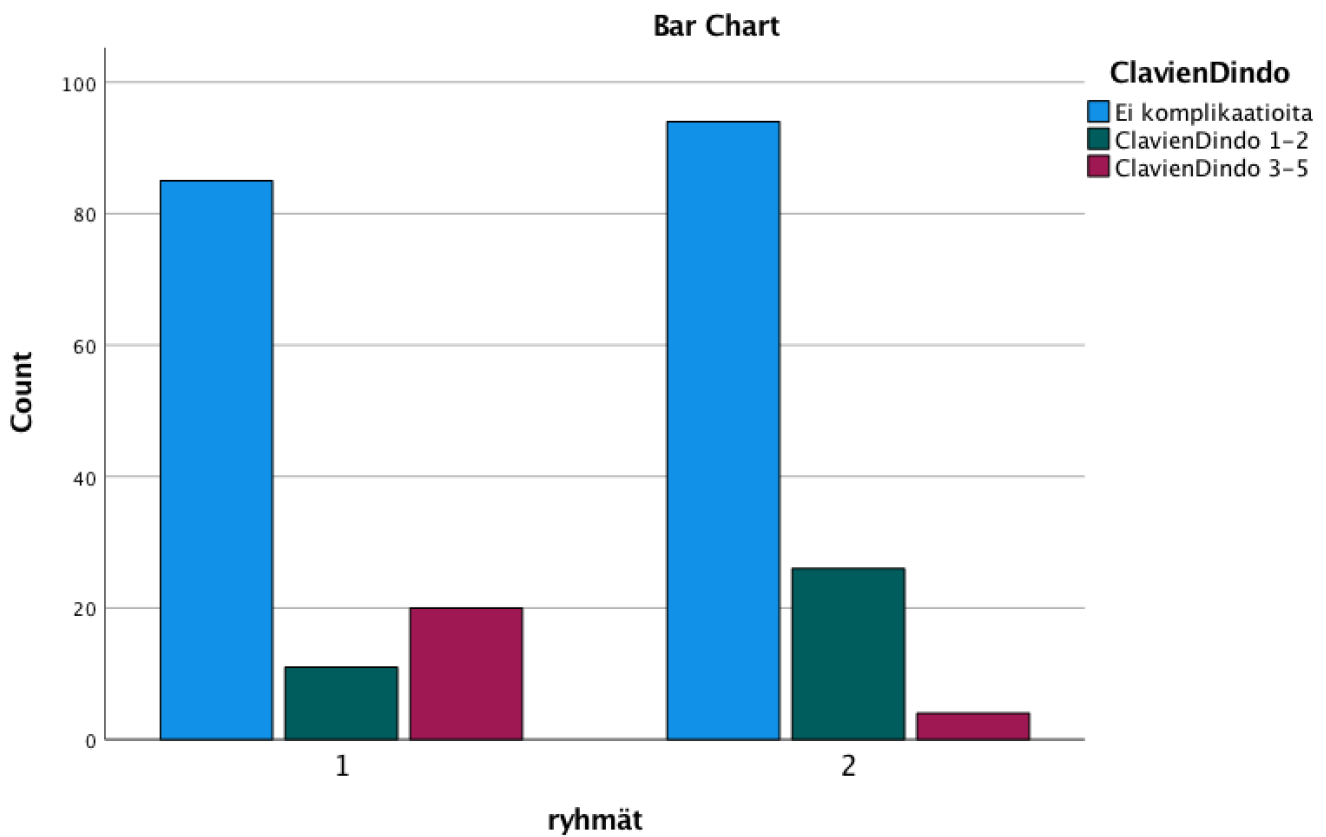
Leikkausvuodon määrä oli selvästi suurempi vuosina 2000–2002, kuin 2015–2017 ( $p < 0.05$ ), katso Taulukko 3.2.2. Antikoagulanttihoito ei kummassakaan ryhmässä lisännyt leikkausvuodon määrää (2000-2002  $p=0.67$ , 2015-2017  $p=0.69$ ).

