

Noora Honkanen

**SYTOREDUKTIIVISET NEFREKTOMIAT TAMPEREEN  
YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA 1998-2017**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Syyskuu 2022

## TIIVISTELMÄ

Noora Honkanen: Sytoreduktiiviset nefrektomiat Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 1998–2017

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Syyskuu 2022

---

Munuaissyöpä on 9. yleisin syöpä miehillä ja 14. yleisin syöpä naisilla. Noin puolet potilaista menehtyy tautiinsa. Levinneen taudin ennuste on huono. Ainoa parantava hoitomuoto on kasvaimen poisto kirurgisesti. Levinnyttä tautia voidaan hoitaa sytoreduktiivisella nefrektomialla, jossa kirurgisesti poistetaan munuainen ennen systeemisten lääkehoitojen aloittamista.

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan TAYS:ssa vuosina 1998–2017 tehtyjen sytoreduktiivisten nefrektomioiden kirurgisen hoidon tuloksia ja ennustetta. Tutkimuksen aineistona käytetään vuosien 1998–2017 aikana Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettuja munuaissyöpäpotilaita. Tutkimus on retrospektiivinen.

Tutkimuksessa kuratiivisesti operoitujen potilaiden ennuste aineistossa oli selvästi paras, sytoreduktiivisesti hoidetuilla potilailla oli parempi ennuste kuin operatiivisen hoidon ulkopuolella olleilla potilailla. Sytoreduktiivisiin nefrektomioihin liittyi enemmän leikkauksenaikaisia komplikaatioita kuin kuratiivisiin nefrektomioihin ja leikkausverenvuoto oli keskimääräistä suurempi. Myös leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita esiintyi enemmän, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Sairaalaoloaika oli myös keskimäärin yhden päivän pidempi sytoreduktiivissa leikkauksissa.

Potilailla, joille tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia, 1 vuoden elossaoloennusteeseen vaikutti positiivisesti primaarituumorin pieni koko, oireettomuus diagnoosihetkellä sekä matalampi kreatiniiniarvo.

Avainsanat: Munuaissyöpä, Sytoreduktiivinen nefrektomia, Metastaattinen munuaissyöpä.

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

## Sisällys

1. Johdanto.....	1
1.1 Munuaissyövän luokittelu .....	1
1.1.1 Histologia .....	1
1.1.2 TNM-luokitus .....	2
1.1.3 Fuhrman gradus .....	3
1.1.4 WHO/ISUP-luokitus.....	3
1.2 Ennustetekijät.....	4
1.3 Hoito .....	7
2. Aineisto ja menetelmät.....	9
3. Tulokset.....	10
4. Pohdinta .....	16
Lähdeluettelo .....	18
LIITE 1 .....	21

# 1. JOHDANTO

Maailmalla munuaissyöpä on 9. yleisin syöpä miehillä ja 14. yleisin syöpä naisilla. Mediaani-ikä diagnoosihetkellä on 64 vuotta. (1) Suomessa munuaissyöpään sairastuu vuosittain noin 1000 henkilöä, joista yli puolet ovat miehiä. Vuonna 2019 Suomessa todettiin munuaissyöpä 635 miehellä ja 353 naisella. Todettujen munuaissyöpien määrä on ollut Suomessa nousussa 1950-luvulta lähtien. (2) Perinteisesti munuaiskarsinooman ennuste on ollut huono, jopa puolet potilaista menehtyy tautiinsa ja tauti voi uusiutua hyvinkin pitkän ajan kuluttua (3). Kuolleisuus munuaissyöpään on kuitenkin vähentynyt 2000-luvulla, vuoden kuluttua diagnoosista yli 80 % potilaista on elossa ja viiden vuoden päästä lähes 70 % (4). Ennusteen parantuminen todennäköisesti johtuu diagnostiikan ja erityisesti kuvantamistekniikoiden parantumisesta sekä erityisesti lääkehoidon kehittymisestä (5). Munuaissyöpäpotilaista 25–30 %:lla tauti on diagnoosivaiheessa levinnyt, jolloin myös ennuste on heikko (6). Suurin osa munuaissyövästä havaitaan sattumalöydöksenä vatsan alueen kuvantamisen yhteydessä. Tavallisimpia taudin oireita ovat verivirtsaisuus, kylkikipu, laihtuminen ja kuumeilu. (4)

## 1.1 MUNUAISSYÖVÄN LUOKITTELU

### 1.1.1 HISTOLOGIA

Kaikista munuaiskudoksen maligniteeteista 90 % on munuaiskarsinoomia. Munuaiskarsinoomat jaetaan histologisiin alatyyppeihin, joista yleisin on kirkassoluinen munuaiskarsinooma kattaen 65–70 % kaikista munuaiskarsinoomista. Muita alatyyppejä on papillaarinen munuaiskarsinooma (15–20 %), joka jaetaan edelleen tyyppeihin 1 ja 2, sekä kromofobinen munuaiskarsinooma (5–7 %). Lisäksi on olemassa useita harvinaisempia alatyyppejä. Munuaiskarsinooman histologinen alatyyppi vaikuttaa potilaan ennusteeseen. Kolmesta yleisimmästä alatyypistä kromofobisessa munuaiskarsinoomassa on muihin nähden paras ennuste. Papillaarisessa munuaiskarsinoomassa tyypissä 1 on parempi ennuste kuin tyypissä 2. Kirkassoluisessa munuaiskarsinoomassa on näistä huonoin ennuste. (7)

## 1.1.2 TNM-LUOKITUS

Munuaiskarsinooman vaikeusasteen luokittelussa käytetään TNM-luokitusta sekä sen perusteella luokiteltua taudin astetta (stage I-IV). TNM-luokitukseen vaikuttaa tuumorin koko ja paikallinen levinneisyys sekä metastasointi. (7) Nämä luokitusjärjestelmät on avattu taulukossa 1 ja 2.

**Taulukko 1. TNM luokittelu (7)**

T	Primaarituumori
TX	Primaarituumoria ei voida arvioida
T0	Ei viitteitä primaarituumorista
T1	Tuumori ≤ 7 cm suurimassa läpimitassa, tuumori rajoittuu munuaiseen
T1b	Tuumori ≤ 4 cm
T1a	Tuumori > 4 cm mutta ≤ 7 cm
T2	Tuumori > 7 cm suurimassa läpimitassa, rajoittuu munuaiseen
T2a	Tuumori > 7 cm mutta ≤ 10 cm
T2b	Tuumori > 10 cm
T3	Tuumori ulottuu suuriin suoniin tai perinefrisiin kudoksiin, mutta ei ipsilateraaliseen lisämunuaiseen tai Gerota faskian läpi
T3a	Tuumori karkeasti ulottuu munuaislaskimoon tai sen segmentaalisiin haaroihin, tai tuumori invasoii perirenaaliseen ja/tai renaaliseen sinukseen, mutta ei Gerota faskian läpi
T3b	Tuumori karkeasti ulottuu alaonttolaskimoon pallean alapuolella
T3c	Tuumori karkeasti ulottuu alaonttolaskimoon pallean yläpuolella tai tuumori invasoii alaonttolaskimon seinämään
T4	Tuumori invasoii Gerota faskian läpi (sisältäen levittäytymisen ipsilateraaliseen lisämunuaiseen)
N	Paikalliset imusolmukkeet
NX	Paikallisia imusolmukkeita ei voida arvioida
N0	Ei paikallisten imusolmukkeiden metastaaseja
N1	Paikallisten imusolmukkeiden metastaaseja
M	Kaukometastaasit
M0	Ei kaukometastaaseja
M1	Kaukometastaaseja

**Taulukko 2. Stage-luokitus (7)**

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1-2	N1	M0
	T3	Mikä tahansa N	M0
Stage IV	T4	Mikä tahansa N	M0
	Mikä tahansa T	Mikä tahansa N	M1

**1.1.3 FUHRMAN GRADUS**

Fuhrman gradus on 1982 kehitetty munuaiskarsinooman luokitteluasteikko, jossa arvioidaan syöpäsolujen tumien erilaistumisastetta. Fuhrmanin luokitus on tutkimusten mukaan itsenäinen ennustetekijä munuaiskarsinoomassa. Fuhrmanin gradus määritellään asteikolla I-IV, joista I on paras ennuste ja IV huonoin (taulukko 3). (8) Nykyisin käytössä on uudempia luokituksia munuaiskarsinoomalle.

