

Ivan Mustonen

## PAIKALLISEN MUNUAISSYÖVÄN ENNUSTETEKIJÄT

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Ivan Mustonen

## PAIKALLISEN MUNUAISSYÖVÄN ENNUSTETEKIJÄT

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilö: Kalle Mattila

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

MUSTONEN, IVAN: Paikallisen munuaissyövän ennustetekijät

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 22 s.

Syöpätautioppi

Huhtikuu 2023

Munuaissyöpä on virtsateiden kolmanneksi yleisin syöpä eturauhas- ja virtsarakkosyövän jälkeen. Sukupuolittain tarkasteltuna se on miesten seitsemänneksi yleisin ja naisten kymmenenneksi yleisin syöpätauti. Sairastuneet ovat iältään tyypillisesti 50–69-vuotiaita. Paikallisen syövän hoitona on joko osittainen tai täydellinen munuaisenpoistoleikkaus, kun taas edenneen taudin hoidossa käytetään lääkkeitä, jotka hillitsevät uudisverisuonten kasvua, vaikuttavat mTOR-nimiseen solun signaalinvälittäjään tai tehostavat elimistön immuniaktivaatiota. Liitännäishoidon suhteen ei munuaissyövän osalta aiemmin ole ollut yleisesti hyväksytyjä hoitosuosituksia, mutta vuonna 2022 Euroopan lääkevirasto EMA myönsi immuniaktivaation vapauttajiin lukeutuvalla PD-1-reseptoriin kohdistuvalle vasta-aineelle pembrolitsumabille luvan liitännäishoidoksi keskikorkean ja suuren munuaissyövän uusiutumisen riskin potilaille perustuen Keynote-564-nimiseen tutkimukseen.

Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella munuaissyövän diagnosointia ja hoitoa sekä käsitellä paikallisen munuaissyövän ennustetekijöitä ja niihin perustuvia ennustemalleja. Lisäksi tutkielmassa analysoidaan Keynote-564-tutkimuksessa käytettyä luokittelumallia ja verrataan sitä Scientific Reports -lehden artikkelissa “A Three-feature Prediction Model for Metastasis-free Survival after Surgery of Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma” esiteltyyn luokittelumalliin. Mallien vertailussa tutkimusaineistona käytetään Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosien 2005–2021 välillä paikallisen munuaissyövän vuoksi leikattujen potilaiden sairauskertomustietoja.

Tutkielman tulosten perusteella Keynote-564:n luokittelumallin keskikorkean uusiutumisen riskin luokka vaikuttaisi sisältävän ryhmän potilaita, joiden ennuste ei eroa matalan riskin potilaiden ennusteesta eikä liitännäishoidon määrääminen kyseiselle ryhmälle olisi siten kliinisesti perusteltua. A Three-feature prediction model:n luokittelumallilla keskitason ja suuren riskin potilaitten ennusteet olivat käytetyllä potilasaineistolla yllättäen samankaltaisia. Ero matalan riskin ryhmään oli kuitenkin selvä. Mallien vertailu vaatisi kuitenkin vielä lisätutkimuksia, jossa mallien ennustearvioiden keskinäistä eroa verrattaisiin kvantitatiivisesti.

Munuaissyöpäleikkauksen jälkeisestä liitännäishoidosta päätettäessä on tärkeää pystyä erottamaan toisistaan potilaat, jotka voisivat saada suotuisan vasteen annetusta hoidosta potilaista, joiden ennusteeseen liitännäishoidolla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta. Kustannussäästöjen lisäksi tällä voidaan välttää altistamista hyvän ennusteen omaavista potilaista hoitojen mahdollisesti vakavillekin haittavaikutuksille.

#### **Sisältö:**

- Johdanto
- Aineisto ja menetelmät
- Tulokset
- Pohdinta

Asiasanat: munuaissyöpä, ennustetekijä, A Three-feature prediction model, Keynote-564

# SISÄLLYS

|   |    |
|---|----|
| 1 Johdanto .....                                    | 1  |
| 1.1 Munuaissyövän esiintyvyys ja ilmaantuvuus ..... | 2  |
| 1.2 Tyyppipotilas .....                             | 2  |
| 1.3 Diagnosointi ja hoito .....                     | 3  |
| 1.4 Ennusteen arviointi .....                       | 4  |
| 2 Aineisto ja menetelmät.....                       | 6  |
| 2.1 Aineisto .....                                  | 6  |
| 2.2 Menetelmät .....                                | 11 |
| 3 Tulokset.....                                     | 12 |
| 4 Pohdinta .....                                    | 19 |
| Lähteet .....                                       | 21 |

# 1 Johdanto

Tämä tutkielma on toteutettu osana laajempaa tutkimusta, jonka tarkoituksena on kartoittaa niitä tekijöitä, joilla on vaikutusta paikallisen munuaissyövän leikkaushoidon läpikäyneiden potilaiden jatkohoidon suunnittelussa ja tautiennusteen arvioinnissa. Kyseinen tutkimus toteutetaan jatkona aiemmalle tutkimukselle, jossa kehitettiin munuaissyövän metastasointia ennustava malli Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2005–2014 paikallisen munuaissyövän vuoksi leikattujen potilaiden sairauskertomustiedoista. Malli on julkaistu Scientific Reports -lehdessä artikkelissa “A Three-feature Prediction Model for Metastasis-free Survival after Surgery of Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma”. Tutkimuksessa laajennetaan aiempaa tutkimusaineistoa kattamaan myös vuosien 2015–2021 välillä paikallisen munuaissyövän vuoksi leikatut potilaat. Kerättyä aineistoa tullaan vastaavalla tavalla käyttämään, aiemmin kehitettyä ennustemallia hyödyntäen, paikallisen munuaissyövän leikkauksen jälkeistä uusiutumista ja metastasointia ennustavien tekijöiden arvioon.

Toisena tavoitteena on hyödyntää tutkimuksen aikana kerättyä aineistoa osana tutkimusta, jossa verrataan Keynote-564-tutkimuksessa käytettyä taudin uusiutumisriskin luokittelumallia ja A Three-feature Prediction Model:n luokittelumallia keskenään. Tavoitteena on tutkia näiden luokittelumallien välisiä eroja mm. vertaamalla mallien antamia potilaiden elinaikaennusteita ja metastasointiriskiarvioita toisiinsa.

Edellä mainittujen tutkimusten päätavoitteena on etsiä ennustetekijöitä ja kehittää työkaluja, joita voidaan hyödyntää paikallisen munuaissyövän vuoksi leikattujen potilaiden seurannassa ja hoidon suunnittelussa.