Tarkasteltuna pelkästään vuosia 2015-2017, leikkausvuotoa oli avoimessa leikkauksessa enemmän laparoskooppiseen verrattuna (865 ml vs. 50 ml (mediaanit),  $p < 0.05$ ).

Verensiirtoja tehtiin avoimissa leikkauksissa enemmän (17,0 % vs. 2,5 %,  $p < 0.05$ ).

Sairaalassa avoimesti leikatut potilaat viettivät keskimäärin 7,0 päivää, kun taas laparoskooppisesti leikatut 4,7 päivää ( $p < 0.05$ ).

Clavien-Dindo-luokituksessa vuosina 2000–2002 oli I-II asteen komplikaatioita 9.5 % ja III-V asteen komplikaatioita 17,2 %. Vastaavat prosenttiluvut 2015-2017 oli 21,0 % ja 3,2 % ( $p < 0.05$ ).



Kuva 3.2.1. Clavien-Dindo-luokitus. Ryhmä 1 = vuosina 2000–2002 leikatut munuaissyöpäpotilaat. Ryhmä 2 = vuosina 2015–2017 leikatut munuaissyöpäpotilaat.

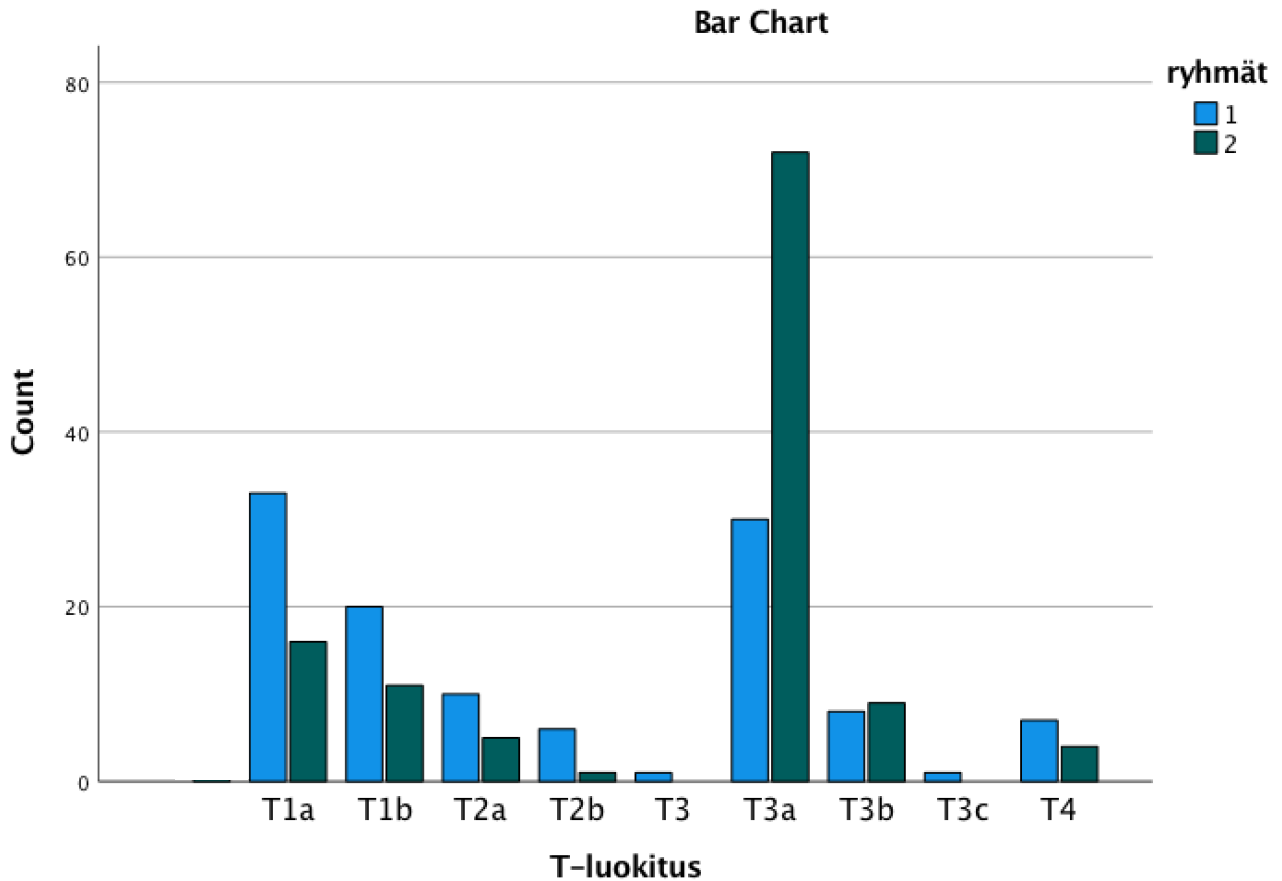
### 3.3 Histologia

Taulukko 3.3.1. Histologia.

	2000–2002		2015–2017	
	Miehet (n=60)	Naiset (n=56)	Miehet (n=75)	Naiset (n=53)
<b>Lopullinen T-luokka; n (%)</b>				
Ei tiedossa	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (5,3 %)	6 (11,3 %)
T1a	19 (31,7 %)	14 (25,0 %)	7 (9,3 %)	9 (17,0 %)
T1b	4 (6,7 %)	16 (38,6 %)	5 (6,7 %)	6 (11,3 %)
T2a	2 (3,3 %)	8 (14,3 %)	3 (4,0 %)	2 (3,8 %)
T2b	5 (8,3 %)	1 (1,8 %)	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)
T3a	18 (30,0 %)	13 (23,2 %)	47 (62,3 %)	25 (47,2 %)
T3b	6 (10,0 %)	2 (3,6 %)	6 (8,0 %)	3 (5,7 %)