**Taulukko 3. Fuhrman gradus (9)**

Gradus	Nukleolit	Tuma
I	Pienet tai puuttuvat	10 µm, pyöreä ja säännöllinen
II	Selvät	15 µm, hieman epäsäännöllinen
III	Suuret ja prominoivat	20 µm, hyvin epäsäännöllinen
IV	Suuret ja prominoivat	yli 20 µm, bisarri

**1.1.4 WHO/ISUP-LUOKITUS**

WHO / Internal society of Urological Pathology (ISUP) on kehittänyt uudemman luokittelujärjestelmän kirkassolumunuaiskarsinoomalle ja papillaariselle munuaiskarsinoomalle. Vaikka se on tehty vain näille kahdelle muodolle, käytetään sitä myös muiden muotojen luokitteluun (taulukko 4). (7)

**Taulukko 4. WHO/ISUP luokitus (2012) (7)**

Gradus	Määritelmä
I	Nukleolit puuttuvat tai ovat pieniä ja basofiilisia 400x suurennoksella
II	Nukleolit ovat eosinofiilisia ja erottuvia 400x suurennoksessa, ja näkyvissä mutta eivät prominentteja 100x suurennoksessa
III	Nukleolit ovat erottuvia ja eosinofiilisia 100x suurennoksessa
IV	Huomattavaa tumapleomorfiaa, monitumaisia jättisoluja, ja/tai rhabdoidia tai sarkoomatoidia erilaistumista

## **1.2 ENNUSTETEKIJÄT**

Munuaiskarsinoomassa on tunnistettu useita ennustetekijöitä, joiden avulla potilaan ennustetta voidaan arvioida. Ennustetekijöitä on koottu taulukkoon 5.

Munuaiskarsinoomapotilaiden ennuste riippuu suuresti tuumorin TNM-luokittelun mukaisesta levinneisyysasteesta (stage) sekä lisäksi WHO/ISUP-luokituksen/Fuhrmanin luokituksen mukaisesta luokasta (7).

Taudin levinneisyysaste (stage) vaikuttaa 5 vuoden elossaololukuun seuraavasti: Stage I (T1N0M0): 80–100 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua. Stage II (T2N0M0): 75–90 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua. Stage III (T3N0M0, T1-3N1M0): 60–70 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua. Stage IV (T4N0-2M0, T1-4N2M0, T1-4N0-2M1): 0–20 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua. (10)

Suomalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa 2009 Sunela et al. tutkittiin munuaisyövän ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä. Tutkimuksessa havaittiin tärkeimmiksi ennusteellisiksi tekijöiksi taudin oireellisuus, potilaan ikä ja taudin TNM-aste (stage I-IV, kts. taulukko 2). Tutkimuksessa syövän aste vaikutti 5 vuoden elossaololukuun seuraavasti: I: 88 %, II: 63 %, III: 63 %, IV: 15 %. Muita vaikuttavia tekijöitä olivat naissukupuoli, joka paransi ennustetta sekä Fuhrman gradus. Primaaristi metastasoinutta tautia löytyi tutkimuksessa useammin systeemisistä oireista kärsiviltä potilailta ja sen riskiä lisää syövän korkea aste. (3)

Tutkimusten mukaan tuumorin koko on merkittävä ennustetekijä paikallisessa munuaissyövässä. Primaarituumorin koon merkitystä ei ole kuitenkaan tutkittu yhtä paljon primaaristi levinneiden munuaissyöpien kohdalla. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa DiNatale et al. 2019 tutkittiin retrospektiivisesti primaarituumorin koon vaikutusta metastaattista

munuaiskarsinoomaa sairastavien potilaiden, joille tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia, ennusteeseen (n=304). Tutkimuksen tuloksena havaittiin, että pieni primaarituumorin koko ( $\leq 4$  cm) oli yhteydessä parempaan ennusteeseen riippumatta muista ennustetekijöistä sytoreduktiivisen nefrektomian jälkeen. (11)

Samankaltainen tulos saatiin kiinalaistutkimuksessa Jiang et al. 2021. Tutkimuksessa oli laaja aineisto (n=4403) sytoreduktiivisesti operoituja munuaiskarsinoomapotilaita, joilla oli primaaristi levinnyt tauti. Tutkimuksessa havaittiin pienen primaarituumorin koon pidentävän itsenäisenä tekijänä potilaan elossaoloaika. Mediaanielossaoloaika oli primaarituumorin koon ollessa  $\leq 4$  cm 30 kuukautta ja koon ollessa  $> 4$  cm 24 kuukautta. (12)

Vuonna 2005 Leibovich et al. kehitti tutkimuksensa perusteella pisteytysjärjestelmän ennustamaan metastasoineen kirkassoluisen munuaiskarsinooman eloonjäämisen ennustetta. Tutkimuksessa havaittiin, että potilaan oireisuus diagnoosihetkellä liittyi huonompaan ennusteeseen, diagnoosihetkellä oireiset potilaat kuolivat 28 % todennäköisemmin munuaissyöpään kuin oireettomat. Luusto- ja maksametastaasit olivat yhteydessä huonompaan ennusteeseen kuin muut metastaasit. Lisäksi potilaat, joilla oli useita metastaaseja, kuolivat 35 % todennäköisemmin munuaissyöpään kuin potilaat, joilla oli vain yksi metastaasi. Lyhyt aika nefrektomian ja metastaasien ilmentymisen välillä havaittiin olevan myös yhteydessä huonompaan ennusteeseen. Potilaat, joilla tuumori kasvoi alaonttolaskimoon, kuolivat 43 % todennäköisemmin munuaissyöpään. Primaarituumorin histologinen luokka vaikutti ennusteeseen ja histologisesti määritetty nekroosi tuumorissa huononsi ennustetta 36 %. Tutkimuksessa havaittiin myös, että metastaasien onnistunut resektio lähes puolitti potilaan riskin kuolla munuaissyöpään. Näiden havaintojen perusteella Leibovich et al. kehitti pisteytysjärjestelmän, jossa arvioidaan potilaan elossaoloennustetta. (13)

UISS (University of California at Los Angeles (UCLA) Integrated Staging System) on luokittelujärjestelmä, joka pyrkii arvioimaan potilaiden ennustetta munuaiskarsinoomassa. Luokittelu perustuu TNM-asteeseen, Fuhrman gradukseen sekä potilaiden fyysiseen suorituskykyyn (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)). UISS-luokituksen on useissa tutkimuksissa todettu ennustavan hyvin munuaiskarsinoomapotilaiden ennustetta. (14)

MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) on vuonna 1999 Motzer et al. tutkimuksessa kehittämä luokitusjärjestelmä, jossa otetaan huomioon eri munuaiskarsinooman ennustetekijöitä. Tutkimuksessa havaittiin yhteys lyhyeen elossaoloon potilaan huonon suorituskyvyn, suuren seerumin laktaattidehydrogenaasin (LD), matalan hemoglobiinin, korkean seerumin korjatun kalsiumin sekä aiemman nefrektomian kanssa. Tutkimustulosten perusteella luotiin näihin riskitekijöihin perustuva luokitus (MSKCC), jossa potilaat jaetaan riskitekijöiden mukaan kolmeen ryhmään: ei riskitekijöitä, 1-2 riskitekijää ja  $> 3$  riskitekijää. Tutkimuksessa



ensimmäisessä ryhmässä mediaanielossaoloaika oli 20 kuukautta, toisessa ryhmässä 10 kuukautta ja kolmannessa ryhmässä 4 kuukautta. (15)

Heng et al. 2009 tutkimuksessa todettiin matalan hemoglobiinin, korkean korjatun kalsiumarvon, huonon fyysisen suorituskyvyn (Karnofsky performance status), ajan diagnoosista hoitoon, neutrofiilien tai trombosyyttien suuren määrän olevan huonon ennusteen itsenäisiä ennustetekijöitä. Tutkimuksessa potilailla, joilla todettiin anemia, elossaoloajan mediaani oli 16,9 kuukautta, kun ilman anemiaa vastaava luku oli 39,4 kuukautta. Potilailla, joilla todettiin hyperkalsemia, elossaoloajan mediaani oli 8,8 kuukautta ja ilman hyperkalsemiaa mediaani oli 26,8 kuukautta. Potilailla, joilla neutrofiilimäärä oli korkea, elossaoloajan mediaani oli 5,9 kuukautta, normaalin neutrofiilimäärän potilailla sama luku oli 27,0. Trombosytoosi vaikutti elossaoloajan mediaanin seuraavasti: 10,4 kuukautta trombosytoosipotilailla ja 27,4 kuukautta ilman trombosytoosia. (16)

**Taulukko 5.**

Ennustetekijä	Vaikutus	Lähde
Stage	5 vuoden elossaololuku: Stage I – 80–100 % Stage II 75–90 % Stage III 60–70 % Stage IV 0–20 %	(3, 7, 10, 14)
Fuhrman gradus/ WHO/ISUP-luokitus	Gradus I – paras ennuste Gradus IV – huonoin ennuste	(3, 7, 13, 14)
Histologinen tyyppi	Kirkassoluisella karsinoomalla huonompi ennuste kuin kromofobisella tai papillaarisella munuaiskarsinoomalla.	(7, 13)
Tuumorin nekroosi	Huonontaa ennustetta	(13)
Oireellisuus	Taudin oireellisuus diagnoosihetkellä huonontaa ennustetta.	(3, 13)
Potilaan ikä	Korkea ikä huonontaa ennustetta	(3)
Sukupuoli	Naissukupuoli parantaa ennustetta	(3)

Fyysinen suorituskyky	Huono suorituskyky huonontaa ennustetta	(14, 15, 16)
Anemia	Anemia diagnosoitavalla huonontaa ennustetta	(15, 16)
Seerumin korjattu kalsiumarvo	Korkea arvo huonontaa ennustetta	(15, 16)
Seerumin laktaattidehydrogenaasi	Korkea arvo huonontaa ennustetta	(15)
Trombosytoosi	Huonontaa ennustetta	(16)
Neutrofiilien määrä	Korkea arvo huonontaa ennustetta	(16)

### 1.3 HOITO

Munuaissyövässä kasvaimen poisto kokonaisuudessaan, on tämänhetkisen tutkimustiedon mukaan ainoa parantava hoitomuoto (17). Nefrektomialla tarkoitetaan koko munuaisen poistamista kirurgisesti. Resektiolla tarkoitetaan munuaisen osapoistoa, siinä pyritään säästämään tervettä munuaiskudosta. (10) Sytoreduktiivinen nefrektomia tarkoittaa munuaisen poistoa primaaristi levinneessä munuaissyövässä, jolloin systeemiset lääkehoidot aloitetaan nefrektomian jälkeen. Palliatiivisella nefrektomialla tarkoitetaan munuaisen poistoa oireiden lievittämiseksi ilman paranemisen tavoittelemista. Viivästetty nefrektomia tarkoittaa munuaisen poistoa vasta systeemisten syöpähoitojen jälkeen. (18)

Metastasoineessa munuaissyövässä täydellisen kasvaimien poiston ja paranemisen mahdollisuudet riippuvat taudinkuvasta. Potilaille, joilla ei ole huonon ennusteen tekijöitä (epätäydellisesti poistettavat metastaasit, etäpesäkkeitä aivoissa, CRP>1,0 mg/dl ja epäsuotuisat histologiset löydökset), metastasektomia voi olla selviytymisen kannalta hyödyllistä. Metastasoineen munuaissyövän ainoa parantava hoito on metastaasien ja primaarikasvaimen poistaminen kokonaan. (19)

Kuitenkin nykyisen tutkimustiedon valossa, vaikeamminkin metastasoineen munuaissyövän hoitoon on suositeltu kirurgista hoitoa, sytoreduktiivista nefrektomiaa, jossa vain munuainen ja siinä sijaitseva primaarikasvain poistetaan (20, 21, 22). Toimenpidettä suositellaan ensilinjassa kuitenkin vain tarkkaan valituille potilaille (21, 22). Vuonna 2018 Mejean et al. julkaisi satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (CARMENA), jossa vertailtiin Sunitinibi-lääkkeen tehoa yksin sekä sytoreduktiivisen nefrektomian jälkeen metastaattista munuaiskarsinoma sairastavilla

potilailla. Kaikilla tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli metastasoinut kirkassoluinen karsinooma, jota ei ollut aikaisemmin hoidettu systeemisillä lääkkeillä. Tutkimuksessa vertailtiin satunnaistettujen ryhmien kokonaisennusteen eroa. Tuloksena oli, että vain Sunitinibiä saaneen ryhmän elossaoloajan mediaani oli 18,4 kuukautta ja sytoreduktiivisen nefrektomian jälkeen Sunitinibia saaneen ryhmän elossaoloajan mediaani oli 13,9 kuukautta. Tutkimuksen johtopäätöksenä oli, että huonon ja keskitason ennusteen potilasryhmillä pelkkä Sunitinibi-hoito ei ollut ennusteen kannalta huonompi kuin sama hoito sytoreduktiivisen nefrektomian jälkeen. (23)

CARMENA-tutkimus haastoi aiemman käsityksen nefrektomian hyödystä ja pyrki tutkimaan, onko nefrektomia välttämätön potilaille, joilla on metastasoiva munuaissyöpä. Viitteitä tähän oli tullut jo aiemmista retrospektiivisistä tutkimuksista. (22, 23)

Sytoreduktiivisen nefrektomian rinnalla potilaita on syytä hoitaa kohdennetuilla lääkkeillä kuten tyrosiinikinaasi-inhibiittoreilla (22, 24). CARMENA-tutkimuksen tuloksien johdosta EAU (European Association of Urology) on päivittänyt suosituksiaan. EAU:n mukaan sytoreduktiivista nefrektomiaa ei tulisi enää harkita standardihoidoksi erityisesti korkean riskin potilaille, kun lääkkeellinen hoito on välttämätöntä. Suositus ei ole yhtä vahva keskitason riskin potilaille, mutta suositus kattaa myös heidät. (25) Vaikka CARMENA:n tulokset ovat selkeät ja kliinisesti merkittäviä, on niitä tulkittava kuitenkin varoen. Aiempi tutkimustieto on osoittanut, etteivät huonon ennusteen potilaat hyödy sytoreduktiivisesta nefrektomiasta ja CARMENA:n tutkima potilasjoukko sisälsi runsaasti (yli 40 %) juuri näitä huonon ennusteen ja korkean riskin potilaita. (21, 23, 25) Lisäksi tutkimustulokset olivat jo julkaistaessa vanhentuneita, koska tällä hetkellä metastasoituneen munuaissyövän ensilinjassa käytetään immunologisia lääkkeitä eli ns. checkpoint-inhibiittoreita tki-inhibiittoreiden sijaan (26).