Tämän tutkielman tarkoituksena on kirjallisuuskatsauksen muodossa esitellä tutkimusaihetta, jonka osana tämä tutkielma on toteutettu. Lisäksi tarkoituksena on esitellä tutkimuksen aikana kerättyä aineistoa sekä käsitellä munuaissyövän ennustemallien kautta syntyviä potilaiden hoito- ja tautiennusteeseen liittyviä kysymyksiä. Tarkastelun kohteina ovat A Three-feature prediction model:n ja Keynote-564:n luokittelumallin antamat elinaikaarviot potilaiden metastaaseista vapaan elinajan sekä syöpä-spesifisen elinajan suhteen. Keynote-564-tutkimuksessa käytettyä luokittelumallia analysoidaan tarkemmin jakamalla keskikorkean uusiutumisriskin luokka pienempiin osaluokkiin ja tarkastelemalla ovatko osaluokat kaikki ennusteellisesti samanlaisia vai riittäisikö osalle keskikorkean uusiutumisriskin potilaista leikkauksenjälkeinen seuranta liitännäishoidon sijaan.

Vertailukohteeksi valikoitiin Keynote-564-tutkimuksessa käytetty luokittelumalli munuaissyöpäpotilaiden leikkaushoidon jälkeisestä ennusteesta, koska Keynote-564-tutkimuksen myötä munuaissyöpäpotilaiden hoitokäytäntöä muutettiin niin, että pembrolitsumabi-nimistä immuniaktivaationvapauttajiin lukeutuvaa lääkettä alettiin suositella munuaissyövän leikkaushoidon jälkeiseksi liitännäishoidoksi keskikorkean ja suuren uusiutumisen riskin potilaille. Aiemmin munuaissyövän liitännäishoidon osalta ei ole ollut kansainvälisesti hyväksytyjä hoitosuosituksia.

## 1.1 Munuaissyövän esiintyvyys ja ilmaantuvuus

Munuaissyöpä on eturauhas- ja virtsarakkosyövän jälkeen kolmanneksi yleisin virtsateiden syöpä.<sup>[1]</sup> Kaikista syöivistä munuaissyöpä on miesten seitsemänneksi yleisin ja naisten kymmenenneksi yleisin syöpätauti. Tunnettuja riskitekijöitä ovat lihavuus, tupakointi ja korkea verenpaine. Munuaissyöpä on yleisempi myös dialyysipotilailla, loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja munuaisen elinsiirtona saaneilla. Hankinnaista munuaisten rakkulatautia ja tuberoosiskleroosia sairastavat luokitellaan myös kohonneeseen riskiluokkaan.<sup>[2]</sup> Vuonna 2020 maailmalla todettiin yli 400 000 uutta munuaissyöpää ja lähes 180 000 munuaissyövästä johtuvaa kuolemantapausta. Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin tuhat uutta munuaissyöpää. Vuonna 2019 Suomessa todettiin munuaissyöpä 353 naisella ja 635 miehellä ja tautiin kuoli 150 naista ja 194 miestä. Miesten viiden vuoden suhteellinen elossaolo-osuus oli 69% ja naisten 73%. Miesten osuus uusista munuaissyöpätapauksista on Suomessa pitkään lisääntynyt.<sup>[3]</sup> Munuaissyövän ilmaantuvuus on ollut maailmanlaajuisesti pitkään kasvussa, mutta viime vuosina se on osoittanut tasaantumisen merkkejä.<sup>[2]</sup>

## 1.2 Tyypipotilas

Sairastuneet ovat iältään tyypillisesti 50–69-vuotiaita.<sup>[4]</sup> Viidesosalla potilaista todetaan etäpesäkkeitä taudin diagnosoinnin yhteydessä, ja yli kolmasosalle kehittyy etäpesäkkeitä paikallisen munuaissyövän hoidon jälkeen.<sup>[1]</sup> 2–3%:lla potilaista munuaissyöpä on etiologialtaan perinnöllinen. Tunnetuin munuaissyöväälle altistava perinnöllinen oireyhtymä on von Hippel-Lindaun tauti (VHL). Myös suurimmalle osalle ei-perinnölliseen

kirkassoluiseen munuaiskarsinoomaan sairastuneista kehittyy haitallisia mutaatioita VHL-geeneihin.<sup>[4]</sup>

Munuaissyöpä voidaan jakaa histologisiin alatyyppeihin, joista yleisimmät ovat kirkassolainen munuaiskarsinooma (75–80%), papillaarinen munuaiskarsinooma (10–15%) ja kromofobinen munuaiskarsinooma (5%). Kirkassoluisen munuaiskarsinooman elossaoloennuste on huonompi kuin muilla histologisilla alatyypeillä.<sup>[1]</sup>

### 1.3 Diagnosointi ja hoito

Nykyään jopa puolet uusista munuaissyövästä löydetään sattumalta kuvantamistutkimusten yhteydessä.<sup>[3]</sup> Klassiset munuaissyöpään liitetyt oireet ovat kylkikipu, verivirtsaisuus ja vatsan alueelta palpoituva massa. Muita oireita ovat hyperkalsemia, epäselvä kuumeilu, erytroosytoosi ja Staufferin syndrooma (maksasairauteen ja maksainfiltraatioon liittymätön kolestaasi, joka yleensä paranee syöpäleikkauksen jälkeen). Diagnosointia varten suositellaan ultraääni- ja TT-kuvantamista. Biopsialla voidaan päästä varmuuteen diagnoosista. Sen ottaminen on suositeltua ennen ablatiivisten tai systeemihoidojen aloittamista.<sup>[2]</sup>

Paikallisen munuaissyövän hoitona on osittainen tai täydellinen munuaisen poistoleikkaus. Edenneen taudin hoitoon käytetään uudisverisuonten kasvua estäviä reseptoryrosiinikinaasin estäjiä eli niin sanottuja TKI-lääkkeitä (sunitinibi, patsopanibi, kabotsantinibi, aksitinibi, lenvatinibi, sorafenibi), mTOR:n estäjää everolimuuksia, CTLA-4:ään tarttuvaa vasta-ainetta ipilimumabia ja PD-1-reseptoriin tai sen ligandiin kohdistuvia vasta-aineita (nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja avelumabi). CTLA-4:n estäjät ja PD-1-reseptoriin tai sen ligandiin kohdistuvat vasta-aineet luokitellaan immuniaktivaation vapauttajiksi. Osa potilaista hyötyy myös kirurgisista toimenpiteistä, stereotaktisesta sädehoidosta, ablatiivisista hoidoista ja kipusädehoidosta.<sup>[3]</sup>

