

Kalle Mattila, Katriina Peltola ja Panu Jaakkola

Edenneen munuaissyövän hoito

Edenneen munuaissyövän taudinkulku vaihtelee suuresti. Osalla potilaista todetaan sattumalöydöksenä etäpesäkkeet vuosien kuluttua paikallisen munuaiskasvaimen leikkauksesta, kun taas osalla todetaan laajasti levinnyt tauti, joka aiheuttaa oireita ja heikentää potilaan yleistilaa. Edennyttä munuaissyöpä johtaa useimmiten potilaan kuolemaan, mutta potilaiden elin aika on pidentynyt verisuonten kasvua estävien reseptoriyrosiinikinaasin estäjien, immuuniaktivaation vapauttajien ja näiden yhdistelmähoitojen ansiosta. Lääkehoidot aiheuttavat lähes kaikille potilaille haittavaikutuksia, mutta oireita lievittävien lääkkeiden avulla, syöpälääkkeen annosta muuttamalla tai hoitoa vaihtamalla potilaiden elämänlaatu voidaan säilyttää siedettävänä ja jopa parantaa sitä. Valikoiduille potilaille voidaan harkita munuaiskasvaimen tai yksittäisten etäpesäkkeiden poistoleikkausta, etäpesäkkeiden sädehoitoa tai muita paikallishoitoja. Etäpesäkkeiden aiheuttamaa kipua voidaan lievittää sädehoidolla.

Munuaissyöpä on maailmanlaajuisesti kolmanneksi yleisin virtsaelinten syöpä eturauhassyövän ja virtsarakkosyvän jälkeen. Vuonna 2020 todettiin yli 400 000 uutta munuaissyöpää ja tauti johti lähes 180 000 potilaan kuolemaan (Global Cancer Observatory, iarc.fr). Suomessa todetaan vuosittain noin tuhat munuaissyöpää, ja ilmaantuvuus on erityisesti miesten osalta lisääntynyt pitkään. Vuonna 2019 Suomessa todettiin naisilla 353 ja miehillä 635 uutta munuaissyöpää ja tautiin kuoli 150 naista ja 194 miestä. Naisten viiden vuoden suhteellinen elossaolo-osuus oli 73 % ja miesten 69 % (1). Jopa puolet munuaissyövästä todetaan nykyään sattumalta vatsan alueen kuvantamistutkimusten yhteydessä, mutta tauti saattaa löytyä myös oireiden, kuten kuumeen, kylkikipun tai verivirtsaisuuden vuoksi tehdyissä tutkimuksissa (2).

Munuaissyövän ennustetekijät

Etäpesäkkeiden riskitekijät. Paikallinen munuaissyöpä hoidetaan leikkauksella, jossa poistetaan munuaisten kokonaan tai osittain. Noin 17–25 %:lla potilaista on etäpesäkkeitä jo taudin toteamisvaiheessa, ja yli kolmannekselle kehittyy etäpesäkkeitä jossain vaiheessa

paikallisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen (5,6). Makroskooppiset tekijät, kuten munuaiskasvaimen suuri koko, kasvu munuais- tai alaonttolaskimoon ja munuaisten ympäristöön sekä mikroskooppiset tekijät, kuten syöpäsolujen erilaistumisaste (korkeampi WHO/ISUP-tai Fuhrmanin gradus), tunkeutuminen hius-suoniin ja sarkomatoidi erilaistuminen lisäävät etäpesäkkeiden kehittymisen todennäköisyyttä (7–9). Tavallisesti munuaissyöpäsolut kulkeutuvat verenkierron mukana keuhkoihin, vatsanontelon elimiin ja luustoon sekä imuteitä pitkin munuaisportin, aortan ja alaonttolaskimon viereissä sijaitseviin imusolmukkeisiin, mutta etäpesäkkeitä voi löytyä kaukaisistakin paikoista, esimerkiksi aivoista ja iholta.

Edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden eliniän pituutta voidaan ennustaa IMDC (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium) -riskiluokituksen avulla (3). Riskitekijöitä ovat pistemäärä alle 80 suorituskykyä mittaavalla Karnofskyn asteikolla, alle vuoden kulumisen syöpädiagnoosista hoidon aloittamiseen, pieni hemoglobiinipitoisuus (alle viitealueen alarajan), suuri kalsiumpitoisuus (yli viitealueen ylärajan) sekä suuri neutrofiilien ja verihiutaleiden määrä (yli viitealueen ylärajan). Kustakin riskitekijästä

TAULUKKO 1. Munuaissyövän hoidoksi käytettävien lääkkeiden vaikutusmekanismit ja haittavaikutukset.