Sytoreduktiivisen nefrektomiat ovat vähentyneet lääkkeiden kehittymisen myötä ja CARMENA:n tutkimustulosten julkaisun jälkeen. Hoitoa on keskitetty ja munuaissyövät todetaan yhä aikaisemmassa vaiheessa. Silti levinneen munuaissyövän leikkaushoito ja sen ajoittaminen on edelleen kiistanalainen asia ja vahvaa tutkimusnäyttöä ei toistaiseksi ole varsinkin immunologisten lääkkeiden aikakaudelta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella TAYS:issa vuosina 1998–2017 tehtyjen sytoreduktiivisten nefrektomioiden kirurgisen hoidon tuloksia ja ennustetta.

## 2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona käytetään vuosien 1998–2017 aikana Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettuja munuaissyöpäpotilaita. Tutkimus on retrospektiivinen. Aineistoon on kerätty tietohallinnon rekisterin avulla kaikki diagnosoidut munuaissyöpäpotilaat (diagnoosikoodi (ICD-10) C64.88) 1.1.1998-31.12.2017. Wilmsin tuumori, uroepiteelisyövät ja hyvänlaatuiset kasvaimet on karsittu aineistosta. Seuranta-aika aineistossa on radiologisesta (UÄ/CT/MRI) diagnoosihetkestä potilaan kuolemaan tai seuranta-ajan päättymiseen 31.12.2017 saakka.

Tutkimusaineisto on muodostettu sairaskertomustekstien perusteella. Aineistoon on kerätty potilaiden perustiedot, diagnostiset tiedot, operatiiviset tiedot ja seurantatiedot. Lista kerätyistä tiedoista on koottu liitteeseen 1.

Potilaiden perussairauksista on kerätty tiedot Charlsonin komorbiditeetti-indeksiä (CCI) varten. Charlsonin komorbiditeetti-indeksi on keino ennustaa kuolleisuutta. Siinä otetaan huomioon samanaikaiset lisäsairaudet, joiden on todettu lisäävän kuolleisuutta vuoden sisällä sairaalasta pääsystä. Lisäsairaudet on luokiteltu ja pisteytetty sen mukaan, kuinka paljon ne lisäävät kuolleisuutta. (27)

Clavien-Dindo luokitusta on käytetty aineistossa kirurgisten komplikaatioiden luokitteluun. Luokittelu perustuu siihen, millaista hoitoa tarvitaan komplikaation parantamiseen ja siinä annetaan numeerinen arvo sanallisesti määritellylle komplikaation vaikeusasteelle. Luokat ovat I, II, III, IV ja V, joista I on lievin mahdollinen komplikaatio ja V on kuolema. (28) Luokat ja niiden sanalliset määrittelyt liitteessä 1.

Aineistosta on tietojen keräämisen jälkeen poistettu potilaiden tunnistetiedot. Aineiston avulla pyritään selvittämään Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 1998–2017 diagnosoitujen munuaissyöpäpotilaiden ennustetta, hoitoa ja niihin vaikuttavia tekijöitä. Tavoitteena on kriittisesti tarkastella kirurgisen hoidon tuloksia, eri ryhmien 1-, 5- ja 10-vuotiselossaoloa ja näihin liittyviä tekijöitä. Kun kyse on metastasoineesta taudista, keskitytään 1- ja 5-vuotiselossaoloon. Lisäksi pyritään löytämään munuaissyövän hoidon suhteen parempia ennusteellisia tekijöitä tai niiden kombinaatioita ja luomaan ennusteellinen malli kliinisen päätöksenteon tueksi.

### 3. TULOKSET

Aineiston mukaan TAYS:ssa hoidettiin 1093 vuosina 1998–2017 diagnosoitua munuaissyöpäpotilasta. Potilaiden keskimääräinen ikä diagnoosihetkellä oli 66,3 vuotta. Aineiston potilaista 59,2 % oli miehiä ja 40,8 % naisia. Charlsonin komorbidity-indeksi oli keskimäärin 4,0, keskimääräinen ASA-luokka oli 2,7. Tutkimuspopulaatiota kuvataan taulukossa 6.

**Taulukko 6.**

Populaation koko		1093
Ikä diagnoosihetkellä	Keskiarvo	66,3 vuotta
	Vaihteluväli	17–94
Sukupuolijakauma	Mies	647 (59,2 %)
	Nainen	446 (40,8 %)
CCI	Keskiarvo	4,0
	Vaihteluväli	0–13
BMI	Keskiarvo	27,8 kg/m <sup>2</sup>
	Vaihteluväli	17–57 kg/m <sup>2</sup>
ASA (1–4)	Keskiarvo	2,7

Taulukossa 7 kuvataan tutkimuspopulaation tuumorien ominaisuuksia. Aineistossa primaarituumorin keskimääräinen koko oli 63,3 mm vaihteluvälillä 4 mm – 260 mm. Yleisin histologinen tyyppi oli kirkassoluinen karsinoma (66,7 %). Oireita diagnoosihetkellä oli 61,3 % aineiston potilaista. Primäärästi leikattiin kuratiivistavoitteisesti 724 potilasta, sytoreduktiivisia nefrektomioita tehtiin 181, 156 potilasta oli leikkaushoidon ulkopuolella, yhdelle potilaalle tehtiin myöhäinen nefrektomia lääkehoidon jälkeen ja 31 potilaan hoitolinja ei ollut tiedossa. Primäärästi kuratiivistavoitteisista potilaista 13,4 %:lla munuaissyöpä uusiutui seurannan aikana, 21 % syöpä oli jo diagnoosivaiheessa levinnyt. Diagnoosivaiheessa levinnyttä tautia sairastavista 78,7 %:lle tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia.

**Taulukko 7.**

Keskimääräinen primaarituumorin koko (patologiassa)		63,3 mm (vaihteluväli 4–260 mm)
Histologinen tyyppi	Kirkassoluinen karsinooma Kystinen kirkassoluinen karsinooma Kromofobinen karsinooma Papillaarinen karsinooma tyyppi 1 Papillaarinen karsinooma tyyppi 2 Collecting duct -karsinooma HLRCR Useampaa eri tyyppiä Muut Ei tiedossa	729 (66,7 %) 11 (1 %) 54 (4,9 %) 48 (4,4 %) 14 (1,3 %) 3 (0,3 %) 3 (0,3 %) 3 (0,3 %) 17 (1,6 %) 211 (19,3 %)
WHO/Fuhrman gradus	I II III IV Useampaa komponenttia Ei tiedossa	51 (4,7 %) 339 (31 %) 273 (25 %) 157 (14,4 %) 7 (0,7 %) 266 (24,3 %)
Oireita diagnoosihetkellä	Kyllä Ei Ei tiedossa	670 (61,3 %) 309 (28,3 %) 114 (10,4 %)
Hoitolinja	Kuratiivinen leikkaus Sytoreduktiivinen nefrektomia Myöhästetty nefrektomia Kirurgisen hoidon ulkopuolella Ei tiedossa	724 (66,2 %) 181 (16,6 %) 1 (0,1 %) 156 (15,3 %) 31 (2,8 %)
Uusiutuminen seuranta-aikana	Ei uusiutunut Uusiutunut Primaaristi metastasoinut Ei tiedossa	479 (43,8 %) 147 (13,4 %) 230 (21,0 %) 237 (21,7 %)

Taulukossa 8 kuvataan koko tutkimuspopulaation elossaololuvut. Yhden vuoden kuluttua diagnoosista elossa on 74,9 %, viiden vuoden elossaololuku on 35,5 %, 10 vuoden elossaololuku on 17,4 % ja 15 vuoden elossaololuku on 5,9 %.

