

Kalle Mattila, Katriina Jalkanen ja Panu Jaakkola

Munuaissyövän ennustetekijät ja kirkassoluisen munuaissyövän liitännäishoito

Kirkassoluinen munuaissyöpä uusiutuu 23–41 %:lla potilaista leikkauksen jälkeen. Yleensä uusiutuminen todetaan viiden vuoden kuluessa leikkauksesta, mutta 20 %:lla potilaista tauti uusiutuu myöhemmin. Munuaissyövän taudinkulku vaihtelee suuresti. Uusiutumisen nopeutta ja todennäköisyyttä lisäävät kasvaimen koon ja levinneisyyden lisäksi aggressiivisesta kasvutavasta kertovat piirteet kuten korkea Fuhrmanin luokka, nekroosi, hiusuoni-invaasio ja sarkomatoidi erilaistuminen. Uusiutumisen todennäköisyyttä voidaan arvioida kasvaimen histopatologisten piirteiden mukaan eri algoritmeilla, esimerkiksi Leibovichin pisteytyksellä. Keski-suuren ja suuren uusiutumisriskin kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen harkitaan liitännäishoitoa pembrolitsumabilla, jos potilas on hyväkuntonen ja soveltuu immunologiseen lääkehoitoon.

Munuaissyöpä on eturauhassyövän ja virtsarakkosyövän jälkeen kolmanneksi yleisin virtsaelinten syöpä, ja se todetaan tavallisimmin 60–75 vuoden iässä (1,2). Vuonna 2022 Suomessa todettiin uusia munuaissyöpiä 643 miehellä ja 389 naisella ja tautiin kuoli 206 miestä ja 146 naista (3). Vuosina 2020–2022 miesten suhteellinen viiden vuoden elossaolo-osuus oli 74 % ja naisten 71 % (3). Suurin osa munuaissyövästä on kirkassoluisia (noin 80 %) (1). Lisäksi todetaan papillaarisia (13–20 %) ja kromofobisia (5 %) karsinomia sekä harvinaisempia alatyyppejä, kuten kokoojatiehyn karsinomia ja translokaatiokarsinomia (1).

Munuainen sijaitsee vatsaontelon takana, ja munuaissyöpä voi kasvaa kookkaaksi ennen kuin se aiheuttaa hälyttäviä oireita kuten verivirtsaisuutta, kuumetta tai kylkikipua, joiden vuoksi potilas hakeutuu tutkimuksiin. Nykyään munuaissyöpä löytyy yhä useammin sattumalta kuvantamistutkimusten yhteydessä varhaisessa vaiheessa, ja elinajanodote on parantunut 20 viimeisen vuoden aikana (4,5). Suurin osa paikallista munuaissyöpää sairastavista voidaan parantaa leikkauksella, mutta 11–30 %:lla potilaista todetaan etäpesäkkeet jo diagnoosivai-

heessa ja 23–41 %:lla potilaista tauti uusiutuu radikaalin leikkauksen jälkeen (6–9). Vuodesta 2024 lähtien Euroopassa on käytetty kansainvälisten hoitosuositusten mukaisesti pembrolitsumabia keski-suuren ja suuren uusiutumisriskin kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen liitännäishoidoksi parantamaan elinajanodotetta (10–13).

Munuaissyövän leviämiseen vaikuttavat tekijät

Munuaissyöpä voi levitä verenkierron mukana muun muassa keuhkoihin, vatsaontelon elimiin, luustoon ja aivoihin sekä imuteitä pitkin vatsaontelon takaisiin ja välikarsinan imusolmukkeisiin. Kirkassoluiset karsinomat leviävät lähes kolme kertaa useammin kuin papillaariset tai kromofobiset karsinomat, kun muut riskitekijät otetaan huomioon (1,9). Yhdysvaltalaisen 3 026 potilaan rekisteritutkimuksen perusteella arvioitiin, että kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen 41 %:lla potilaista todettiin etäpesäkkeet 20 vuoden seurannassa verrattuna 10–12 %:iin potilaista papillaarisen ja kromofobisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen (9).