T3c	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
T4	5 (8,3 %)	2 (3,6 %)	2 (2,7 %)	2 (3,8 %)
<b>Fuhrmanin luokitus; n (%)</b>				
Ei tiedossa	5 (8,3 %)	7 (12,5 %)	6 (8,0 %)	7 (13,2 %)
I	3 (5,0 %)	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)	2 (3,8 %)
II	18 (30,0 %)	15 (26,8 %)	23 (30,7 %)	28 (52,8 %)
III	26 (43,3 %)	21 (37,5 %)	31 (40,0 %)	10 (18,9 %)
IV	8 (13,3 %)	11 (19,5 %)	15 (20,0 %)	6 (11,3 %)
<b>Tuumorin koko (mm, ka)</b>	71,8	64,6	78,2	67,4

Yleisin mununuaissyöpätyyppi oli kirkassoluinen munuaissyöpä sekä vuosina 2002–2002 (88,7 %) että 2015–2017 (75,8 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat papillaarinen ja kromofobinen munuaissyöpä.

Kuvassa 3.3.1 T-luokitukset sekä vuosina 2000–2002 sekä 2015–2017. Huomioitavaa on, että vuosina 2015–2017 on pyritty resekoimaan T1-kasvaimet (yhteensä 86 resektiota vuosina 2015–2017).



Kuva 3.3.1. T-luokitusten jakauma. Ryhmä 1 = 2000–2002 leikatut potilaat. Ryhmä 2 = 2015–2017 leikatut potilaat.

## 4 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin munuaissyövän kirurgisia hoitotuloksia vertaillen vuosia 2000–2002 ja 2015–2017. Tuloksissa keskityttiin etenkin verensiirtojen ja verenvuodon määrään leikkauksissa, ilmenneisiin komplikaatioihin, sairaalassaoloaikaan, joista löytyikin eroavaisuuksia eri vuosien välillä.