**Taulukko 8.**

	Kyllä	Ei	Ei tiedossa
Elossa 1 vuoden kuluttua diagnoosista	819 (74,9 %)	182 (16,7 %)	92 (8,4 %)
Elossa 5 vuoden kuluttua diagnoosista	388 (35,5 %)	455 (41,6 %)	250 (22,9 %)
Elossa 10 vuoden kuluttua diagnoosista	190 (17,4 %)	538 (49,2 %)	365 (33,4 %)
Elossa 15 vuoden kuluttua diagnoosista	64 (5,9 %)	590 (54,0 %)	439 (40,2 %)

Taulukossa 9 vertaillaan eri hoitolinjoja. Kirurgisesti hoidettujen potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta, ja kirurgisen hoidon ulkopuolelle rajattujen potilaiden keski-ikä oli 74 vuotta. Naisilla päädyttiin useammin ei-kirurgiseen hoitolinjaan. CCI keskimäärin matalin kuratiivisesti hoidetuilla potilailla (3,3), sytoreduktiivisella leikkauksella hoidettujen potilaiden CCI oli keskimäärin 5,1 ja kirurgisen hoidon ulkopuolelle rajattujen potilaiden 6,0.

Primaarituumorin koko oli kuratiivisesti leikatuilla keskimäärin 62,3 mm, sytoreduktiivisesti leikatuilla 95,3 mm ja kirurgisen hoidon ulkopuolelle rajatuilla 72,5 mm. Histologisesti WHO/Fuhrman gradus oli keskimäärin matalampi kuratiivisesti hoidetuilla.

Potilaista, joille suoritettiin kuratiivinen leikkaus, yhden vuoden kuluttua diagnoosista oli elossa 84,5 %, viiden vuoden kuluttua 48,2 % ja 10 vuoden kuluttua 24,6 %. Sytoreduktiivisella nefrektomialla hoidetuilla vastaavat luvut olivat 66,3 %, 11,0 % ja 2,8 %. Kirurgisen hoidon ulkopuolelle rajatuilla potilailla vastaavat luvut olivat 46,8 %, 7,7 % ja 1,3 %.

Potilailla, joille suoritettiin kuratiivinen nefrektomia, keskimääräinen sairaalassaoloaika leikkauksen jälkeen oli 6,0 vrk, ja potilailla, joille suoritettiin sytoreduktiivinen nefrektomia, keskimääräinen sairaalassaoloaika oli 7,0 vrk. Keskimääräinen leikkausvuoto oli sytoreduktiivisissa nefrektomioissa 1492 ml ja kuratiivisesti operoiduissa 845 ml. Leikkauskomplikaatioita oli suhteessa enemmän potilailla, joille tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia (24,6 %) kuin kuratiivinen toimenpide (13,4 %). Eniten oli verisuonivaurioita.

Leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden Clavien-Dindo-luokitus oli tiedossa yhteensä 489 potilaalla. Sekä kuratiivisissa että sytoreduktiivisissa nefrektomioissa yleisin luokka oli 0 eli ei komplikaatioita. II, IV sekä V luokan komplikaatioita oli suhteessa enemmän potilailla, joille tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia. Uusintatoimenpiteiden määrässä ei havaittu suurta eroa leikkaustyyppien välillä.

**Taulukko 9.**

	Kuratiivinen leikkaus (nefrektomia/resektio) n=724	Sytoreduktiivinen nefrektomia n=181	Kirurgisen hoidon ulkopuolella n=156	P-arvo
Potilaan ikä keskimäärin	65,0	65,1	73,9	P < 0,001
Sukupuoli	40,1 % naisia 59,9 % miehiä	37,0 % naisia 63,0 % miehiä	50,6 % naisia 49,4 % miehiä	P < 0,05
CCI keskimäärin	3,3	5,1	6,0	P < 0,001
Primaarituumorin koko CT:ssa keskimäärin (mm)	62,3	95,3	72,5	P < 0,001
WHO/Fuhrman gradus				
I	6,4 %	0,6 %		P < 0,001
II	43,3 %	11,6 %		P < 0,001
III	31,3 %	26,5 %		P < 0,001
IV	11,1 %	41,4 %		P < 0,001
Ei tiedossa	7,9 %	19,9 %		
<b>Ennuste</b>				
Elossa 1 vuoden kuluttua diagnoosista	84,5 %	66,3 %	46,8 %	P < 0,001
Elossa 5 vuoden kuluttua diagnoosista	48,2 %	11,0 %	7,7 %	P < 0,001
Elossa 10 vuoden kuluttua diagnoosista	24,6 %	2,8 %	1,3 %	P < 0,001
Keskimääräinen sairaalahoitoaika leikkauksen jälkeen (vrk) (vaihteluväli)	6,0 (2–30)	7,0 (2–31)		P < 0,001
Keskimääräinen verenvuoto leikkauksessa (ml) (vaihteluväli)	845 (0–22 000)	1492 (0–13 300)		P < 0,001
Clavien-Dindo	n = 395	n = 94		P = 0,16
0	115 (39,2 %)	36 (38,3 %)		
I	116 (29,4 %)	24 (25,5 %)		
II	76 (19,2 %)	26 (27,7 %)		
III	38 (9,6 %)	4 (4,3 %)		
IV	8 (2,0 %)	2 (2,1 %)		



V	2 (0,5 %)	2 (2,1 %)		
Uusintatoimenpiteiden tarve				
Kyllä	40 (6,5 %)	7 (5,1 %)		P = 0,53
Ei	576 (93,5 %)	131 (94,9 %)		
Leikkauskomplikaatiot				
Palleavaurio	5 (0,7 %)	0 (0 %)		P = 0,51
Maksavaurio	7 (0,8 %)	1 (0,6 %)		P = 0,50
Haimavaurio	2 (0,2 %)	2 (1,1 %)		P = 0,092
Pernavaurio	24 (3,2 %)	17 (9,4 %)		P < 0,01
Verisuonivaurio	47 (6,4 %)	13 (7,3 %)		P = 0,47
Suolistovaurio	16 (2,1 %)	11 (6,2 %)		P = 0,018
Ureterivaurio	0 (0 %)	0 (0 %)		P = 0,18
Yhteensä	101 (13,4 %)	44 (24,6 %)		

Taulukossa 10 tarkastellaan eri tekijöiden vaikutusta ennusteeseen potilailla, joille tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia. Potilailla, jotka olivat elossa 1 vuoden kuluttua diagnoosista, primaarituumorin koko oli keskimäärin 81,17 mm (P-arvo 0,012), ja potilailla, jotka eivät olleet elossa 1 vuoden kuluttua diagnoosista, primaarituumorin koko oli keskimäärin 115,9 mm (P-arvo 0,018). Eli primaarituumorin pienempi koko oli yhteydessä potilaan parempaan ennusteeseen.

Potilaan oireisuus diagnoosihetkellä oli myös yhteydessä ennusteeseen. Diagnoosihetkellä oireisista potilaista 67,9 % oli elossa vuoden kuluttua diagnoosista, ja oireettomista potilaista 75 % oli elossa vuoden kuluttua.

Keskimääräinen hemoglobiiniarvo diagnoosihetkellä oli molemmissa ryhmissä lähes sama, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kreatiniiniarvo diagnoosihetkellä oli keskimäärin matalampi potilailla, jotka olivat elossa vuoden kuluttua diagnoosista, ollen 81,2 (P-arvo < 0,001), ja potilailla, jotka eivät olleet vuoden kohdalla elossa kreatiniiniarvo oli keskimäärin 96,8 (P-arvo < 0,001).