Ydinasiat

- ▶ Riskilaskurit auttavat munuaissyövän leviämisen vaaran arvioinnissa.
- ▶ Liitännäishoito pembrolitsumabilla vähentää hyväkuntoisten potilaiden syövän uusiutumisen ja kuoleman vaaraa kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen.
- ▶ Pembrolitsumabi voi aiheuttaa vakavia haittoja, eikä hoidon hyötyä tai haittoja osata yksilöllisesti ennustaa.
- ▶ Liitännäishoitoon soveltuvat potilaat on hyvä käsitellä moniammatillisessa kokouksessa.
- ▶ Munuaissyöpäpotilaan sydän- ja verisuonitautiriskitekijät kannattaa hoitaa.

Levinneisyysasteen vaikutus ennusteeseen

Histologisen tyyppin lisäksi munuaissyöpäpotilaan ennusteeseen vaikuttavat kasvaimen koko sekä levinneisyys munuaista ympäröiviin kudoksiin, munuais- tai alaonttolaskimoon ja alueellisiin imusolmukkeisiin (pT- ja pN-luokat). Yhdysvaltalaisessa SEER-tietokannassa 75 %:lla potilaista oli munuaiseen rajoittunut levinneisyysasteen I (enintään 7 cm:n kokoinen kasvain) tai asteen II (yli 7 cm:n kokoinen kasvain) syöpä, ja heidän syöpäspesifinen viiden vuoden elossaolo-osuutensa oli yli 89 % (14). Munuaista (perinefrinen) tai munuaisallasta (peripelvinen) ympäröivään rasvaan, munuaislaskimoon tai alueellisiin imusolmukkeisiin levinneitä munuaissyöpiä (levinneisyysaste III) oli tietokannassa 17 %, ja näiden potilaiden syöpäspesifinen viiden vuoden elossaolo-osuus oli 78 % (14). Gerotan kapselin (munuaiskalvo, fascia renalis) läpi kasvavia tai etäpesäkkeitä lähettäneitä munuaissyöpiä oli 8 %, ja näiden potilaiden syöpäspesifinen viiden vuoden elossaolo-osuus oli vain 28 %, vaikka tutkimuksen aikaan edenneen munuaissyövän hoidoksi käytettiin reseptorityrosiini-kinasien estäjiä (TKI-lääkkeet) (14).

Työkalut uusiutumisriskin arviointiin

Munuaissyöpäkasvaimen koon ja levinneisyyden lisäksi ennustetta voidaan tarkentaa huomioimalla aggressiiviseen kasvutapaan viittaavat histologiset piirteet. Ennustetta heikentää syöpäsolujen matala erilaistumisaste (korkea Fuhrmanin tai International Society for Urological Pathology- eli ISUP-luokka), nekroosi, hiusuoni-invaasio ja sarkomatoidi erilaistuminen (15). Näiden tulisi löytyä patologin lausunnosta kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen.

Etäpesäkkeisen taudin kehittymisen todennäköisyyttä voidaan ennustaa luotettavimmin laskentamalleilla, jotka huomioivat kasvaimen koon ja leviämisasteen lisäksi muita histologisia ja potilaaseen liittyviä piirteitä (esimerkiksi Leibovichin pisteet, ASSURE-nomogrammi) (7,16). Suomalaisaineistossa kehitetyn ennustemallin mukaan kasvaimen koko, Fuhrmanin luokka ja hiusuoni-invaasio riittivät etäpesäkkeiden kehittymisen ennustamiseen (17). Mitä useampia riskitekijöitä todetaan, sitä nopeammin ja todennäköisemmin todetaan leikkauksen jälkeen etäpesäkkeet.

TAULUKOSSA 1 esitetään munuaissyövän TNM-luokitus ja **TAULUKOSSA 2** Leibovichin pisteytys (7,18). Jos esimerkiksi 5 cm:n kokoinen munuaissyöpä kasvaa peripelviseen rasvaan (pT3a) ja syöpäsolujen Fuhrmanin tai ISUP-luokka on 3, mutta muita riskitekijöitä ei todeta, tulee Leibovichin pisteitä viisi. Tuoloin arvioidaan, että yli puolet potilaista (55 %) pysyy taudittomina kymmenen vuoden seurannassa leikkauksen jälkeen (7). Jos pisteitä tulee kuusi tai enemmän, arvioidaan, että vain alle 30 %:lla potilaista ei todeta etäpesäkkeitä kymmenen vuoden seurannassa leikkauksen jälkeen (7).