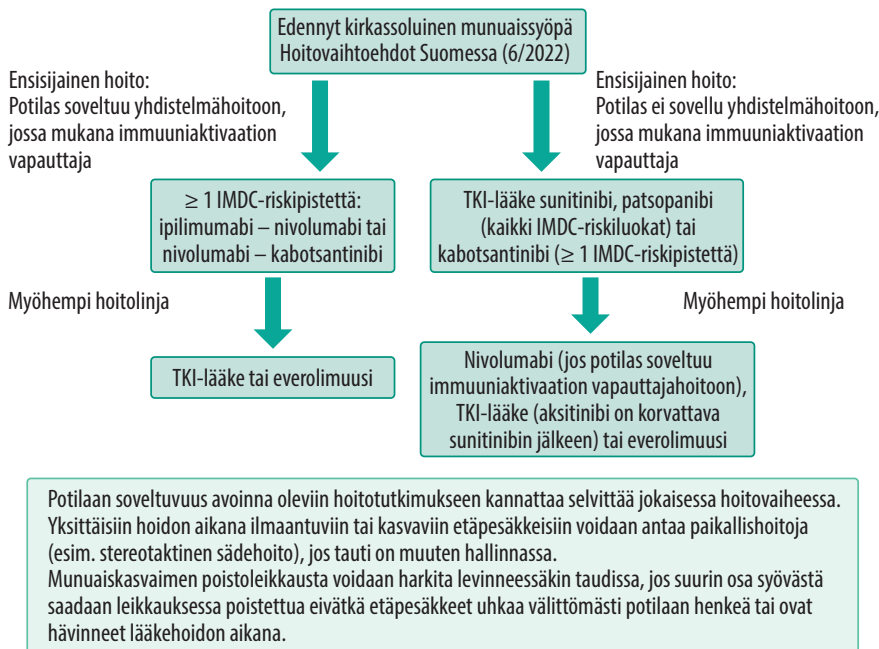
Munuaissyövän lääkehoito	Pääasiallinen vaikutusmekanismi	Hoidossa huomioitavaa
TKI-lääkkeet (sunitinibi, patsopanibi, kabotsantinibi, aksitinibi, lenvatinibi, sorafenibi)	Tyrosiiniкинаasireseptorin eston välityksellä mm. verisuonten kasvun esto	Haittavaikutukset (ks. teksti). Haittavaikutusten hoito on oireenmukaista ja voi vaatia TKI-lääkkeen tauotusta ja annoksen pienentämistä.
mTOR:n estäjä (everolimuuksi)	mTOR-signaalinvälittäjäkinaasin eston välityksellä syöpäsolujen kasvun esto	Haittavaikutukset: väsymys, pahoinvointi, suun limakalvo-oireet, ihottuma, ripuli, yskä (keuhkotulehdus) ja muutokset laboratorioarvoissa (anemia, hyperglykemia, hyperlipidemia). Haittavaikutusten hoito on oireenmukaista ja voi vaatia mTOR:n estäjän tauotusta ja annoksen pienentämistä.
Immuuniaktivaation vapauttajat (ipilimumabi, nivolumabi, pembrolitsumabi)	Syöpäsoluja tappavien T-lymfosyyttien toiminnan tehostaminen	Mikä tahansa elin voi tulehtua hoidon aikana tai sen jälkeen ja vaatia immunosuppressiivista hoitoa ja immuuniaktivaation vapauttajan tauotusta tai lopeutusta (ks. teksti).

TAULUKKO 2. Edenneen munuaissyövän ensilinjan lääkehoitojen kehitys ja kliinisissä lääketutkimuksissa havaittu hoidon teho (12,14–19,23–30,38–41).