Munuaissyövän liitännäishoitoon ei aiemmin ole ollut kansainvälisesti hyväksytyjä hoitosuosituksia. TKI-lääkkeistä sunitinibi on saanut Yhdysvalloissa hyväksynnän liitännäishoidoksi korkean uusiutumisriskin potilaille, joille oli suoritettu paikallisen munuaissyövän poistoleikkaus. Muuten TKI-lääkkeiden ei ole havaittu huomattavasti pidentävän tauditonta elossaoloaika.<sup>[5]</sup> Vuonna 2022 EMA myönsi pembrolitsumabille myyntiluvan liitännäishoidoksi keskikorkean ja suuren uusiutumisriskin potilaille.<sup>[3]</sup> Myös Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA on myöntänyt pembrolitsumabille luvan munuaissyövän liitännäishoidoksi keskikorkean ja suuren uusiutumisriskin potilaille. FDA:n

ja EMA:n pembrolitsumabia koskeva hoitosuositus munuaissyövän leikkaushoidon jälkeiseksi liitännäishoidoksi perustuu Keynote-564-tutkimuksen tulokseen pembrolitsumabin suotuisasta hoitovasteesta tarkasteltaessa keskikorkean ja suuren uusiutumisriskin munuaissyöpäpotilaiden leikkauksenjälkeistä tauditonta elossaoloaikaa.<sup>[6]</sup>

## 1.4 Ennusteen arviointi

Munuaissyövän ennustetta voidaan yrittää arvioida lukuisten tekijöiden avulla. Historiallisesti ne on jaettu anatomisiin, histologisiin, kliinisiin ja molekulaarisiin ennustekijöihin. Kliinisessä käytössä näistä on perinteisesti hyödynnetty anatomisia ja histologisia ennustetekijöitä. Anatomisessa tarkastelussa käytetään TNM-luokitusta, jossa huomioidaan kasvaimen koko, invaasioaste, paikalliset metastaattiset imusolmukkeet ja kaukometastaasit. Histologisista tekijöistä voidaan tarkastella syövän erilaistumisastetta, syövän histologista alatyyppejä, sarkomatoidien tai rabdoidien piirteiden esiintymistä, mikrovaskulaarista invaasiota ja tuumorinekroosia.<sup>[7]</sup> Käytetyimpiä histologisia luokittelumenetelmiä syövän erilaistumisasteen arviointiin ovat Fuhrmanin ja WHO/ISUP-gradus. Fuhrmanin luokittelussa käytetään neliportaista luokitteluasteikkoa, joka perustuu tuman kokoon ja muotoon sekä nukleolaariseen prominenssiin. WHO/ISUP-gradus perustuu nukleolaariseen prominenssiin.<sup>[1]</sup>

Munuaissyövän leikkauksen jälkeisen elossaolon ja taudin uusiutumisen arviointiin on kehitetty lukuisia ennustemalleja. Kattanin, UISS:n ja Karakiewiczin mallit tarjoavat ennustearvion kirkassoluiselle, papillaariselle ja kromofobiselle munuaiskarsinoomalle, kun taas SSIGN:n, Leibovichin ja Sorbellinin mallit on kehitetty ainostaan kirkassoluiselle munuaiskarsinoomalle. Leibovichin mallia on myöhemmin päivitetty huomioimaan myös papillaariset ja kromofobiset alatyypit.<sup>[8]</sup> Mallien välillä on kuitenkin eroa siinä, mitä tekijöitä ne huomioivat ennustearvioiden laskennassa ja millaisia ennustearvioita ne antavat. Mallien tarjoamat ennustearviot eroavat myös laadultaan toisistaan. Esimerkiksi Kattanin malli antaa elinaika-arvion taudin uusiutumisen suhteen, kun taas Leibovichin alkuperäinen malli ennustaa metastasoinnista vapaata elinaikaa. Huomionarvoista on myös se, että histologisten eroavaisuuksien ja taudinkulun erojen takia, sama malli ei välttämättä sovellu hyvin ennusteen arviointiin kaikissa munuaissyövän histologisissa alatyypeissä.<sup>[1]</sup> Mattila ym. ovat Scientific Reports -lehdessä tutkimusartikkelissa "A Three-Feature Prediction Model for Metastasis-Free Survival after Surgery of Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma." esitelleet uuden mallin, joka ennustaa paikallisen munuaissyövän leikkauksen



jälkeistä metastasoinnista vapaata elinaikaa. Mallin etuina on vain muutamien helposti saatavilla olevien tekijöiden huomioiminen ennustearvion laskennassa, jotka ovat kasvaimen koko, kasvaimen erilaistumisaste (Fuhrmanin luokitteluasteikolla arvioituna) ja mikrovaskulaarisen invaasion esiintyminen. Lisäksi mallin tuottama ennustearvio ei eroa merkittävästi alkuperäisen Leibovichin mallin antamasta arviosta.<sup>[8]</sup>

## 2 Aineisto ja menetelmät

### 2.1 Aineisto

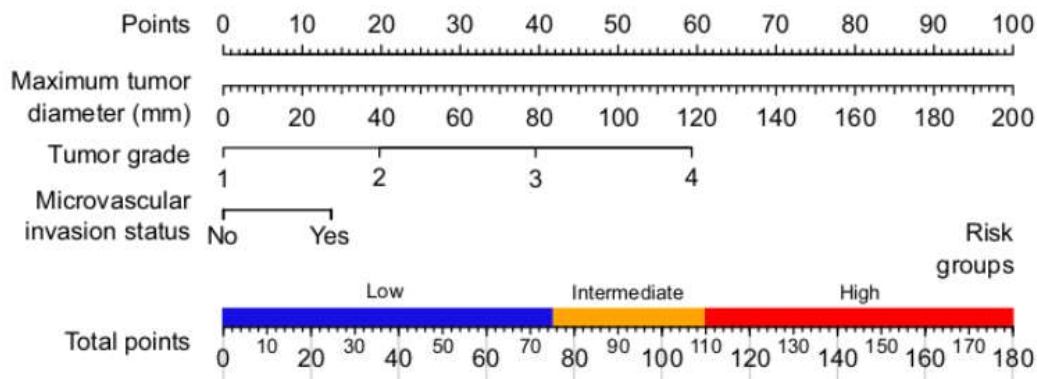
Tutkielmassa hyödynnetty aineisto koostuu kaikista Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosien 2005–2013 ja 2015–2021 välillä paikallisen munuaissyövän leikkaushoidon läpikäyneistä potilaista. Kaikki aineiston tiedot ovat peräisin leikattujen potilaiden potilaskertomustiedoista. Tutkielman kannalta olennaisimmat aineistosta poimitut tiedot ovat potilaitten ikä, sukupuoli, tieto leikkausmodaliteetista (täydellinen munuaisen poisto vai osapoisto), leikatun kasvaimen koko, kasvaimen T-luokka, syövän imusolmukestatus, tieto kaukoetäpesäkkeistä, tieto kasvaimen mikro- ja makroverisuoni-invaasiosta, kasvaimen erilaistumisaste Fuhrmanin asteikolla arvioituna, ja tieto siitä löytyikö kasvaimesta patologin tarkastelemana merkkejä sarkomatoidisesta erilaistumisesta. Lisäksi analyyseja varten tarvittiin tieto ajasta munuaissyövän metastaasien kehittymiseen tai kuolemaan (MFS eli Metastasis-free survival) ja ajasta munuaissyövästä johtuvaan kuolemaan (CSS eli Cancer-specific survival).