**Taulukko 10.**

Elossa 1 vuoden kuluttua diagnoosista	Kyllä	Ei	Ei tiedossa
Tuumorin keskimääräinen koko (mm)	81,17	115,9	
P-arvo (vaihteluväli)	0,012 (9–180)	0,018 (35–260)	
Potilaan oireellisuus diagnoosihetkellä			
Oireita	67,9 %	28,5 %	3,6 %
Ei oireita	75,0 %	20,0 %	5,0 %
Keskimääräinen hemoglobiiniarvo diagnoosihetkellä (g/l)	127	126	
P-arvo (vaihteluväli)	0,039 (92–174)	0,148 (89–194)	
Keskimääräinen kreatiniini diagnoosihetkellä (µmol/l)	81,2	96,8	
P-arvo (vaihteluväli)	< 0,001 (40–185)	< 0,001 (42–254)	

## 4. POHDINTA

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää sytoreduktiivisten nefrektomioiden hoitotuloksia sekä potilaan ennusteeseen ja hoitotuloksiin vaikuttavia tekijöitä TAYS:ssa vuosina 1998–2017.

Primääristi metastasoineita tauteja oli 21 %:lla aineiston potilaista, kirjallisuudessa 25–30 %:lla on levinnyt tauti diagnoosivaiheessa (6). Tutkimuksen kaikista potilaista 16,6 %:lle tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia, ja levinnyttä tautia sairastavista 78,7 %:lle tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia. Kansainvälisessä kirjallisuudessa sytoreduktiivisten nefrektomioiden yleisyys vaihtelee, 2014 kansainväliseen aineistoon perustuvassa retrospektiivisessä tutkimuksessa sytoreduktiivinen nefrektomia tehtiin 79 %:lle metastaattista tautia sairastavista munuaissyöpäpotilaista (30). Vuonna 2008 yhdysvaltalaisessa aineistossa vastaava luku oli 45,5 % (30). Toisessa yhdysvaltalaisessa aineistossa vuonna 2009 luku oli 30,5 % (31).

Koko aineiston potilaiden elossaoloennuste vuoden kohdalla diagnoosista oli 74,9 % ja 5 vuoden kohdalla 35,5 %, jotka ovat heikommät kuin kirjallisuudessa mainitut 80 % sekä 70 % (4). Kuitenkin lähes 23 % aineiston potilaista 5 vuoden elossaolo ei ollut tiedossa, joka osaltaan voi selittää eroa.

Kuratiivisesti operoitujen potilaiden ennuste aineistossa oli selvästi paras, vuoden elossaololuku oli 84,5 % ja 5 vuoden elossaololuku oli 48,2 %. Sytoreduktiivisesti operoitujen potilaiden vastaavat luvut olivat 66,3 % ja 11,0 % ollen kuitenkin paremmat kuin kirurgisen hoidon ulkopuolelle rajatuilla potilailla, joilla vuoden elossaololuku oli 46,8 % ja 5 vuoden 7,7 %. Tulokset ovat yhteneviä kirjallisuuden kanssa ja loogiset, sillä levinneissä taudeissa on huonompi ennuste (3, 7, 14, 10).

Sytoreduktiivisesti hoidetut kasvaimet olivat histologisesti aggressiivisempia kuin kuratiivisesti hoidetut, Fuhrman-gradus oli keskimäärin suurempi ja kasvaimien koko oli keskimäärin suurempi. Tämä on loogista, koska histologinen huono erilaistuminen huonontaa ennustetta ja on yhteydessä levinneisiin tauteihin (3, 7, 13, 14). Kookkaammat ja paikallisesti edenneet tuumorit selittävät myös leikkaushoidon tuloksia. Sytoreduktiivisiin nefrektomioihin liittyi enemmän leikkauksen aikaisia komplikaatioita, suurempi verenvuoto ja keskimäärin yhden päivän pidempi sairaalassaoloaika. Leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita oli samoin enemmän sytoreduktiivisissä leikkauksissa, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Tämän kaltaista vertailevaa tutkimusta sytoreduktiivisten ja kuratiivisten leikkausten välillä ei kirjallisuudesta löytynyt.

Potilailla, joille tehtiin sytoreduktiivinen nefrektomia, vuoden elossaoloennusteeseen vaikutti positiivisesti primaarituumorin pieni koko, oireettomuus diagnoosihetkellä sekä matalampi

kreatiniiniarvo. Vuoden kuluttua diagnoosista elossa olevilla potilailla primaarituumori oli keskimäärin 34,7 mm pienempi. Diagnoosihetkellä oireisista potilaista 67,9 % oli elossa vuoden kuluttua diagnoosista, ja oireettomista potilaista 75 % oli elossa vuoden kuluttua ennusteesta. Potilailla, jotka olivat vuoden kuluttua diagnoosista elossa, oli keskimäärin matalampi kreatiniiniarvo. Vastaavanlaisia tuloksia on saatu myös kirjallisuudessa (3, 11, 12, 13), paitsi kreatiniiniarvojen osalta.

Tämän tutkimuksen heikkouksia ovat tutkimusaineiston rajallisuus, aineiston vanhentuminen ja hoitomuotojen nopea muuttuminen. Retrospektiivisen tutkimusmenetelmän vuoksi kaikista potilaista ei ollut kaikkia tietoja saatavilla, tiedoissa on voinut olla virheitä ja osan potilaista seuranta-aika oli lyhyt. Tietojen keräämisvaiheessa tapahtuneet virheet ovat myös mahdollisia. Aineiston keräämisen jälkeen hoitomuodot kuten lääkehoito on kehittynyt.

Tutkimuksen vahvuuksia ovat kattava aineisto, jossa on runsaasti kliinisiä tietoja kuten patologian lausunnot, laboratoriotulokset ja osittain myös seurantatiedot. Aineisto on kerätty 20 vuoden ajalta, joten tuloksia ja potilaan ennustetta on pystytty tarkastelemaan pitkällä aikavälillä. Aineisto on kerätty yhteen yliopistosairaalaan keskitetyistä potilaista, joten kyseessä on yhden suuren organisaation potilasmateriaali.

Sytoreduktiivisiin nefrektomioihin liittyy suurempi morbiditeetti, mortaliteetti ja kasvaimet ovat paikallisesti edenneitä, joten kirurgia on haasteellista. Sytoreduktiivisen nefrektomioiden määrä on vähentynyt, mutta immunologisten lääkkeiden aikakaudella sen paikka metastasoituneen taudin hoidossa on yhä avoin ja lisäkysymyksiä riittää, kuten mikä on viivästetyn nefrektomian osa tulevaisuuden hoidoissa. Prospektiivista, randomoituja tutkimuksia tarvitaan lisää asian tiimoilta.