Julkaisuvuosi, viite	Hoito	Potilasmäärä	ORR %	mPFS (kk)	mOS (kk)	Kuoleman HR
1999 (12)	Alfainterferoni vs medroksiprogesteroni	167 vs 168	14 vs 2	4 vs 3	8,5 vs 6	0,71 (0,54–0,92)
2007, 2010 (38,39)	Bevasitsumabi + alfainterferoni vs alfainterferoni	327 vs 322	31 vs 13	10,2 vs 5,4	23,3 vs 21,3	0,91 (0,76–1,10) ¹
2007, 2009 (14,15)	Sunitinibi vs alfainterferoni	375 vs 360	47 vs 12	11 vs 5	26,4 vs 21,8	0,82 (0,67–1,00) ¹
2007, 2009 (16,17)	Sorafenibi vs lume	451 vs 452	10 vs 2	5,5 vs 2,8	17,8 vs 14,3	0,78 (0,62–0,97) ¹
2013 (18)	Patsopanibi vs lume	290 vs 145	30 vs 3	9,2 vs 4,2	22,9 vs 20,5	0,91 (0,71–1,16) ¹
2018 (20)	Kabotsantinibi vs sunitinibi (IMDC ≥ 1)	79 vs 78	20 vs 9	8,6 vs 5,3	26,6 vs 21,2	0,80 (0,53–1,21)
2018, 2020 (23,24)	Ipilimumabi + nivolumabi vs sunitinibi (IMDC ≥ 1)	425 vs 422	42 vs 27	11,2 vs 8,3	48,1 vs 26,6	0,65 (0,54–0,78)
2018, 2021 (40,41)	Atetsolitsumabi + bevasitsumabi vs sunitinibi	451 vs 446	37 vs 33	11,2 vs 7,7	36,1 vs 35,3	0,91 (0,76–1,08)
2019, 2020 (25,26)	Avelumabi + aksitinibi vs sunitinibi	442 vs 444	51 vs 26	13,8 vs 8,4	Ei saavutettu	0,80 (0,62–1,03)
2019, 2020 (27,28)	Pembrolitsumabi + aksitinibi vs sunitinibi	432 vs 429	59 vs 36	15,4 vs 11,1	Ei saavutettu vs 35,7	0,68 (0,55–0,85)
2021 (29)	Nivolumabi + kabotsantinibi vs sunitinibi	323 vs 328	56 vs 27	16,6 vs 8,3	Ei saavutettu	0,60 (0,40–0,89)
2021 (30)	Lenvatinibi + pembrolitsumabi vs lenvatinibi + everolimuuksi vs sunitinibi	355 vs 357 vs 357	71 vs 54 vs 36	23,9 vs 14,7 vs 9,2	Ei saavutettu	0,66 (0,49–0,88) lenvatinibi + pembrolitsumabi vs sunitinibi

¹Vaihtovuoroisuus sallittu (cross-over eli potilaiden siirtyminen lumelääkeryhmästä lääkehoitoryhmään taudin etenemisen jälkeen)

HR = riskitehyyksien suhde; mOS = kokonaiselinajan mediaani; mPFS = taudin etenemättömyysajan mediaani; ORR = RECIST-kriteerien mukaisen hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus; IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium



KUVA 1. Edenneen kirkassoluisen munuaissyövän hoito Suomessa.

saa yhden pisteen. Hyvän ennusteen ryhmään (0 pistettä) kuuluu 17–23 % potilaista, ja heidän keskimääräinen elinajanodotteensa on 43,2 kuukautta. Valtaosa potilaista kuuluu kohdallaisen (1–2 pistettä, 51–52 %) tai huonon ennusteen ryhmään (3–6 pistettä, 26–31 %). Heidän keskimääräinen elinajanodotteensa on 22,5 ja 7,8 kuukautta (4).

Munuaissyövän kasvu

Syövän kasvu. Proksimaalisen munuaistiehyen epiteelisoluista lähtöisin oleva kirkassoluisen munuaissyöpä on yleisin histologinen alatyypipi, joka kattaa 75–80 % kaikista munuaissyövästä (10). Sen lisäksi todetaan muun muassa papillaarisia ja kromofobisia munuaissyöpiä. Munuaissyöpä tarvitsee kasvaakseen runsaan verisuonituksen. Kirkassoluisille munuaissyöville on tyypillistä von Hippel–Lindau (VHL)-kasvunrajoitegeenin inaktivaatio. Tämän syynä voivat olla lukuisat eri pistemutaatiot tai geenin promoottorialueen metylaatio. VHL-geenin toimintahäiriö aiheuttaa HIF (hypoxia inducible factor) -transkriptiotekijöiden kertymisen syöpäsoluun, mikä lisää muun muassa verisuonten kasvua edistävien geenien kuten

endoteelikasvutekijän (VEGF) ja verihiutalekasvutekijäreseptorin (PDGFR) ilmentymistä (11). Uudisverisuonten kasvua estävät reseptorityrosiinikinaasin estäjät (TKI-lääkkeet) ovatkin edelleen kirkassoluisen munuaissyövän hoidon kulmakivi.

Edenneen munuaissyövän lääkehoito

Munuaissyövän hoidossa käytettävät syöpälääkkeet kuvataan lääkeryhmittäin **TAULUKOS- SA 1. TAULUKOSSA 2** esitetään keskeisten hoitotutkimusten tulokset. **KUVASSA 1** esitetään vuokaavio edenneen kirkassoluisen munuaissyövän hoidosta Suomessa.

TKI-lääkkeet. Ennen TKI-lääkkeitä edenneen munuaissyövän ennuste oli huono, ja vain viidennes potilaista oli elossa kahden vuoden kuluttua etäpesäkkeiden toteamisesta (12). Solunsalpaajista ei ollut hyötyä, mutta immuunipuolustusta aktivoivilla sytokiineilla (alfainterferoni ja interleukiini 2) saatiin 1980-luvulta lähtien pitkäkestoisiakin hoitovasteita pienelle osalle (16 %) potilaista (12,13). Haittavaikutukset olivat kuitenkin huomattavia. Suun kautta otettavat TKI-lääkkeet sunitinibi ja sorafenibi



KUVA 2. Kolmannen asteen käsi-jalkaoire TKI-lääkehoidon aikana.

bi tulivat käyttöön Euroopassa munuaissyövän hoidoksi vuonna 2006 (14–17).