Syöpäkasvaimen T-luokka, paikallisten imusolmukkeiden tila ja tieto mahdollisista kaukoetäpesäkkeistä muodostavat yhdessä kasvaimen niin sanotun TNM-luokan, jonka pohjana on käytetty AJCC 8. version mukaista munuaissyövän TNM-luokittelumallia (Taulukko 1). Jokaiselle potilaalle määritettiin TNM-luokka tämän luokittelumallin mukaisesti.

**Taulukko 1.** Munuaissolukarsinooman TNM-luokittelumalli.<sup>[9]</sup>

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>T-Primary tumour</b>         |  |
| <b>T1</b>                       | Tumour $\leq$ 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney  |
|                                 | <b>T1a</b> Tumour $\leq$ 4 cm or less  |
|                                 | <b>T1b</b> Tumour > 4 cm but $\leq$ 7 cm   |
| <b>T2</b>                       | Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney   |
|                                 | <b>T2a</b> Tumour > 7 cm but $\leq$ 10 cm  |
|                                 | <b>T2b</b> Tumours > 10 cm, limited to the kidney  |
| <b>T3</b>                       | Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia   |
|                                 | <b>T3a</b> Tumour extends into the renal vein or its segmental branches, or invades the pelvicalyceal system or invades perirenal and/or renal sinus fat, but not beyond Gerota fascia |
|                                 | <b>T3b</b> Tumour grossly extends into the vena cava below diaphragm   |
|                                 | <b>T3c</b> Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava  |
| <b>T4</b>                       | Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)  |
| <b>N - Regional Lymph Nodes</b> |  |
| <b>Nx</b>                       | Regional lymph nodes cannot be assessed  |
| <b>N0</b>                       | No regional lymph node metastasis  |
| <b>N1</b>                       | Metastasis in regional lymph nodes   |
| <b>M - Distant metastasis</b>   |  |
| <b>M0</b>                       | No distant metastasis  |
| <b>M1</b>                       | Distant metastasis   |

Kasvaimen koon, kasvaimen Fuhrman-luokan ja mikroverisuoni-invaasion perusteella potilaille pyrittiin laskemaan A Three-feature prediction model:n mukainen riskipistesumma, jonka mukaisesti potilaat jaettiin matalan, keskitason ja suuren riskin kategorioihin. Matalaan riskiluokkaan luokiteltiin potilaat, joiden riskipisteet sijoituivat välille 0–75, keskitason riskiluokkaan potilaat, joiden riskipisteet olivat välillä 75–110 ja suureen riskiluokkaan kaikki potilaat, joiden riskipisteet olivat yli 110. Riskipisteiden tarkempi laskentaperiaate ilmenee Kuvasta 1.



**Kuva 1.** Nomogrammi A Three-feature model:n mukaiseen riskipisteiden laskentaan ja luokitteluperiaate matalan, keskitason ja suuren riskin kategorioihin.<sup>[8]</sup>

A Three-feature model:n mukaisen riskipisteytyksen lisäksi potilaat jaoteltiin Keynote-564-tutkimuksen mukaisiin riskiluokkiin joko matalan, keskikorkean tai suuren taudin uusiutumisen riskin potilaisiin. Tutkimusta varten keskikorkean riskin luokka jaettiin osaryhmiin, jotta näiden osaryhmien keskinäinen ennusteiden vertailu olisi mahdollista. Osa potilaista sijoitettiin niin sanottuun M1 NED-luokkaan (No evidence of disease). Lopullisissa analyyseissa M1 NED-luokka yhdistettiin suuren riskin luokkaan. Kyseiset ryhmät ovat jo lähtökohtaisesti huonoennusteisimpia. Alkuperäinen Keynote-564-tutkimuksen mukainen jaotteluperiaate ilmenee Taulukosta 2 ja tutkimuksessa käytetty jaotteluperiaate ilmenee Taulukosta 3.

**Taulukko 2.** Keynote-564-tutkimuksen mukainen potilaitten riskiluokkajaottelu.<sup>[5]</sup>

|   |   |
|---|---|
| <p>Potilaiden luokittelussa huomioidaan kasvaimen TNM-luokka, kasvaimen Fuhrman-luokka ja sarkomatoidisten piirteiden esiintyminen. Potilaat, joilla oli munuaissyövän leikkaushoidon aikana tiedossa olevia metastaaseja, poissuljetaan jaottelusta, jos kaikki metastaasit eivät ole tulleet poistetuiksi vuoden sisällä munuaissyöpäleikkauksesta.</p> |   |
| Keskikorkea riski   | <p>Potilaat joiden munuaissyöpä on luokiteltavissa TNM-luokituksessa luokkaan T2N0M0. Lisäksi munuaissyöpäkasvaimen erilaistumisaste on Fuhrmanin-asteikolla arvioituna luokkaa neljä tai kasvaimessa esiintyy sarkomatoidisia piirteitä.</p> <p>Tai</p> <p>Potilaat joiden munuaissyöpä on luokiteltavissa TNM-luokituksessa luokkaan T3N0M0</p> |
| Suuri riski   | <p>Potilaat joiden munuaissyöpä on luokiteltavissa TNM-luokituksessa luokkaan T4N0M0</p> <p>Tai</p> <p>Potilaat joiden munuaissyöpä on luokiteltavissa TNM-luokituksessa N- ja M-luokkien osalta luokkaan N1M0</p>  |
| M1 NED  | <p>Potilaat, joilla oli tiedossa olevia metastaaseja leikkaushoidon aikana, mutta kaikki metastaasit tulivat operoiduiksi vuoden sisällä munuaissyövän leikkaushoidosta</p>   |
| Matala riski  | <p>Potilaat, jotka eivät täytä muiden luokkien kriteerejä</p>   |

**Taulukko 3.** Tutkimuksessa käytetty luokittelu, jossa Keynote-564-tutkimuksen luokittelumallin keskikorkean luokka on jaettu osaryhmiin.