Vuosina 2000–2002 potilaiden keski-ikä munuaissyövän diagnoosihetkellä oli 66,2 vuotta. Vuosina 2015–2017 vastaava potilaiden keski-ikä diagnoosihetkellä oli 66,6. Naiset olivat keskimäärin vanhempia saadessaan diagnoosin miehiin verrattuna sekä 2000–2002 että 2015–2017, saman suuntaisia tuloksia on nähtävissä myös Suomen syöpärekisterin tilastoissa koskien munuaissyöpää (3).

Sattumalöydöksenä munuaissyöpä todettiin 51,7 %:lla vuosina 2000–2002 ja 53,9 %:lla vuosina 2015–2017. Kirjallisuuden mukaan tyypillisesti nykyään sattumalöydöksiä on noin 60 % kaikista tapauksista, monet pysyvät siis oireettomina hyvinkin pitkään. Klassinen kolmioire eli kylkikivun, makroskooppisen hematurian ja vatsan palpoituva resistenssi on nykypäivänä harvinainen, ja ennustaakin pitkälle edennyttä tautia ja huonoa ennustetta. (4)

Lähteestä riippuen kirjallisuuden mukaan metastasoitunutta munuaissyöpää sairastaa diagnoosivaiheessa noin 20–30 % (1, 31, 32), joka vastaa myös vuosien 2000–2002 ja 2015–2017 perustuvia tuloksia. Hieman vähemmän oli leikattu metastasoitunutta syöpää vuosina 2015–2017 verrattuna 2000-luvun alkupuoliskolle. Tämän taustalla vaikuttaa munuaissyövän lääkehoidossa tapahtunut kehitys, jonka johdosta keski- tai huonon ennusteen potilaat ohjataan primääristi lääkehoitoarvioon.

Verensiirtojen määrissä oli huomattava ero vertailuryhmien välillä. Vuosina 2000–2002 verensiirto suoritettiin leikkauksen aikana 50,0 %:lle potilaista, kun taas vuosina 2015–2017 vain 11,7 % sai verensiirron leikkauksen aikana. Verenvuodon määrä oli keskimäärin suurempi vuosina 2000–2002 (Md. 650 ml) verrattuna vuosiin 2015–2017 (Md. 200 ml). Taustalla todennäköisesti vaikuttaa laparoskooppisen leikkausmenetelmän käyttöönotto sekä anestesia- ja analgeettien yhä paremmat toimintatavat. Vähäisempi verenvuoto myös vaikuttaa siihen, ettei verensiirtoja tarvita enää niin usein. Kirjallisuudessa on todettu, että

paikalliseen tautiin tehty radikaali munuaisenpoisto vaatii huomattavasti vähemmän verensiirtoa, verrattuna laaja-alaisempaan tai metastasoineeseen munuaissyövän kirurgiseen hoitoon (33). Tutkimuksissa on lisäksi osoitettu verensiirron olevan yhteydessä heikentyneeseen ennusteeseen (34, 35, 36), komplikaatoriskin suurentumiseen sekä metastaasien etenemiseen (37).

Vuosina 2015–2017 sairaalassaoloaika oli hieman lyhyempi verrattuna vuosiin 2000–2002. Kirjallisuuden mukaan laparoskooppinen leikkaus on yhteydessä lyhyempään sairaalassaoloaikaan (16, 38, 39), mikä sopii tässä työssäkin saatuihin tuloksiin.

Kirurgisten menetelmien kehittymisen myötä yhä etenevissä määrin pyritään leikkaamaan munuaissyövät laparoskooppisesti (8). Saatujen tulosten mukaan avoimesti leikattujen potilaiden sairaalassaoloaika oli pidempi, samoin heillä oli enemmän leikkausvuotoa sekä useammin päädyttiin verensiirtoon leikkauksessa verrattuna laparoskooppisesti leikattuihin potilaisiin. Laparoskooppinen nefrektomia on yhteydessä lyhyempään sairaalassaoloaikaan, pienempään verenhukkaan sekä vähäisempään kipulääkkeiden tarpeeseen (4, 15). Tämäkin puoltaa sitä, että lapaskooppista leikkausmenetelmää kannattaa mahdollisuuksien mukaan suosia.