TKI-lääkkeet estävät tavallisesti monen eri reseptorityrosiinikinaasin toimintaa verisuonten endoteelisoluissa ja vähentävät kasvainten uudisverisuonitusta (14–20). Uudemmissa TKI-lääkkeistä esimerkiksi kabotsantinibi estää myös syöpäsolujen maksasolukasvutekijän (MET) reseptorityrosiinikinaasin toimintaa (19). Jos munuaissyöpä etenee TKI-lääkkeiden aikana, voidaan osalle potilaista antaa syöpäsolujen kasvua edistävän PI3-kinaasin signaalointireitin toimintaa estävää mTOR:n estäjää everolimuusia myöhemmän linjan lääkehoitona (21).

TKI-lääkkeet onnistuivat hoitotutkimuksissa pienentämään syöpäkasvainten kokoa jopa kolmanneksella potilaista ja pitämään kasvaimia kurissa keskimäärin 5–11 kuukauden ajan

(**TAULUKKO 2**) (14–19). Valtaosan potilaista syöpä tulee kuitenkin hoitoresistentiksi. Noin neljäsos potilaista ei hyödy lainkaan TKI-lääkkeistä (14–20).

TKI-lääkkeet aiheuttavat tyypillisinä haittavaikutuksina väsymystä, kuvotuksen tunnetta ja makuaistin muutoksia, limakalvorikkoja, ripulia, käsi-jalkaoireyhtymää (**KUVA 2**), verenpaineen nousua, verenkuvaan ja maksa-arvojen muutoksia sekä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Haittavaikutuksia voidaan lieventää tukilääkkein. Kohonneen verenpaineen hoidoksi suositellaan ensisijaisesti angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjiä tai angiotensiinireseptorin (AT) salpaajia (22), pahoinvointiin metoklopramiidia ja ripulin hoidoksi loperamiidia. Rasvaisia ja karbamiidia (urea) sisältäviä perusvoiteita suositellaan jalkojen ihorikkojen ja kovettumien ehkäisemiseksi sekä hoidoksi. Lisäksi potilaita ohjeistetaan huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta ja riittävästä, terveellisestä ravitsemuksesta. Greippimehun käyttö kielletään, jotta lääkeainepitoisuudet eivät suurene liiaksi CYP3A4-entsyymien eston vuoksi. Pehmeät geelipohjalliset kengissä voivat lievittää käsi-jalkaoireyhtymän aiheuttamaa kipua kävellessä, ja potilaita neuvotaan tekemään jalkapohjien kovettumia pehmentäviä suolakylpyjä pari kertaa viikossa.

TKI-lääkehoidon aikana seurataan potilaiden veriarvoja noin 1–3 kuukauden välein. Koulutetut syöpäsairaanhoitajat neuvovat potilaita lääkehoidon aikana. Potilaat käyvät lääkärin vastaanotolla noin kolmen kuukauden välein hoitovasteen arvioimiseksi. Haittavaikutusten lieventämiseksi on usein tarpeen pienentää TKI-lääkeannosta tai pitää lääketaukoja, ja tavallisesti hoito voidaan jaksottaa esimerkiksi kahden viikon hoitajaksoon, jota seuraa viikon lääketauko.

Immuuniaktivaation vapauttajat. Syöpäsolujen pitää pystyä välttelemään ja torjumaan elimistön immuunipuolustusta voidakseen kasvaa ja levittäytyä elimistöön. Immuuniaktivaation vapauttajat (immune checkpoint inhibitors) ovat nousseet merkittävään osaan munuaissyövän hoidossa TKI-lääkkeiden rinnalle. CTLA-4:ään (cytotoxic T-lymphocyte associated protein) tarttuva vasta-aine (ipilimumabi) ja PD-1

(programmed cell death protein 1) -reseptoriin ja -ligandiin kohdistuvat vasta-aineet (nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja avelumabi) tehostavat syöpäsoluja hävittävien sytotoksisten T-lymfosyyttien toimintaa. Immuuniaktivaation vapauttajien etuna on, että aiempiin sytokiinihoitoihin ja TKI-lääkkeisiin verrattuna entistä useampi potilas voi saada pitkäkestoisia ja jopa parantavia hoitovasteita edenneenkin munuaissyövän hoidossa. Uusien hoitotutkimusten tuloksien perusteella näyttää siltä, että jopa kolmasosa potilaista saa yli kaksi vuotta kestäviä hoitovasteita (23–30).