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Low risk                     | Keynote-564:n luokittelumallin matalan riskiluokan kriteerit täyttävät potilaat   |
| T3a grade 1–3 no sarcomatoid | Keynote-564:n luokittelumallin keskikorkean riskiluokan kriteerit täyttävät potilaat, joiden T-luokka on T3a. Lisäksi kasvaimen Fuhrman-luokka on 1–3 eikä kasvaimessa esiinny sarkomatoidisia piirteitä. |
| T3a grade 4 or sarcomatoid   | Keynote-564:n luokittelumallin keskikorkean riskiluokan kriteerit täyttävät potilaat, joiden T-luokka on T3a. Lisäksi kasvaimen Fuhrman-luokka on 4 tai kasvaimessa esiintyy sarkomatoidisia piirteitä.   |
| T2 grade 4 or sarcomatoid    | Keynote-564:n luokittelumallin keskikorkean riskiluokan kriteerit täyttävät potilaat, joiden T-luokka on T2. Lisäksi kasvaimen Fuhrman-luokka on 4 tai kasvaimessa esiintyy sarkomatoidisia piirteitä.    |
| T3b-T3c                      | Keynote-564:n luokittelumallin keskikorkean riskiluokan kriteerit täyttävät potilaat, joiden T-luokka on T3b tai T3c  |
| High risk                    | Keynote-564:n luokittelumallin suuren riskiluokan tai M1 NED-luokan kriteerit täyttävät potilaat  |

Lopullisesta aineistosta poissuljettiin potilaat, joilla oli useampi kuin yksi munuaiskasvain, potilaat joiden munuaiskasvain ei ollut histologisesti kirkassoluista karsinoomaa, potilaat joilla oli aikaisemmin hoidettu munuaissyöpä ja potilaat, joilla oli munuaissyövän leikkaushoidon aikana tiedossa olevia metastaaseja. M1 NED potilaat säilytettiin aineistossa, mutta kyseiset potilaat jätettiin pois A Three-feature prediction model:n luokittelusta.

## 2.2 Menetelmät

A Three-feature prediction model:n luokittelumallille ja Taulukon 3. mukaiselle Keynote-564-tutkimuksen luokittelumalliin pohjautuvalle mallille muodostettiin elinaika-analyysiin perustuvat Kaplan-Meier kuvaajat metastaaseista vapaalle elinajalle (MFS) ja syöpä-spesifiselle elinajalle (CSS). Varsinaisia MFS:n ja TFS:n määritelmiä muokattiin tutkimusta varten kuitenkin niin, että seurannan aikana menehtyneet potilaat sensuroitiin, jos kuolemansyynä oli muu kuin munuaissyöpäkuolema. Munuaissyöpä kehittyi yleensä vanhemmalle väestölle eivätkä kuolemat ole harvinaisia tutkitussa populaatiossa. Sensuroinnilla haluttiin tutkittujen päätepisteiden totuudenmukaisesti heijastavan hoidetusta munuaissyövästä johtuvia tapahtumia. Tarkempi tutkimuksessa käytetty määritelmä näille päätepisteille ilmenee Taulukosta 4.

**Taulukko 4.** Määritelmät tutkimuksessa käytetyille päätepisteille.

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| MFS (Metastaaseista vapaa elinaika) | Aika munuaissyövän leikkauksesta metastaasien kehittymiseen tai syöpäkuolemaan |
| CSS (Syöpäspesifinen elinaika)      | Aika munuaissyövän leikkauksesta syöpäkuolemaan                                |

Analyytit suoritettiin käyttäen SPSS-ohjelmiston Windows-versiota 27.0.1.0 (IBM, Armonk, New York, United States).

### 3 Tulokset

**Taulukko 5.** Tutkimusaineiston potilaiden perustiedot mediaaneina (vaihteluväli) tai lukumäärinä (prosenttiluku) (n=473).

|                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| Ikä (vuosina)               | 68.5 (14–90) |
| Sukupuoli:                  |              |
| Mies                        | 290 (61.3 %) |
| Nainen                      | 183 (38.7%)  |
| Leikkaustyyppi:             |              |
| Täydellinen munuaisenpoisto | 411 (86.9 %) |
| Munuaisen osapoisto         | 62 (13.1 %)  |
| Munuaiskasvaimen koko (mm)  | 54.5 (3–160) |
| T-luokka:                   |              |
| T1a                         | 129 (27.3 %) |
| T1b                         | 136 (28.8 %) |
| T2a                         | 59 (12.5 %)  |
| T2b                         | 25 (5.3 %)   |
| T3a                         | 103 (21.8 %) |
| T3b                         | 6 (1.3 %)    |
| T3c                         | 4 (0.8 %)    |
| T4                          | 11 (2.3 %)   |
| Fuhrman-luokka:             |              |
| 1                           | 55 (11.6 %)  |
| 2                           | 256 (54.1 %) |
| 3                           | 136 (28.8 %) |
| 4                           | 26 (5.5 %)   |
| Sarcomatoidisia piirteitä:  |              |
| Kyllä                       | 23 (4.9 %)   |
| Ei                          | 450 (95.1 %) |
| Mikrovaskulaari-invaasio:   |              |
| Kyllä                       | 101 (21.4 %) |
| Ei                          | 349 (73.8 %) |
| Tietoa ei saatavilla        | 23 (4.9 %)   |



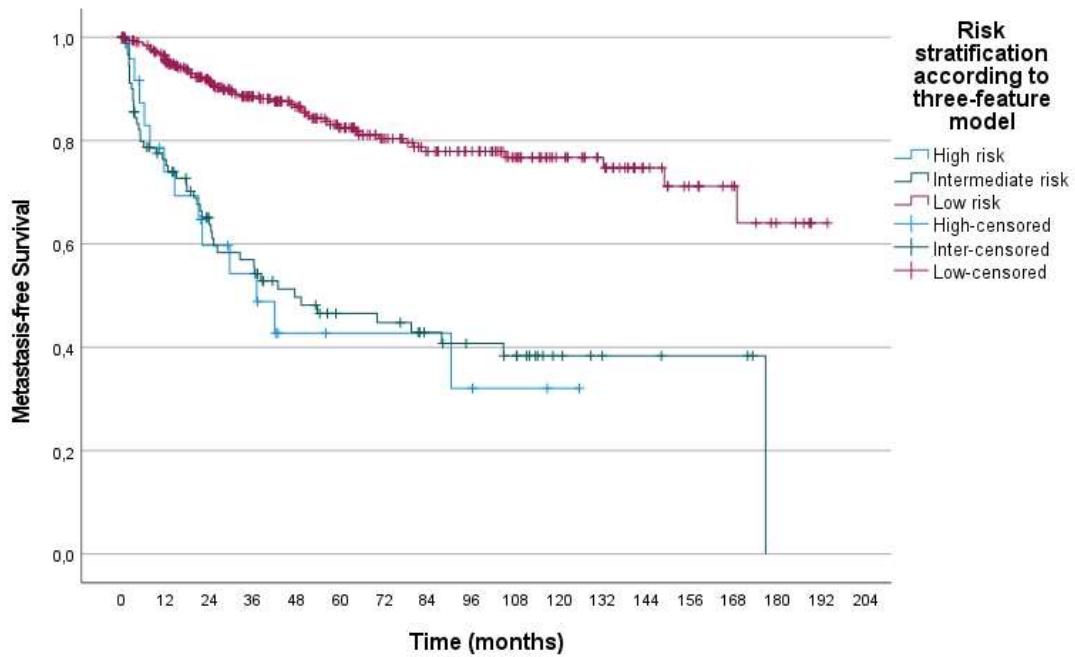
|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| Makrovaskulaari-invaasio: |              |
| Kyllä                     | 58 (12.3 %)  |
| Ei                        | 319 (67.4 %) |
| Tietoa ei saatavilla      | 96 (20.3 %)  |