Kirkassoluisen munuaissyövän liitännäishoidon kehitys

Levinneen munuaissyövän lääkehoidoksi käytetään verisuonten kasvua estäviä TKI-lääkkeitä, immuuniaktivaation vapauttajia ja niiden yhdistelmiä (10,11). Useiden eri TKI-lääkkei-

TAULUKKO 1. Munuaissyövän TNM-luokitus.

TNM	Levinneisyys	Patologinen luokitus
T1	Kasvain rajoittunut munuaiseen, koko enintään 7 cm	pT1a: ≤ 4 cm pT1b: > 4 cm, ≤ 7 cm
T2	Kasvain rajoittunut munuaiseen, koko yli 7 cm	pT2a: > 7 cm, ≤ 10 cm pT2b: > 10 cm
T3	Kasvain leviää perinefriisiin kudoksiin tai laskimoon, muttei Gerotan kapselin läpi tai lisämunuaiseen	pT3a: kasvain leviää perinefriseen tai peripelviseen rasvaan ja/tai munuaislaskimoon pT3b: kasvain leviää alaonttolaskimoon pallean alapuolella pT3c: kasvain leviää alaonttolaskimoon pallean yläpuolella
T4	Kasvain leviää Gerotan kapselin läpi ja/tai lisämunuaiseen	–
N0	Ei alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä	–
N1	Alueelliset imusolmuke-etäpesäkkeet	–
M0	Ei etäpesäkkeitä	–
M1	Etäpesäkkeet	–

den käyttöä liitännäishoitona kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen on selvitetty laajoissa kolmannen vaiheen tutkimuksissa, mutta näistä lääkkeistä ei voitu osoittaa saatavan elinaikahyötyä ja hoitoon liittyi merkittäviä haittavaikutuksia (10). Tämän jälkeen on tutkittu immuuniaktivaation vapauttajia leikkaushoitoon yhdistettyinä eri asetelmissa (esiliitännäishoito ja liitännäishoito), mutta tutkimukset atetsolitsumabista, ipilimumabista ja nivolumabista jäivät tuloksiltaan pettymyksiksi (19,20). Ensimmäinen ja toistaiseksi ainoa elinaikaa ja taudin uusiutumiseen kuluva aikaa pidentänyt lääke on ollut PD-1:n vasta-aine pembrolitsumabi (12,13).

Pembrolitsumabin hyöty. Keynote-564-tutkimuksessa annettiin kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen suonensisäisesti pembrolitsumabia 200 mg tai lumelääkettä kolmen viikon välein 17 kertaa (yhden vuoden ajan) hyväkuntoisille potilaille, joilla oli keskisuuri (T2N0 gradus 4/sarkomatoidi tai T3N0) tai suuri (T4N0 tai N1) uusiutumisen riski tai joilta oli poistettu etäpesäke 12 kuukauden kuluessa leikkauksesta (M1 with no evidence of disease, M1 NED) (12,13). Puolet noin tuhannen potilaan aineistosta sai pembrolitsumabia ja puolet lumelääkettä. Pembrolitsumabi vähensi kuolemanvaaraa 38 % (HR 0,62; 0,44–0,87) ja uusiutumisen vaaraa 28 % (HR 0,72; 0,59–0,87) lumelääkkeeseen verrat-

tuna (13). Neljän vuoden seurannan jälkeen arvioitiin, että absoluuttinen ero elossa olevien potilaiden osuudessa oli viisi prosenttiyksikköä (91 % vs 86 %) pembrolitsumabin eduksi (13). Ero niiden potilaiden osuudessa, joiden tauti ei ollut uusiutunut tutkimuksen seurannan aikana, oli kahdeksan prosenttiyksikköä (65 % vs 57 %) pembrolitsumabin eduksi (13).