Nivolumabi sai myyntiluvan Euroopassa TKI-lääkityksen aikana edenneen munuaissyövän lääkeshoidoksi vuonna 2015 ja ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmä kohtalaisen ja huonon ennusteen (≥ 1 IMDC-riskipistettä) metastasoineen kirkassoluisen munuaissyövän hoidoksi vuonna 2018 (23,24,31). Tämän jälkeen myös TKI-lääkkeiden ja immuunivasteen vapauttajien yhdistelmähoidot (avelumabi ja aksitinibi, pembrolitsumabi ja aksitinibi, nivolumabi ja kabotsantinibi sekä pembrolitsumabi ja lenvatinibi) ovat osoittautuneet tehokkaiksi ja siedettäväksi hoitovaihtoehdoiksi kirkassoluisen munuaissyövän ensisijaisena hoitona IMDC-riskipisteistä riippumatta (TAULUKKO 2) (25–30).

Edellä mainittujen yhdistelmähoitojen käyttöä Suomessa rajoittaa suun kautta otettavien TKI-lääkkeiden korvattavuuden puuttuminen. Aksitinibi on erityiskorvattava vasta aiemman sunitinibi- tai sytokiinihoidon epäonnistuttua, eikä lenvatinibi ole vielä korvattava munuaissyövän hoidossa. Ainoastaan kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmähoito on nykyisin käytettävissä Suomessa potilaille, joiden IMDC-riskipistemäärä on vähintään 1.

Immuunijärjestelmän toiminta on tarkoin säännelty, jotta vältetään autoimmuunisairauksilta. Kun immuunipuolustuksen jarruja estetään immuuniaktivaation vapauttajilla, voi haittavaikutuksena ilmaantua minkä tahansa terveen elimen tulehduksia. Näihin kuuluvat esimerkiksi kilpirauhasen, maksan, keuhkojen, munuaisten ja suoliston tulehdukset sekä diabetes. Tulehdusten diagnosointi on välillä vaativaa ja hoito työlästä. Tavallisesti tulehdukset

Ydinasiat

- ▶ Edenneen munuaissyövän taudinkulku vaihtelee suuresti.
- ▶ IMDC-riskiluokitus ennustaa hyvin edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden elinaikaa.
- ▶ Metastasoineita kirkassoluista munuaissyöpää hoidetaan verisuonten kasvua estävillä TKI-lääkkeillä, immuuniaktivaation vapauttajilla ja näiden yhdistelmillä.
- ▶ Muiden histologisten alatyyppeiden hoidoksi voidaan käyttää TKI-lääkkeitä, mutta sarkomatoidia munuaissyöpää hoidetaan ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmällä tai immuuniaktivaation vapauttajan ja TKI-lääkkeen yhdistelmällä.
- ▶ Kirurgia, stereotaktiset sädehoidot ja muut ablatiiviset hoidot sekä kipusädehoidot ovat hyödyllisiä osalle potilaista.

saadaan kuitenkin hoidetuksi joko suun kautta tai suoneen annettavalla glukokortikoidilla. Glukokortikoidiresistentit tulehdukset vaativat muuta immunosuppressiivista hoitoa, kuten infliksimabia tai mykofenolaattia. Endokriinisten elinten tulehdukset vaativat yleensä pysyviä hormonikorvaushoitoja (32).

Nivolumabi on yksinään käytettynä hyvin siedetty, ja alle viidennes potilaista tarvitsee suuriannoksista glukokortikoidihoitoa (31). Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitossa ilmaantuu enemmän tulehdushaittoja, mutta munuaissyövän hoidossa käytetty ipilimumabiannos on pienempi (1 mg/kg) kuin melanooman hoidossa käytetty annos (3 mg/kg) ja paremmin siedetty (23). Kun yhdistetään TKI-lääke ja immuuniaktivaation vapauttaja, potilailla havaitaan samanaikaisesti molemmille lääkeryhmille tyypillisiä haittavaikutuksia. Lääkehoidon lopettaminen haittavaikutusten vuoksi on kuitenkin yllättävän harvinaista yhdistelmähoitojen aikana hoitotutkimuksissa (nivolumabi 8 %, ipilimumabi-nivolumabi 22 %, immuuniaktivaation vapauttaja -TKI-lääke 5,6–13,4 %) (23,25,27,29–31).

Immuuniaktivaation vapauttajahoidon ja erityisesti yhdistelmähoitojen aikana potilasta tulee seurata huolellisesti haittavaikutusten varalta. Suosittelemme elektronisten seurantasovellusten (muun muassa Terveyskylän Digihoitopolku, Kaiku tai Noona) kautta säännöllisesti lähetettäviä oirekyselyitä, jotta löydetään ajoissa oireita aiheuttavat haittavaikutukset. Samalla opetetaan potilaita kiinnittämään huomiota hälyttäviin oireisiin. Koska osa haittavaikutuksista on oireettomia ja ilmenee vain laboratoriotutkimuksista, verikokeet otetaan aina ennen lääkeinfuusion antamista.