**Taulukko 6.** Potilaiden lukumäärä (prosenttiluku) A Three-feature prediction model:n luokittelumallin mukaan jaoteltuna.

|                   |              |
|-------------------|--------------|
| Low risk          | 326 (72.9 %) |
| Intermediate risk | 96 (21.5 %)  |
| High risk         | 25 (5.6 %)   |

**Taulukko 7.** Potilaiden lukumäärä (prosenttiluku) Keynote-564:n luokittelumallille pohjautuvaa luokittelua käyttäen (Taulukko 3).

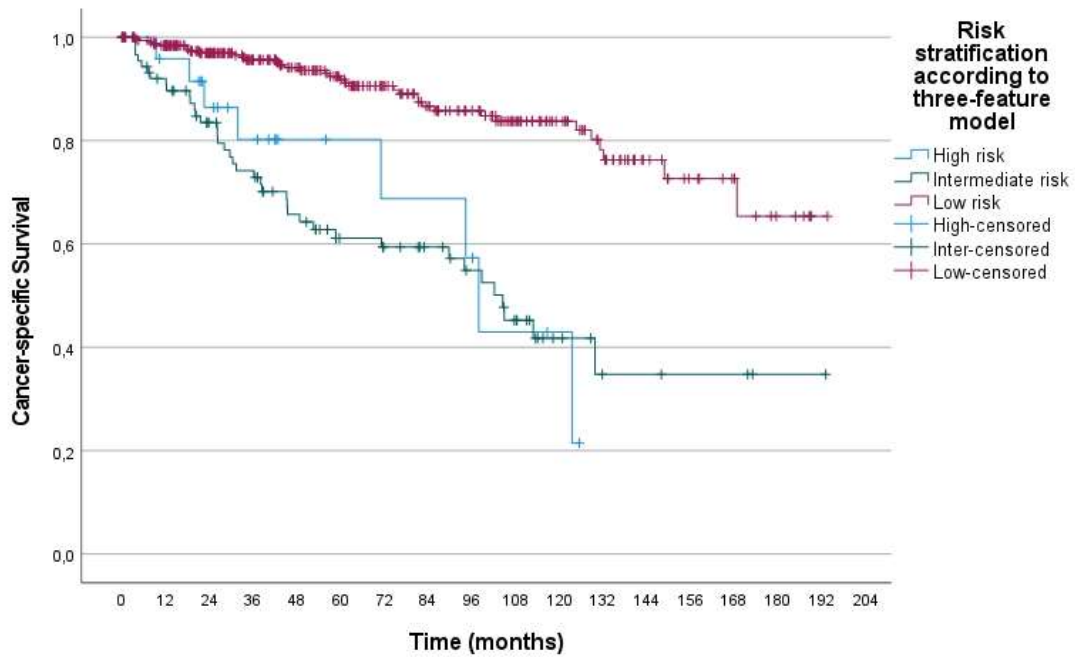
|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| Low risk                     | 333 (70.4 %) |
| T3a grade 1–3 no sarcomatoid | 85 (18.0 %)  |
| T3a grade 4 or sarcomatoid   | 13 (2.7 %)   |
| T2 grade 4 or sarcomatoid    | 10 (2.1 %)   |
| T3b-T3c                      | 10 (2.1 %)   |
| High risk                    | 22 (4.7 %)   |



**Kuva 2.** Kaplan-Meir-kuvaaja MFS:lle käyttäen A Three-feature prediction model:n luokittelumallia.

**Taulukko 8.** Elinaikojen mediaanit (vaihteluväli) kuukausina Kuvan 2. elinaikakäyrille .

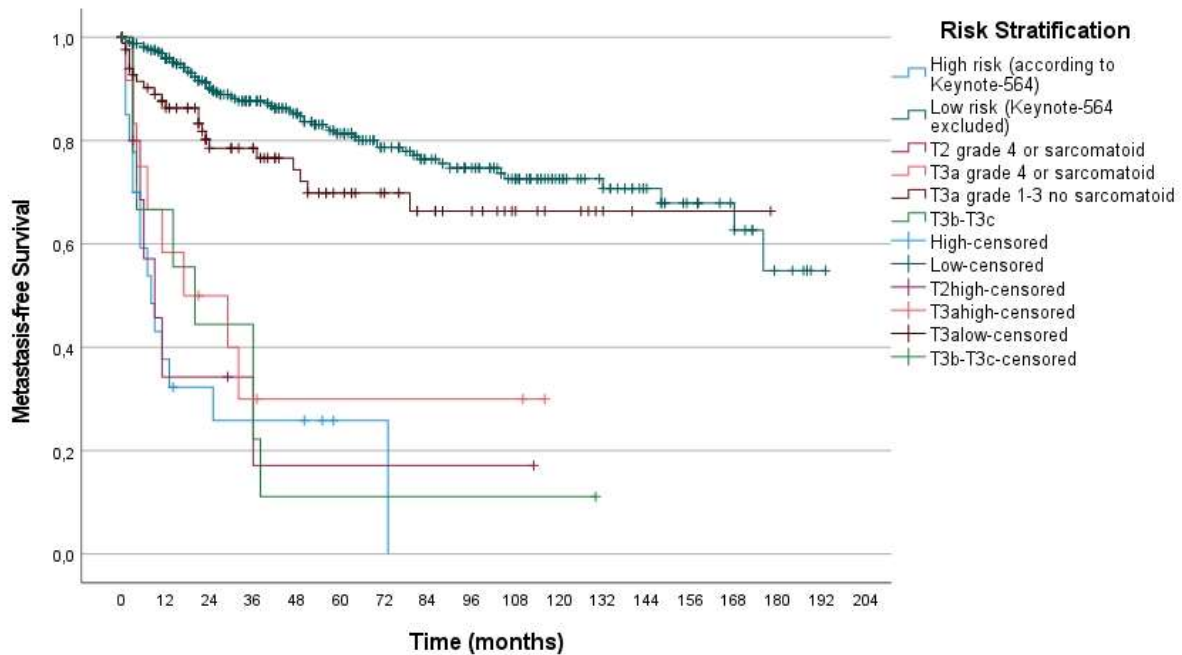
|                   |                  |
|-------------------|------------------|
| Low risk          | -                |
| Intermediate risk | 47.4 (12.7–82.1) |
| High risk         | 37.0 (11.6–62.3) |