Pembrolitsumabin haitat. Tavallisimmat pembrolitsumabin haitat olivat väsymys (30 %:lla potilaista), ripuli (25 %), kutina (23 %), nivelkivut (22 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (21 %) ja ihottuma (20 %) (12). Pembrolitsumabilla hoidetuista potilaista 19 %:lla todettiin lääkkeeseen liittyviä vakavia (asteen 3 tai 4) haittavaikutuksia (13). Potilaista 39 % keskeytti hoidon (12). Yleisin keskeyttämisen syy olivat haittavaikutukset (21 %:lla potilaista) ja toiseksi yleisin syy taudin uusiutuminen (11 %:lla potilaista) (12).

Yleensä hoitoon liittyvät merkittävät haitat todetaan ensimmäisten kuukausien aikana, ja liitännäishoidon keston mediaani oli 4,4 kuukautta niillä potilailla, joiden hoito keskeytyi haittojen vuoksi (12). Immuunivälitteisiä haittoja voi kuitenkin ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana tai joskus vasta hoidon lopettamisen jälkeen (21,22). Pahimmillaan haitat, kuten sydänlihastulehdus tai keskushermostotulehdukset, voivat johtaa potilaan kuolemaan (21,22). Endokriiniset haitat vaativat yleensä

TAULUKKO 2. Leibovichin riskipisteytys, jossa käytetään munuaissyövän TNM-luokitusta, kasvaimen kokoa, syöpäsolujen erilaistumisastetta (Fuhrmanin tai ISUP-luokka) ja kasvaimen nekroosia. Pisteet lasketaan yhteen, ja sen perusteella voidaan arvioida syövän uusiutumisen todennäköisyyttä leikkauksen jälkeen (7).

Riskitekijä	Pisteet
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
PT3a	4
pT3b	4
pT3c	4
pT4	4
pNx tai pN0	0
pN1	2
Kasvain < 10 cm	0
Kasvain ≥ 10 cm	1
Fuhrman tai ISUP-luokka 1	0
Fuhrman tai ISUP-luokka 2	0
Fuhrman tai ISUP-luokka 3	1
Fuhrman tai ISUP-luokka 4	3
Ei nekroosia	0
Nekroosi	1

pysyviä hormonikorvaushoitoja (21,22). Liitännäishoito maksaa useita kymmeniä tuhansia euroja, eikä sen hyötyä ennustavia biomerkkiai-neita ole toistaiseksi pystytty löytämään toisin kuin esimerkiksi keuhko- ja virtsarakkosyöväs-sä (23,24).

Suomen uro-onkologisen ryhmän suositus munuaissyövän liitännäishoidosta

Suomen uro-onkologinen ryhmä (FIGUG) muuttaa liitännäishoitosuosituksiaan. Vuoden mittaista liitännäishoitoa pembrolitsumabilla voidaan harkita kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen niille potilaille, joilla on huomattava taudin uusiutumisen vaara (T2N0, gradus 4/sarkomatoidi; T3N0 gradus 3–4; T4N0; N1 tai M1 NED) ja jotka täyttävät Key-note-564-tutkimuksen mukaanottokriteerit. Kriteereitä olivat ECOG-suorituskykyluokka 0–1, se, ettei aktiivista immunosuppressiivista

lääkehoitoa ole, glomerulusten suodatusnopeus (GFR) vähintään 30 ml/min/1,73 m² sekä se, ettei vartalon tietokonetomografiassa ole ha-vaittu etäpesäkkeitä kuukautta ennen hoidon aloitusta. Liitännäishoitoa puoltavat alle 65 vuoden ikä ja yli 50 %:n todennäköisyys taudin uusiutumiseen kymmenen vuoden kuluessa leikkauksesta (13).

Liitännäishoitoon soveltuvat potilaat suosi-tellaan käsittelemään moniammatillisessa ko-kouksessa. Potilaalle on kerrottava liitännäis-hoidon rajallisesta hyödystä sekä mahdollisista pysyvistä ja vakavista haittavaikutuksista. Jos potilas tai hoitava onkologi arvioi liitännäis-hoidon riskit hyötyä suuremmiksi, suositellaan seurantaa. Muiden kuin kirkassoluisten munu-aissyöpien tapauksessa liitännäishoitoa ei suo-sitella.