T1-kasvaimet pyritään nykyään resekoimaan, tämän vuoksi ryhmiä ei voida verrata keskenään T-luokan suhteen. Lisäksi tämä näkyy myös leikattujen kasvaimien koossa, koska tässä työssä ei huomioitu, että pienemmät kasvaimet ovat resekoitu vuosina 2015–2017 ja tämän vuoksi tuloksissa näyttää siltä, että kasvaimet ovat keskimäärin suurempia nykyisin.

Diagnostiikka on kehittynyt ja sen vuoksi syövät löydetään varhaisemmassa vaiheessa ja resektiokin mahdollistuu. Varmaankin myös kuvantaminen on kehittyneempää ja laitteet parempia, jolloin ultraäänelläkin on munuaissyöpä löydettävissä jo aikaisemmassa vaiheessa. Vuosina 2015–2017 kuitenkin lopulliseksi diagnoositavaksi kuvantamisessa oli merkitty suuremmalla osalla TT eli tietokonetomografia, kun taas vuosina 2000–2002 ultraääni oli diagnoositavassa yleisin.

Yhteenvetona voidaan todeta, että nefrektomian osalta verensiirtojen ja verenvuodon määrä leikkauksen aikana ovat vähentyneet. Nykyään vakavien komplikaatioiden määrä

on selvästi laskenut verrattuna 2000-luvun alussa ilmenneisiin komplikaatioihin, ja tätä kautta sairaalassaoloaikakin on lyhentynyt. Edelleen leikataan vähintäänkin yhtä vaativaa kirurgiaa kuin aikaisemmin, mutta uusien leikkausmenetelmien kehittyminen sekä niihin annettu koulutus ovat selkeästi jo vaikuttaneet kirurgisiin hoitotuloksiin munuaissyövän osalta.

## Lähteet

1. Nisen H. Munuaiskasvaimet. Teoksessa Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P. (toim.). Kirurgia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A ym. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2019;75, s. 74-84.
3. Suomen syöpärekisteri. [päivitetty 7.6.2020]. <https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat>
4. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2020 Update. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
5. Sunela K, Kataja M, Lehtinen E, Salminen T ym. Prognostic factors and long-term survival in renal cell cancer patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(6):454-60.
6. Raitanen M. Munuaissyöpä. *Duodecim* 2019; 135(17): 1651–2.
7. Bono P, Joensuu H. Munuaissyöpä. Teoksessa Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Roberts P.J, Jyrkkö S, Kouri M, Teppo L (toim.). *Syöpätaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2013.
8. Nurmi M. Munuaiskasvaimet. Teoksessa Taari K, Aaltomaa S, Nurmi M, Parpala T, Tammela T (toim.). *Urologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2013
9. Rossi S, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World J Urol*. 2018; 36(12):1927-1942.
10. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: review of etiology, pathophysiology and risk factor. *Biomedical papers*. 2016;160(2):183-194.
11. Warren A.Y, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol*. 2018; 36(12): 1913-1926.
12. Patel H.D, Gupta M, Joice G.A, Srivastava A ym. Clinical stage migration and survival for renal cell carcinoma in the United States. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):343-348.
13. Nunez Bragayac L.A, Abbotoy D, Attwood K, Darwiche F, Hoffmeyer J, Kauffman E.C, Schwaab T. Outcomes of minimal invasive vs open radical nephrectomy for the treatment of locally advanced renal cell carcinoma. *J Endourol*. 2016; 30(8): 871-6.
14. Sunela K, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Munuaissyövän hoito ja ennuste. *Potilaan lääkirilehti*. 2014; 69(40):2529–34.
15. Hemal A.K, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta N.P. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: A long-term prospective comparison. *The Journal of Urology*. 2007; 177(3): 862-866.
16. Dong W, Zejun X, Jianzong S, Changling L, Nianzeng X. Comparison of laparoscopy and open radical nephrectomy of renal cell cancer. *Open Med*. 2019; 17(14): 392-397.
17. Sprengle P, Power N, Ghoneim T, Touijer K ym. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol*. 2012; 61(3): 593-9.
18. Alam R, Patel H, Sumah T, Srivastava ym. Comparative effectiveness of management options for patients with small renal masses: a prospective cohort study. *BJU international*. 2018; 123(1): 42-50.
19. Simmons M, Chung B.I, Gill I.S. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm. *European Urology*. 2009; 55(1): 199-208.
20. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R ym. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *The Journal of Urology*. 2009; 181(1): 35-41.