Hoidon suunnittelu. Kun suunnitellaan munuaissyövän lääkehoitoa, huomioidaan syövän histologinen tyyppi, tautitakka ja IMDC-riskipisteet sekä potilaan yleistila ja liitännäissairaudet. Munuaissyöpäpotilailla voi olla hoidettuja tai hoitamattomia liitännäissairauksia, kuten verenpainetauti, sydänsairauksia ja diabetesta. Jos toinen munuaisten on syövän vuoksi poistettu tai syöpäkasvaimen tuhoama, on potilaan munuaisten toiminta (glomerulusten suodatusnopeus, GFR) heikentynyt. Jos potilaalla on immunosuppressiivista hoitoa vaativa autoimmuunisairaus, immuuniaktivaation vapauttajien käyttö voi aiheuttaa autoimmuunitaudin aktivoitumisen, eivätkä nämä potilaat ole siksi täyttäneet hoitotutkimusten soveltuvuuskriteereitä. Monella potilaalla on kasvaimesta lähtevä kasvaintrombi munuais- ja alaonttolaskimossa, jolloin tarvitaan pysyvää antikoagulaatiohoitoa pienimolekyylisellä hepariinilla.

Hoitotutkimusten ja hoitosuosituksen mukaan yhdistelmähoito immuuniaktivaation vapauttajilla (ipilimumabi ja nivolumabi tai näiden ja TKI-lääkkeen yhdistelmä) on suositeltavaa ensi linjassa, mikäli hyväkuntoisen (ECOG-suorituskykyluokka 0–1) potilaan kirkassoluinen munuaissyöpä on edennyt ja hän täyttää hoitotutkimusten mukaanottokriteerit etenkin, jos hänen IMDC-riskipistemääränsä on vähintään 1 tai munuaissyövässä on sarkomatoidia erilaistumista (33,34). Jos aiemmin terveen potilaan kunto on syövän takia heikentynyt, voi yhdistelmähoidolla saatu hoitovaste parantaa yleistilaa nopeasti.

IMDC-riskipisteitä lukuun ottamatta muita hoidon valintaa ohjaavia algoritmeja tai bio-

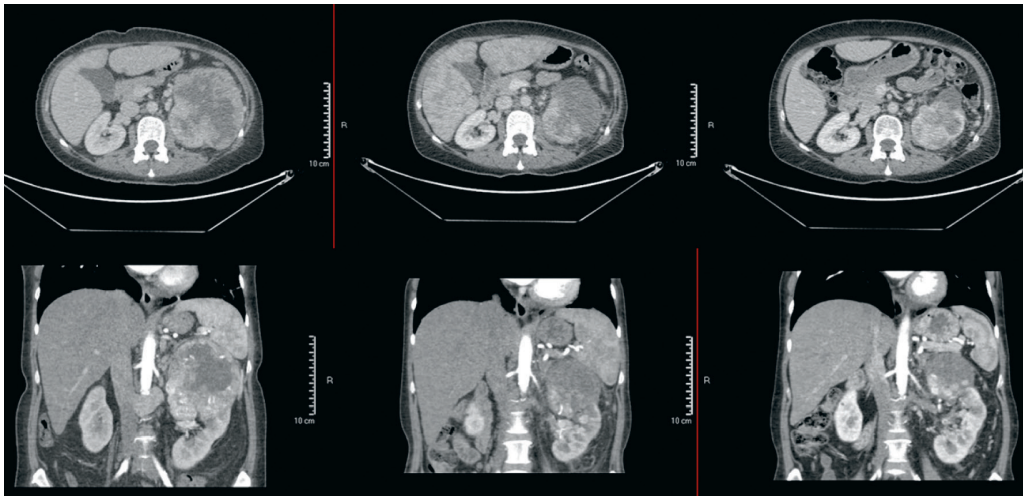
merkkiaineita ei toistaiseksi ole, eikä esimerkiksi PD-L1:n ilmentyminen syöpäsolujen pinnalla vaikuta lääkehoidon valintaan. Välittömästi henkeä uhkaavan metastasoinnin yhteydessä yhdistelmähoitoon soveltuvalla potilaalla on ehkä perusteltua aloittaa hoito immuuniaktivaation vapauttajan ja TKI-lääkkeen yhdistelmällä ipilimumabin ja nivolumabin sijaan, koska hoitovasteiden määrä on ollut hieman suurempi (42 % vs 51–71 %) (23,25,27,29,30). Sen sijaan pitkäaikaiselvytyjien ominaisuuksien eroista eri lääkeyhdistelmien välillä ei ole toistaiseksi tietoa.