Liitännäishoito Suomessa. Vuoden mittai-sen liitännäishoidon aikana seurataan hoidon mahdollisia haittoja paikallisen käytännön mu-kaan, ja etäpesäkkeiden poissulkemiseksi teh-dään 3–4 kuukauden välein vartalon tietokone-tomografia. Elektronisten oirekyselyiden käyttö voi auttaa tunnistamaan hoidon haittavaikutuk-sia, ja niiden käyttöönottoa kannattaa harkita (25). Liitännäishoidon jälkeen kuvantamisseu-ranta voidaan toteuttaa paikallisen käytännön mukaan, yleensä urologian klinikassa (26).

Muut elinajanodotteeseen vaikuttavat tekijät

Valtaosa munuaissyöpätapauksista on sporadi-sia, eikä syntysyitä tarkkaan tunneta. Tunnet-tuja riskitekijöitä ovat tupakointi, ylipaino, kor-kea verenpaine ja krooniset munuaissairaudet (1,2). Siksi potilaalla saattaa olla merkittäviä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä tai kroo-nisia sairauksia jo diagnoosivaiheessa. Tämän lisäksi on todettu, että 5 %:lle potilaista kehiti-tyi verenpainetauti munuaissyöpäleikkauksen jälkeen ja 4 %:lla potilaista todettiin vakava sydän- ja verisuonitautitapahtuma (kuten sydäninfarkti tai aivohalvaus) viiden vuoden seu-rannassa munuaisen poiston jälkeen (27,28). Nämä riskitekijät lisäävät munuaissyövästä riip-pumatonta kuolleisuutta, ja ne tulisi ottaa huo-mioon liitännäishoidon aloituksessa.

Normaalin munuaistoiminnan säästämiseksi pyritään munuaisen osapoistoon aina kun se on mahdollista niin, että kasvaimen koko ja sijainti huomioidaan, mutta vakavia sydän- ja verisuonitautitapahtumia osapoisto ei välttämättä vähennä (27). Tupakointi lyhensi munuaissyöpäpotilaan elinaikaa, mutta tupakoinnin lopettaminen diagnoosin jälkeen näyttäisi kuitenkin kannattavan (29,30). Viiden vuoden seurannassa tupakoinnin lopettaneista potilaista elossa oli 85 % eikä syöpä ollut edennyt 80 %:lla potilaista, kun taas tupakointia jatkaneiden osalta vastaavat osuudet olivat 61 % ja 57 % (30).

Lopuksi

Munuaissyövän poiston jälkeen uusiutumisen todennäköisyys vaihtelee suuresti kasvaimen koon ja levinneisyyden mukaan. Aggressiiviset piirteet, kuten matala erilaistumisaste, nekroosi, hiusuoni-invaasio ja sarkomatoidi erilaistuminen, lisäävät merkittävästi taudin leviämisen vaaraa. Ennustelaskureilla voidaan arvioida uusiutumisen todennäköisyyttä potilaskohtaisesti.

KALLE MATTILA, LT, syöpätautien erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri
HUS Syöpäkeskus

KATRIINA JALKANEN, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS Syöpäkeskus

PANU JAAKKOLA, professori, ylilääkäri, syöpätautien oppiaine
Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

Laajassa monikansallisessa tutkimuksessa vuoden mittaisella liitännäishoidolla pembrolitsumabilla onnistuttiin vähentämään uusiutumisen riskiä ja pidentämään elinaikaa lumelääkseen verrattuna keskiuuren ja suuren uusiutumisriskin kirkassoluisen munuaissyövän leikkauksen jälkeen, mutta osalle potilaista ilmaantui vakavia haittoja (13). Pembrolitsumabin sijasta lumelääkettä liitännäishoitotutkimuksessa saaneista potilaista suurin osa (70 %) sai PD-1/L1:n vasta-aineita myöhemmin taudin uusiutumisen hoidoksi. Lääkitystä suunniteltaessa on hyvä muistaa, että yli puolet näistä potilaista on parantunut jo pelkän leikkauksen ansiosta.