**Kuva 3.** Kaplan-Meir-kuvaaja CSS:lle käyttäen A Three-feature prediction model:n luokittelumallia.

**Taulukko 9.** Elinaikojen mediaanit (vaihteluväli) kuukausina Kuvan 3. elinaikakäyrille.

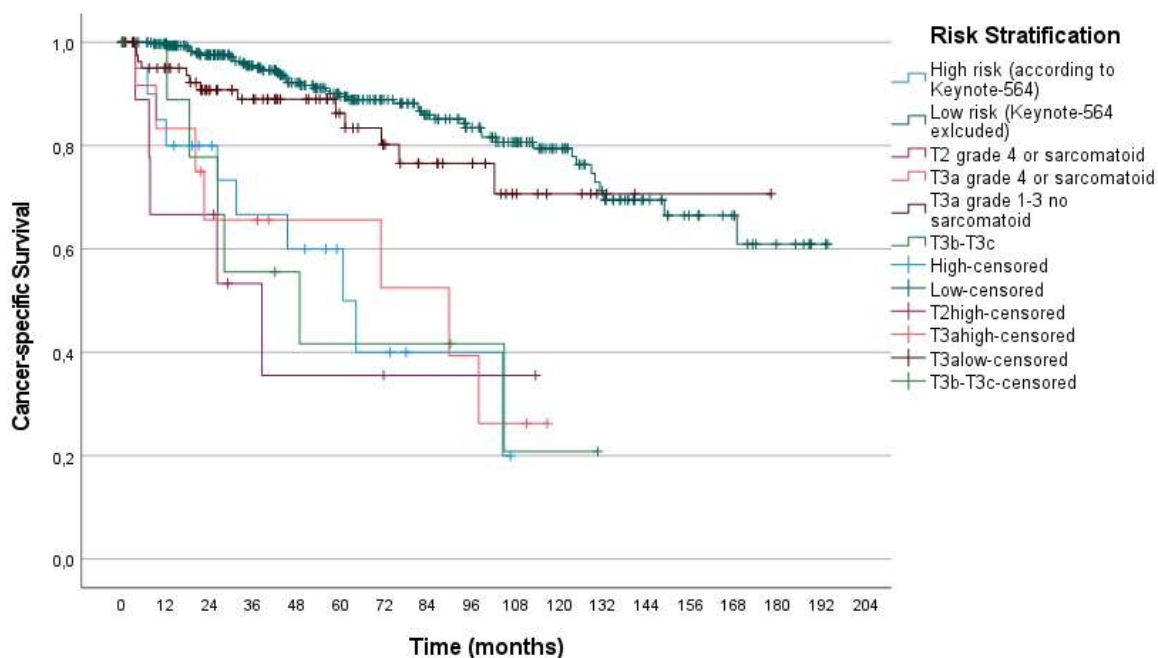
|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| Low risk          | -                  |
| Intermediate risk | 104.5 (85.2–123.8) |
| High risk         | 97.9 (89.7–106.1)  |



**Kuva 4.** Kaplan-Meir-kuvaaja MFS:lle pohjautuen Keynote-564:n luokittelumallille (Taulukko 3).

**Taulukko 10.** Elinaikojen mediaanit (vaihteluväli) kuukausina Kuvan 4. elinaikakäyrille.

|                              |                 |
|------------------------------|-----------------|
| Low risk                     | -               |
| T3a grade 1–3 no sarcomatoid | -               |
| T3a grade 4 or sarcomatoid   | 17.0 (0–44.8)   |
| T2 grade 4 or sarcomatoid    | 9.0 (1.9–16.1)  |
| T3b-T3c                      | 20.0 (2.5–37.5) |
| High risk                    | 8.0 (2.5–13.5)  |



**Kuva 5.** Kaplan-Meir-kuvaaja MFS:lle pohjautuen Keynote-564:n luokittelumallille (Taulukko 3).

**Taulukko 11.** Elinaikojen mediaanit (vaihteluväli) kuukausina Kuvan 5. elinaikakäyrille.

|                              |                  |
|------------------------------|------------------|
| Low risk                     | -                |
| T3a grade 1–3 no sarcomatoid | -                |
| T3a grade 4 or sarcomatoid   | 89.8 (6.2–173.4) |
| T2 grade 4 or sarcomatoid    | 38.4 (2.6–74.2)  |
| T3b-T3c                      | 48.7 (0–99.2)    |
| High risk                    | 60.7 (35.6–85.7) |

Taulukosta 5. ilmenevät tutkimusaineiston potilaitten perustiedot. Kuvissa 2. ja 3. ovat MFS:n ja CSS:n suhteen piirretyt Kaplan-Meir kuvaajat käyttäen A Three-feature prediction model:n luokittelumallia, ja Taulukoissa 8. ja 9. elinaikakäyriä vastaavat elinaikojen mediaanit vaihteluväleineen. Vastaavat tulokset Keynote-564:n luokittelua käyttäen esitetään Kuvissa 4. ja 5. sekä Taulukoissa 10. ja 11. Matalan riskiluokan potilaitten elinajat jätettiin analysoimatta. Tämä ryhmä poissuljettiin analyyseista myös Keynote-564-tutkimuksessa.

Tarkastelemalla A Three-feature prediction model:n luokittelulla piirrettyjä elinaikakäyriä, keskitason riskin ryhmä ja suuren riskin ryhmä vaikuttaisivat käytetyllä aineistolla olevan lähes yhtä huonoennusteisia kummankin tarkastellun päätepisteen (MFS ja CSS) suhteen. Ero matalan riskin ryhmään on kuitenkin selvä.