Yhdistelmähoidot eivät yleensä sovi perussairautensa vuoksi huonokuntoisille tai iäkkäille potilaille, mutta osalle etenkin hyvän ennusteen potilaista voidaan saavuttaa pitkäkestoisia hoitovasteita myös TKI-lääkkeillä. Hauraille potilaille TKI-lääkkeetkin voivat olla liian raskaita, ja heille on tärkeintä järjestää hyvä oireenmukainen hoito. Mikäli munuaiskasvaimen leikkauksen jälkeen todetaan oireettomia pieniä etäpesäkkeitä, niitä voidaan seurata säännöllisin välein tehdyin kuvantamistutkimuksin ilman tarvetta välittömään lääkehoidon aloitukseen (35).

Munuaissyövän lääkehoitoja on tutkittu valtaosin edennyttä kirkassoluista munuaissyöpää sairastavilla potilailla. Muita histologisia alatyyppejä voidaan hoitaa TKI-lääkkeillä, ja kokoojaputken (collecting duct) karsinoomaa hoidetaan rakkosyövän tapaan platinapohjaisilla solunsalpaajahoidoilla. Sarkomatoidia erilaistumista voidaan havaita kaikissa histologisissa alatyypeissä (8). Näiden kasvainten hoidoksi suositellaan TKI-lääkkeiden sijaan immuuniaktivaation vapauttajia tai yhdistelmähoitoja (33, 34).

Kirurgia, sädehoito ja muut hoitomuodot

Sytoreduktiivisen nefrektomian (munuaiskasvaimen poistoleikkaus etäpesäkkeiden toteamisen jälkeen) käyttö on vähentynyt uusimpien tutkimusten jälkeen (36). Carmenatutkimuksen rajoitteena tosin oli immuuniaktivaation vapauttajien puuttuminen potilaiden hoitopolusta. Sytoreduktiivista nefrektomiaa voidaan edelleen harkita moniammatillisessa



KUVA 3. Immuuniaktivaation vapauttajilla voidaan saada pienennetyksi etäpesäkkeiden lisäksi myös munuaiskasvain. Kahden kuukauden välein otetuissa tietokonetomografoissa havaitaan hoitovaste vasemman munuaisen kasvaimessa kuvia vasemmalta oikealle tarkasteltaessa.

hoitokokouksessa valikoiduille hyväkuntoisille ja hyväennusteisille potilaille (vain yksi IMDC-riskipiste metastasoineesta taudista), joiden munuaiskasvain on poistettavissa ja etäpesäkkeet todetaan vain yksittäisessä elimessä (esimerkiksi pienet keuhkoetäpesäkkeet). Muille potilaille on todennäköisesti parempi aloittaa ensin lääkehoito, ja harkita munuaiskasvaimen poistoa myöhemmin, jos saavutetaan hyvä hoitovaste (**KUVA 3**).

Yksittäisten etäpesäkkeiden poistamista kirurgisesti tai soveltuvien etäpesäkkeiden hoitamista stereotaktisella sädehoidolla tai muilla ablatiivisilla menetelmillä kuten termoablaatiolla harkitaan, kun potilaat ovat hyväkuntoisia. Stereotaktista tai hypofraktioitua sädehoitoa voidaan antaa myös lääkehoidon aikana kasvavaan yksittäiseen pesäkkeeseen. Luustoetäpesäkkeiden kipusädehoito on tavallista, ja kokeellisena kivunhoitomenetelmänä on käytetty myös suurienergiaista kohdennettua ultraäänihoidoa (HIFU).

Paikallisen ja edenneen munuaissyövän liitännäishoito

TKI-lääkkeitä ei käytetä leikatun paikallisen munuaissyövän tai etäpesäkkeiden poistoleikkauksen jälkeen liitännäishoitona, koska niistä ei ole todettu saatavan elinaikahyötyä (9).

Tuoreessa tutkimuksessa kuitenkin vuoden mittainen liitännäishoito PD-1-vasta-aine pembrolitsumabilla pidensi tauditonta elossaoloaikaa keski-suuren ja suuren uusiutumisen jälkeen paikallisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen (37). EMA myönsikin lääkkeelle myyntiluvan vuonna 2022 tähän käyttöaiheeseen.

Immuuniaktivaation vapauttajia tutkitaan myös esiliitännäishoitona ennen leikkausta, ja nämä hoidot saattavat tulla kliiniseen käyttöön paikallisen munuaissyövän ja etäpesäkkeiden radikaalin poistoleikkauksen jälkeen, jos tutkimuksista saadaan pidempiaikaisia hoitoa puoltavia seurantatuloksia. Liitännäishoito tutkimuksiin kaivataan parempia potilasvalintaa ohjaavia ennusteellisia biomerkkiaineita.