## LÄHDELUETTELO

- (1) Renner A et al. Is cytoreductive nephrectomy still a standard of care in metastatic renal cell carcinoma? *J Kidney Cancer VHL* 2019;6(1): 1–7.
- (2) Syöpärekisteri <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/> Viitattu 08.10.2021
- (3) Kaisa L. Sunela, Matti J. Kataja, Eero T. Lehtinen, Tapio K. Salminen, Paula M. Kujala, Juha P. Virman & Pirkko-Liisa I. Kellokumpu-Lehtinen. Prognostic factors and long-term survival in renal cell cancer patients. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2009;43:454-60
- (4) Raitanen M (2021). Munuaissyöpä. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2021. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01868#s1> Viitattu 2.11.2021.
- (5) Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020 Jun;11(3):79-87. doi: 10.14740/wjon1279. Epub 2020 May 14. PMID: 32494314; PMCID: PMC7239575.
- (6) Zhang Z, Wu H, Yang T, Wu Y, Yu N, Xu Z. Metastatic renal cell carcinoma patients of T4 stage who are in status of N1 stage or older than 76 years cannot benefit from cytoreductive nephrectomy. *BMC Cancer.* 2020 Sep 3;20(1):844. doi: 10.1186/s12885-020-07351-w. PMID: 32883242; PMCID: PMC7470438.
- (7) Moch H, Humphrey P, Ulbright T, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition). IARC: Lyon 2016
- (8) Stanzione A, Ricciardi C, Cuocolo R, Romeo V, Petrone J, Sarnataro M, Mainenti PP, Improta G, De Rosa F, Insabato L, Brunetti A, Maurea S. MRI Radiomics for the Prediction of Fuhrman Grade in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: a Machine Learning Exploratory Study. *J Digit Imaging.* 2020 Aug;33(4):879-887. doi: 10.1007/s10278-020-00336-y. PMID: 32314070; PMCID: PMC7522138.
- (9) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* 1982;6(7):655-663.
- (10) Bono P, Joensuu H, Rintala E, Boström P. Munuaissyöpä. Teoksessa Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M, Teppo L (toim.). *Syöpätaudit.* Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2013.
- (11) DiNatale RG, Xie W, Becerra MF, Silagy AW, Attalla K, Sanchez A, Mano R, Marcon J, Blum KA, Benfante NE, Voss MH, Motzer RJ, Coleman J, Choueiri TK, Reznik E, Russo P, Heng DYC, Hakimi AA. The Association Between Small Primary Tumor Size and Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights from Two Independent Cohorts of Patients Who Underwent Cytoreductive Nephrectomy. *Eur Urol Oncol.* 2020 Feb;3(1):47-56. doi: 10.1016/j.euo.2019.10.002. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31735646; PMCID: PMC7236081.
- (12) Jiang W, Shou J, Shi H, Wen L, Zhang H, Zheng S, Li C, Ma J. Impact of Primary Tumor Size on Prognosis in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Cytoreductive Nephrectomy: A Population Study of a Chinese Center and the US SEER Database. *Technol Cancer Res Treat.* 2021 Jan-Dec;20:15330338211019507. doi: 10.1177/15330338211019507. PMID: 34032149; PMCID: PMC8155752.
- (13) Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, Merchan JR, Blute ML. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1759-63; discussion 1763. doi: 10.1097/01.ju.0000177487.64651.3a. PMID: 16217278.

- (14) Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, Pantuck AJ, Zigeuner R, Karakiewicz PI. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):644-61. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.041. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21741163.
- (15) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530-40. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530. PMID: 10561319.
- (16) Heng, W. Xie, M.M. Regan, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study *Clin Oncol*, 27 (2009), pp. 5794-5799
- (17) Borje Ljungberg, Karim Bensalah, Steven Canfield, Saeed Dabestani, Fabian Hofmann, Milan Hora, Markus A. Kuczyk, Thomas Lam, Lorenzo Marconi, Axel S. Merseburger, Peter Mulders, Thomas Powles, Michael Staehler, Alessandro Volpe & Axel Bex. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European Urology* 2015;67:913-24.
- (18) Ball MW. Surgical management of metastatic renal cell carcinoma. *Discov Med*. 2017 Jun;23(129):379-387. PMID: 28877449.
- (19) Sei Naito, Hidefumi Kinoshita, Tsunenori Kondo, Nobuo Shinohara, Takashi Kasahara, Kazutaka Saito, Tatsuya Takayama, Naoya Masumori, Wataru Takahashi, Masayuki Takahashi, Toshiro Terachi, Seiichiro Ozono, Seiji Naito & Yoshihiko Tomita. Prognostic Factors of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma With Removed Metastases: A Multicenter Study of 566 Patients. *Urology* 2013;82:846-51.
- (20) Nawar Hanna, Maxine Sun, Christian P. Meyer, Paul L. Nguyen, Sumanta K. Pal, Steven L. Chang, Guillermo de Velasco, Quoc-Dien Trinh & Toni K. Choueiri. Survival Analyses of Patients With Metastatic Renal Cancer Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:3267-75.
- (21) Daniel Y.C. Heng, J. Connor Wells, Brian I. Rini, Benoit Beuselinck, Jae-Lyun Lee, Jennifer J. Knox, Georg A. Bjarnason, Sumanta Kumar Pal, Christian K. Kollmannsberger, Takeshi Yuasa, Sandy Srinivas, Frede Donskov, Aristotelis Bamias, Lori A. Wood, D. Scott Ernst, Neeraj Agarwal, Ulka N. Vaishampayan, Sun Young Rha, Jenny J. Kim & Toni K. Choueiri. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology* 2014;66:704-10.
- (22) Axel Bex, Börje Lungberg, Hein van Poppel & Thomas Powles. The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016. *European Urology* 2016;70:901-905.
- (23) A. Méjean, A. Ravaud, S. Thezenas, S. Colas, J.-B. Beauval, K. Bensalah, L. Geoffrois, A. Thiery-Vuillemin, L. Cormier, H. Lang, L. Guy, G. Gravis, F. Rolland, C. Linassier, E. Lechevallier, C. Beisland, M. Aitchison, S. Oudard, J.-J. Patard, C. Theodore, C. Chavreau, B. Laguerre, J. Hubert, M. Gross-Goupil, J.-C. Bernhard, L. Albiges, M.-O. Timsit, T. Le Bret & B. Escudier. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2018;379:417-27.
- (24) Grant D. Stewart, Michael Aitchison, Axel Bex, James Larkin, Claire Lawless, Arnaud Méjean, Paul Nathan, Grenville Oades, Jean-Jacques Patard, James Paul, Alain Ravaud & Bernard Escudier. Cytoreductive Nephrectomy in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era: A Question That May Never Be Answered. *European Urology* 2017;71:845-847.
- (25) Axel Bex, Laurence Albiges, Börje Ljungberg, Karim Bensalah, Saeed Dabestani, Rachel H. Giles, Fabian Hofmann, Milan Hora, Markus A. Kuczyk, Thomas B. Lam, Lorenzo Marconi, Axel S. Merseburger, Sergio Fernández-Pello, Rana Tahbaz, Yasmin Abu-Ghanem, Michael Staehler, Alessandro Volpe & Thomas Powles. Updates European Association of Urology Guidelines for

Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. 2018.

- (26) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
- (27) Hude Quan, Bing Li, Chantal M. Couris, Kiyohide Fushimi, Patrick Graham, Phil Hider, Jean-Marie Januel & Vijaya Sundararajan. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *American Journal of Epidemiology* 2011;173:676-682.
- (28) Daniel Dindo, Nicolas Demartines & Pierre-Alain Clavien. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* 2004;240:205-213.
- (29) Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, Pal SK, Kollmannsberger CK, Yuasa T, Srinivas S, Donskov F, Bamias A, Wood LA, Ernst DS, Agarwal N, Vaishampayan UN, Rha SY, Kim JJ, Choueiri TK. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014 Oct;66(4):704-10. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24931622.
- (30) Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, Widmer H, Montorsi F, Patard JJ, Karakiewicz PI. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology.* 2009 Feb;73(2):342-6. doi: 10.1016/j.urology.2008.09.022. Epub 2008 Nov 28. PMID: 19041122.
- (31) Jeldres C, Baillargeon-Gagne S, Liberman D, Isbarn H, Capitanio U, Shariat SF, Sun M, Lughezzani G, Perrotte P, Montorsi F, Graefen M, Karakiewicz PI. A population-based analysis of the rate of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the United States. *Urology.* 2009 Oct;74(4):837-41. doi: 10.1016/j.urology.2009.04.019. Epub 2009 Jul 18. PMID: 19616828.