Elinaikakäyrien perusteella näyttäisi siltä, että T3 grade 1–3 no sarcomatoid -ryhmän elinaikaennuste olisi yhtä hyvä kuin matalan riskin ryhmän potilaitten kummankin tutkitun päätepisteen suhteen. Sen sijaan ryhmät T2 grade 4 or sarcomatoid, T3 grade 4 or sarcomatoid ja T3b–T3c vaikuttaisivat olevan yhtä huonoennusteisia kuin suuren riskin ryhmä kummankin päätepisteen suhteen. Matalan riskin ryhmän ja T3 grade 1–3 no sarcomatoid -ryhmän elinaikaennusteet eroavat selvästi muista ryhmistä.

## 4 Pohdinta

Munuaissyöpä on virtsateiden kolmanneksi yleisin syöpä.<sup>[1]</sup> Sukupuolittain tarkasteltuna se on miesten seitsemänneksi yleisin ja naisten kymmenenneksi yleisin syöpätauti.<sup>[2]</sup>

Suomessa viiden vuoden suhteellinen elossaoloennuste on noin 70%. Paikallisen syövän hoitona on joko osittainen tai täydellinen munuaisenpoistoleikkaus.<sup>[3]</sup> Liitännäishoidon suhteen ei munuaissyövän osalta ole valitettavasti aiemmin ollut yleisesti hyväksytyjä hoitosuosituksia.<sup>[5]</sup> Sunitinibi on Yhdysvalloissa saanut hyväksynnän liitännäishoidoksi korkean uusiutumISRISKIN potilaille, ja myöhemmin Euroopan lääkevirasto EMA sekä Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA myönsivät immuniaktivaation vapauttajiin lukeutuvalle PD-1-reseptoriin kohdistuvalle vasta-aineelle pembrolitsumabille luvan liitännäishoidoksi keskikorkean ja suuren munuaissyövän uusiutumISRISKIN potilaille perustuen Keynote-564-tutkimuksen hoitotuloksiin.<sup>[5][6]</sup>

Munuaissyövälle on kehitetty useita luokittelumalleja, joista osa mittaa esimerkiksi munuaissyövän leikkauksenjälkeistä elossaoloaika ja osa tauditonta elinaikaa. Osaa luokittelumalleista voidaan soveltaa ainoastaan kirkassoluiseen munuaiskarsinomaan, kun taas osaa voidaan käyttää muidenkin alatyypin riskiluokituksessa.<sup>[1][8]</sup>

Huomionarvoista on, mikä luokittelumalli parhaiten soveltuu potilaitten luokitteluun liitännäishoidosta päätettäessä. Käytettävän luokittelumallin pitäisi luotettavasti erottaa suuren ja matalan riskin potilaat toisistaan, jotta liitännäishoito tulee kohdistetuksi niille potilaille, jotka siitä eniten hyötyisivät. Toisaalta valitun luokittelumallin pitäisi olla tarpeeksi yksinkertainen, jotta ennustearvion määrittäminen olisi mahdollisimman helppoa.

Nyky-suositusten mukaan paikallisen munuaissyövän matalan uusiutumISRISKIN potilaille suositellaan ainoastaan leikkauksenjälkeistä seuranta. Tutkielmassa esitetyt tulokset näyttäisivät viittaavan siihen, että Keynote-564-tutkimuksessa käytetty luokittelumalli, jota käytetään paikallisen munuaissyövän leikkauksenjälkeisestä liitännäishoidosta päätettäessä, luokittelisi sellaisia potilaita saamaan liitännäishoitoa, joiden ennuste ei eroaisi matalan riskin potilaiden ennusteesta. Sen vuoksi on syytä pohtia, onko kyseisten potilaiden liitännäishoitaminen kliinisesti perusteltua. Luokittelumallin luokittelumuuttujia tarkasteltaessa, Fuhrman-luokalla neljä tai kasvaimen ilmentämällä sarkomatoidisilla piirteillä vaikuttaisi itsenäisinä tekijöinä olevan yhteys aggressiivisempaan taudinkulkuun ja huonompaan tautiennusteeseen.

A Three-feature prediction model:n luokittelua käyttäen piirretyissä elinaikakäyrissä korkean riskin ja keskitason riskin käyrät vaikuttaisivat käytetyllä potilasaineistolla yllättäen

viittaavan lähes yhtä huonoennusteiseen taudinkulkuun. Ero matalan riskin ryhmään ilmenee kuitenkin selvästi.

Liitännäishoidon saamisen kriteerejä pohtiessa pitäisi ensiksi pystyä tunnistamaan potilasryhmä, jolle liitännäishoito olisi lähtökohtaisesti indisoitu. Tunnistamisen apuna käytetään luokittelumalleja, joiden avulla potilaiden tautiennustetta pyritään arvioimaan. Luokittelumallien välillä on kuitenkin eroja, joten ongelmaksi muodostuu käyttökelpoisimman mallin valinta. A Three-feature prediction model:n luokittelun etuna Keynote-564:n luokittelumalliin verrattuna olisi ainakin yksinkertaisempien parametrien hyödyntäminen potilaiden ennustetta arvioitaessa, mutta tarvitaan vielä lisätutkimuksia, jossa näiden mallien ennustearvioiden eroa verrattaisiin kvantitatiivisesti toisiinsa. Kustannussäästöjen lisäksi, tehokkaampien luokittelumallien käytöllä vältetään altistamasta hyvän ennusteen omaavat potilaat hoitojen mahdollisesti vakavillekin haittavaikutuksille.



## Lähteet

1. Mattila, Kalle E, Paula Vainio, and Panu M Jaakkola. "Prognostic Factors for Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Their Application in Adjuvant Therapy." *Cancers* 14.1 (2022): 239
2. Escudier, B et al. "Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of oncology* 30.5 (2019): 706–720
3. Kalle M., Katriina P., Panu J. Edenneen munuaissyövän hoito. *Duodecim* 2022;138:47-55
4. Rini, Brian I, Steven C Campbell, and Bernard Escudier. "Renal Cell Carcinoma." *The Lancet (British edition)* 373.9669 (2009): 1119–1132
5. Choueiri, Toni K et al. "Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma." *The New England journal of medicine* 385.8 (2021): 683–694
6. Bottiglieri, Achille et al. "Optimal Choice of Adjuvant Treatment for Renal Cell Carcinoma Following Nephrectomy." *Cancer management and research* 14 (2022): 3071–3081
7. Klatte, Tobias, Sabrina H Rossi, and Grant D Stewart. "Prognostic Factors and Prognostic Models for Renal Cell Carcinoma: a Literature Review." *World journal of urology*. 36.12 (2018): 1943–1952
8. Mattila, Kalle E et al. "A Three-Feature Prediction Model for Metastasis-Free Survival after Surgery of Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma." *Scientific reports* 11.1 (2021): 8650–8650
9. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6