Lopuksi

Munuaissyöpää sairastavien potilaiden hoitovaihtoehdot ovat lisääntyneet, ja uusia täsmälääkehoitoja, kuten HIF-2 α :n estäjiä, immuuniaktivaation vapauttajia ja eri hoitojen yhdistelmiä tutkitaan kliinisissä lääketutkimuksissa edenneen taudin hoidossa sekä liitännäis- ja esiliitännäishoitoina. Potilaat pyritään rekrytoimaan taudin eri vaiheissa avoimena oleviin lääketutkimuksiin.

Yhdistelmähoitot aiheuttavat merkittäviä haittavaikutuksia ja maksavat useita kymmeniä

tuhansia euroja. Olisikin tärkeää pystyä kohdistamaan hoitoja yksilöllisesti niistä parhaiten hyötyville potilaille. Tähän tarvitaan kuitenkin parempia biomerkkiaineita, mikä vaatii vielä

paljon lisätutkimusta. Entistä useampi potilas elää nykyään kuitenkin pidempään elämänlaadultaan mielekästä elämää levinneestä syövästä huolimatta, ja osa heistä saattaa jopa parantua. ■

KALLE MATTILA, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

TYKS, Läntinen Syöpäkeskus ja Turun yliopisto, InFLAMES-lippulaiva

KATRIINA PELTOLA, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

HUS, Syöpäkeskus

PANU JAAKKOLA, LT, professori, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

Turun yliopisto ja Läntinen Syöpäkeskus

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA

Peter J. Boström

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Kalle Mattila: Apuraha (Roche, MSD), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, GSK, Ipsen, Janssen, MSD, Merck-Pfizer, Novartis, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Astellas, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry, Suomen Uro-onkologinen ryhmä (FIGUG), Suomen Onkologiyhdistys)

Katriina Peltola: Apuraha (Astra Zeneca, Bayer, BMS, Lilly, Novartis, MSD, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer ja Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Novartis, Roche), luottamustoimet (Suomen uro-onkologinen ryhmä FIGUG)

Panu Jaakkola: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoimintaa (Pfizer, Ipsen, MSD, BMS, Faron Pharmaceuticals), luottamustoimet (Suomen uro-onkologinen yhdistys (puheenjohtaja)), muut sidonnaisuudet (kliiniset lääketutkimukset: Novartis, MSD, Faron Pharmaceuticals, Blueprint)

KIRJALLISUUTTA

- Pitkaniemi J, Malila N, Tanskanen T, ym. Syöpä 2019. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 96. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2021.
- Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, ym. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol* 2018;36:1341–53.
- Heng DYC, Xie W, Regan MM, ym. 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. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–9.
- Heng DYC, Xie W, Regan MM, ym. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141–8.
- Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* 2016;387:894–906.
- Marconi L, Sun M, Beisland C, ym. Prevalence, disease-free, and overall survival of contemporary patients with renal cell carcinoma eligible for adjuvant checkpoint inhibitor trials. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19:e92–9.
- Delahunt B, Chevillat JC, Martignoni G, ym. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1490–504.
- Blum KA, Gupta S, Tickoo SK, ym. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management. *Nat Rev Urol* 2020;17:659–78.
- Mattila KE, Vainio P, Jaakkola PM. Prognostic factors for localized clear cell renal cell carcinoma and their application in

- adjuvant therapy. *Cancers* 2022;14:239.
- Dudani S, de Velasco G, Wells JC, ym. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2021869.
- Jaakkola P, Myllyharju J, Karppinen P, ym. Nobelin palkinto 2019 solujen hapentumismekanismien löytäjille. *Duodecim* 2019;135:2195–97.
- Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:14–7.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, ym. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105–16.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, ym. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, ym. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, ym. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, ym. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–8.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, ym. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with

- advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49:1287–96.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, ym. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
- Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, ym. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, ym. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
- Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, ym. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:384–90.e3.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, ym. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90.
- Albiges L, Tannir NM, Burotto M, ym. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5:e01079.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, ym. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15.
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, ym. Up-

- dated efficacy results from the JAVELIN renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31:1030–9.
27. Rini BI, Plimack ER, Stus V, ym. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116–27.
 28. Powles T, Plimack ER, Soulières D, ym. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1563–73.
 29. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, ym. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829–41.
 30. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, ym. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–300.
 31. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, ym. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.
 32. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, ym. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119–42.
 33. Powles T, Albiges L, Bex A, ym. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32:1511–9.
 34. Edennen munuaisyövän lääkehoito. Lääkärin tietokannat. Duodecim Terveystietä. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. <https://terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hsu00008?toc=397592>
 35. Rini BI, Dorff TB, Elson P, ym. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317–24.
 36. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, ym. Sunitinib alone or after nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: is there still a role for cytoreductive nephrectomy? *Eur Urol* 2021;80:417–24.
 37. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, ym. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385:683–94.
 38. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, ym. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
 39. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, ym. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144–50.
 40. Rini BI, Powles T, Atkins MB, ym. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:2404–15.
 41. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, ym. Final overall survival and molecular Analysis in IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2022;8:275–80.