21. Becker F, Roos F.C, Jannsen M, Brenner W ym. Short-term functional and oncological outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumors  $\geq 7$  cm. *European Urology*. 2011; 59(6): 938-939.
22. Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal Cell Carcinoma. *The Lancet*. 2009; 373(9669): 1119-1132.
23. Park J, Yang S, Shin J, Na Y, Song K, Lim J. Oncological and functional outcomes of laparoscopic radiofrequency ablation and partial nephrectomy for T1a renal masses: A retrospective single-center 60-month follow-up cohort study. *Urol J*. 2019 Feb 21;16(1):44-49.
24. Bedke J, Gauler T, Grunwald V, Hegele A ym. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2017;35(2):179-188.
25. Francisco A, Macia M, Alonso F, Garcia P ym. Onco-Nephrology: Cancer, chemotherapy and kidney. *Nefrologia*. 2019; 39(5):455-562.
26. Motzer R, Hutson T, Glen H, Michaleson D ym. Lenvatinib, everolimus and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomized, phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet oncology*. 2015;16(15):1473-1482.
27. Choueiri T, Escudier B, Powles T, Tannir N ym. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (meteor): Final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *The Lancet oncology*. 2016; 17(7): 917-927.
28. Motzer R, Tannir N, McDermott D, Frontera A ym. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
29. Cella D, Grunwald V, Escudier B, Hammers H ym. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Checkmate 214): a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):297-310.
30. The Clavien-Dindo Classification.  
[https://www.baus.org.uk/patients/surgical\\_outcomes/grading\\_of\\_surgical\\_complications.aspx](https://www.baus.org.uk/patients/surgical_outcomes/grading_of_surgical_complications.aspx). [Sireerattu 16.8.2020]
31. Kim J, Kim S, Sonf M, Joo J ym. Survival and clinical prognostic factors in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targetes therapy: A multi-institutional retrospective study using the Korean metastatic renal cell carcinoma registry. *Cancer Med*. 2019;8(7):3401-3410.
32. Gong J, Maia M, Dizman N, Govindarajan A ym. Metastasis in renal cell carcinoma: Biology and implications for therapy. *Asian J Urol*. 2016;3(4):286-92.
33. Shvarts O, Tsui K H, Smith R B, Kernion J B ym. Blood loss and the need of transfusion in patients who undergo partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000;164(4):1160-3.
34. Abu-Ghanem Y, Zilberman D, Dotan Z, Kaver I ym. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2018;36(1):1215-1220.
35. Linder B, Thompson R, Liebovich B, Chevillie J ym. The impact of perioperative blood transfusion on survival after nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU int*. 2014;114(3):368-74.
36. Park Y, Kim Y-J, Kang S, Kim H ym. Association between perioperative blood transfusion and oncologic outcomes after curative surgery for renal cell carcinoma. *J Cancer*. 2016;7(8):965-972.
37. Abu-Ghanem Y, Dotan Z, Zilberman D, Kaver I ym. Intraoperative but not postoperative blood transfusion adversely affect cancer recurrence and survival following nephrectomy for renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):1160.

38. Rosoff J, Raman J, Sosa R, Pizzo J. Laparoscopic nephrectomy for renal masses 7 centimeters or larger. *JSLs*. 2009;13(2):148-153.
39. Acar C, Bilen C, Bayazit Y, Aslan G, Koni A ym. Quality of life survey following laparoscopic and open radical nephrectomy. *Urol J*. 2014;11(6):1944-50.