# LIITE 1

## Perustiedot

- Sukupuoli
- Perussairaudet diagnoosihetkellä (Charlson ja Adult comorbidity evaluation -27 (ACE 27) indexejä varten)
  - Luokittelu vakavuusasteen mukaan gradus 1–3 ACE -27 indexiä varten
  - Kardiovaskulaarisairaudet (hypertensio, hyperkolesterolemia, sydäninfarkti, sepelvaltimotauti (ei infarkti), rytmihäiriö, sydämen vajaatoiminta, ASO-tauti, syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa)
  - Keuhkosairaudet (COPD, astma)
  - Gastrointestinaaliset sairaudet (mahahaava, maksan vajaatoiminta, pankreatiitti)
  - Munuaisten vajaatoiminta
  - Diabetes
  - Neurologiset sairaudet (Aivoverenkiertohäiriö/aivoinfarkti, dementia, paraplegia/hemiplegia, neuromuskulaarisairaudet kuten MS, Parkinsominsmi, mysathenia gravis)
  - Psykiatriset sairaudet
  - Reumatologiset sairaudet
  - AIDS
  - Maligniteetit (leukemia, imusolmukeesyöpä, paikallinen solidi syöpä, metastaatinen solidi syöpä)
  - Päihteiden käyttö (alkoholi, muut)
  - Obesiteetti
  - CCI muodostetaan (Sydäninfarkti 1p, Sydämen vajaatoiminta 1p, ASO-tauti 1p, Aivoverenkiertohäiriö 1p, Dementia 1p, Krooninen keuhkosairaus 1p, Reuma 1p, Mahahaava 1p, Diabetes 1p, Diabetes – päätte-elinsairaus 2p, Munuaissairaus - kohtalainen tai vakava 2p, Toispuolihalvaus 2p, Leukemia 2p, Imusolmukeesyöpä 2p, Paikallinen solidi syöpä 2p, Metastaattinen solidi syöpä 6p, Lievä maksasairaus 1p, Kohtalainen tai vakava maksasairaus 3p, AIDS 6p.
  - Muut (verenvuototaipumus, anemia, uniapnea)
- ASA-luokka
- Munuaisten muut löydökset
  - Kivet, hydronefroosi, kystat/polykystiset munuaiset, anomaliat, munuaisten vajaatoiminta (krea, gfr, dialyysihoito, munuaissiirränäinen)
- Muut sairastetut syövät ennen diagnoosia
- Sukuanamneesi
- Geneettiset syndroomat
  - Von-hippel, tuberosis sclerosis, hereditäärinen papillaarinen RCC, hereditäärinen leiomyomatoosis, Bith-hogg-Dube-lääkitys
- Paino, Pituus, BMI
- Tupakointi

## Diagnostiset

- Ikä
- Diagnoosin päivämäärä
- Diagnosointitapa
  - Kuvantamistutkimus, sattumalöydös, primäärikasvaimen oireet, metastaasioireet, systeemioireet
- Kasvain radiologisesti



- Koko, sijainti, lukumäärä, invaasio
- TNM luokitus, invaasio, metastaasien sijainti, lukumäärä
- Histologia, jos biopsoitu
- Diagnoosihetken laboratoriotestit
  - HB, tromb, ca-ion, lasko, LD, krea, alat, afos, alb, INR
- Paikalliset oireet diagnoosihetkellä
  - Hematuria, kipu, palpoituva massa, varikoseeeli
- Metastaasioireet diagnoosihetkellä
  - Patologinen murtuma, kipu, neurologiset oireet
- Paraneoplastiset oireet diagnoosihetkellä
  - Väsymys, painonlasku, kuumeilu, pahoinvointi, infektiot, kutina, turvotus, neurologiset oireet ilman aivometastaaseja, alle 1 vuotta ilmaantuneet korkeat verenpaineet, Staufferin syndrooma (maksan arvojen kohoaminen), tromboemboliset tapahtumat, hyperkalsemia, korkea lasko, trombosytoosi, anemia

### **Operatiiviset (kuratiivinen/sytoreduktiivinen nefrektomia, resektio)**

- Leikkauspäivämäärä
- Operatööri
- Toimenpide
  - Nefrektomia (avoin/laparoskooppinen, transabdominaalinen/retroperitoneaalinen)
  - Resektio (avoin/ laparoskooppinen/robotiavusteinen, transabdominaalinen/retroperitoneaalinen)
- Muut toimenpiteet samassa yhteydessä
  - Lisämunuaisen poisto, cavatomia, metastasektomia, lymfadenektomia
  - Dialyysikatetrin laitto
- Leikkauksen kesto
- Perioperatiiviset komplikaatiot
  - Leikkausvuoto
  - Vauriot pallea, maksa, perna, haima, suolisto, ureteri, suuret verisuonet
- Postoperatiiviset komplikaatiot (Clavien-Dindo-luokitus)
  - Luokka I – Mikä tahansa poikkeama normaalista leikkauksen jälkeisestä toipumissuunnasta, johon ei tarvita farmakologista hoitoa tai kirurgisia, endoskooppisia tai radiologisia toimenpiteitä
    - (Luokassa I hyväksytään antiemeettiset, antipyreettiset ja analgeettiset lääkkeet, diureetit, elektrolyytit ja fysioterapia. Luokkaan kuuluu myös haavainfektiot)
  - Luokka II – Poikkeama eli komplikaatio, joka vaatii farmakologista hoitoa sekä verensiirron tai täyspainoisen parenteraalisen ravitsemuksen tarve
  - Luokka III – Poikkeama eli komplikaatio, joka vaatii kirurgisen, endoskooppisen tai radiologisen toimenpiteen
    - IIIa – Ei yleistä anestesiaa
    - IIIb – Yleisessä anestesiassa
  - Luokka IV – Henkeäuhkaava komplikaatio, joka vaatii IC/ICU hoitoa
    - IVa – Yhden elimen dysfunktio
    - IVb – Monen elimen dysfunktio
  - Luokka V – Potilaan kuolema
- Lääkehoito, invasiiviset toimenpiteet, tehohoito
- Sairaalaoloaika
- Makroskooppinen löydös, radikaaliteetti

- Patologia
  - pTNM luokitus
  - Kasvainen lukumäärä, koko, sijainti
  - Tuumorin etiologia
  - Indeksituumorin koko mm
  - Infiltraatio perirenaaliseen rasvaan
  - Infiltraatio peripelviseen rasvaan
  - Makroskooppinen verisuoni invaasio
  - Mikroskooppinen verisuoni invaasio radikaaliteetti
- Sairaalahoidon pituus
- Mortaliteetti (peri- ja postoperatiivinen)

#### **Seurantatiedot**

- Laboratoriokokeet ja mahdolliset oireet nefrektomian jälkeisessä ensimmäisessä kontrollissa (3-6kk leikkauksesta)
- Uusiminen/progressio
  - ajankohta
  - metastasoinnin sijainti/lukumäärä
- Onkologiset hoidot
  - immunoterapia, kohdennettu terapia, sädehoito, tukihoidot kuten luustolääkitykset
- Seurannan aikana ilmenevät sairaudet
  - munuaisten vajaatoiminta, dialyysihoito
- Kuolin tiedot: päivämäärä, kuolinsyy, perustuuko kuolinsyy obdukioon
- 1-, 5- ja 10 v. elossaolo, tautivapaa-aika, syöpäkuolleisuus, kuolleisuus