Näyttäisi siltä, että osa suuren uusiutumisriskin potilaista hyötyy ”varhaisesta” immunologisesta hoidosta. Valitettavasti liitännäishoidon hyötyä tai haittoja ennustavia biomerkkiaineita ei toistaiseksi tunneta. Siksi liitännäishoitoa suositellaan vain hyväkuntoisille potilaille, joilla uusiutumisen vaara on huomattavan suuri. Sydän- ja verisuonitaudit ovat merkittävä kuolinsyy munuaissyövän leikkauksen jälkeen, joten potilaita kannattaa ohjata myös liitännäissairauksien hoitoon ja kannustaa terveisiin elintapoihin. ■

SIDONNAISUUDET

Kalle Mattila: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, GSK, Ipsen, Janssen, MSD, Merck-Pfizer, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry:n puheenjohtaja, Suomen uro-onkologisen ryhmän (FIGUG) jäsen, Suomen Onkologiyhdistyksen jäsen)

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

Panu Jaakkola: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Young M, Jackson-Spence F, Beltran L, ym. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2024;404:476–91.
2. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:JCO2018791905.
3. Pitkääniemi J, Malila N, Heikkinen S, ym. Syöpä 2022. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2024.
4. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, ym. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113:78–83.
5. Patel HD, Gupta M, Joice GA, ym. Clinical stage migration and survival for renal cell carcinoma in the United States. *Eur Urol Oncol* 2019;2:343–8.
6. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, ym. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. *Eur Urol Focus* 2019;5:857–66.
7. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, ym. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663–71.
8. Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, ym. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. *Eur Urol* 2018;73:772–80.
9. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, ym. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183:1309–15.
10. Powles T, Albiges L, Bex A, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35:692–706.
11. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Congress, Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
12. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, ym. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385:683–94.
13. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, ym. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390:1359–71.
14. Cheaib JG, Patel HD, Johnson MH, ym. Stage-specific conditional survival in renal cell carcinoma after nephrectomy. *Urol Oncol* 2020;38:6.e1–6.e7.
15. Delahunt B, Strigley JR, Egevad L, ym. International Society of Urological Pathology grading and other prognostic factors for renal neoplasia. *Eur Urol* 2014;66:795–8.
16. Correa AF, Jegede OA, Haas NB, ym. Predicting disease recurrence, early progression, and overall survival following surgical resection for high-risk localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2021;80:20–31.
17. Mattila KE, Laajala TD, Tornberg SV, ym. A three-feature prediction model for metastasis-free survival after surgery of localized clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep* 2021;11:8650.
18. Swami U, Nussenzweig RH, Haaland B, ym. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med* 2019;7:518.
19. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, ym. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IM-motion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1103–16.
20. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, ym. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:821–32.
21. Haanen J, Obeid M, Spain L, ym. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217–38.
22. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, ym. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073–126.
23. Uprety D, West HJ. Perioperative therapy for resectable non-small-cell lung cancer: weighing options for the present and future. *JCO Oncol Pract* 2023;19:403–9.
24. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, ym. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:2102–14.
25. Iivanainen S, Ekstrom J, Virtanen H, ym. Electronic patient-reported outcomes and machine learning in predicting immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapies. *BMC Med Inform Decis Mak* 2021;21:205.
26. Rautiola J, Tornberg SV, Penttilä P, ym. Muuassisyövan hoito edistyy. *Suom Lääkäril* 2023;78:861–4.
27. Capitanio U, Larcher A, Cianflone F, ym. Hypertension and cardiovascular morbidity following surgery for kidney cancer. *Eur Urol Oncol* 2020;3:209–15.
28. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, ym. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol* 2015;67:683–9.
29. Fajkovic H, Shariat SF, Klatte T, ym. Impact of smoking status on survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2016;34:1411–9.
30. Sheikh M, Mukeriya A, Zahed H, ym. Smoking cessation after diagnosis of kidney cancer is associated with reduced risk of mortality and cancer progression: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2023;41:2747–55.