

SYÖPÄDIAGNOOSIIN JOHTAVAN OIREKUVAN ENNUSTEELLINEN
MERKITYS MUNUAISSYÖVÄSSÄ

- Retrospektiivinen tutkimus Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina
2005-2015 hoidetuista potilaista

Justiina Luostarinen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

toukokuu 2020

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

LUOSTARINEN, JUSTIINA: Munuaissyövän diagnoosiin johtava oirekuva ja sen ennusteellinen merkitys – retrospektiivinen tutkimus Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2005-2015 hoidetuista potilaista

Opinnäytetutkielma, 27 sivua, 1 liite

Tutkielman ohjaajat: LT Timo Nykopp, Prof. Heikki Kröger

Toukokuu 2020

Asiasanat: munuaissyöpä, sattumalöydös, oireet, ennuste

Munuaissyövän ilmaantuvuus on kasvanut viime vuosikymmeninä. Erityisesti sattumalöydöksinä todettujen tuumorien määrä on lisääntynyt – nykyään jopa yli 50 % tuumoreista todetaan sattumalta. Tämä liittyy lisääntyneeseen kuvantamistutkimuksien käyttöön. Perinteiset tyypilliset oireet, kuten kylkikipu, palpoituva tuumori ja makroskooppinen hematuria ovat harvinaisia diagnoosi hetkellä. Oireinen tauti on usein pidemmälle edennyt ja sen ennuste on huonompi, kuin sattumalöydöksen.

Tämän työn tarkoituksena oli selvittää Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) hoidettujen potilaiden oirekuva, ja sattumalöydösten jakaumaa.

Työ toteutettiin retrospektiivisenä tutkimuksena tarkastellen KYS:ssa vuosina 2005-2015 leikattujen munuaissyöpäpotilaiden potilaskertomuksia. Kerätyt tiedot analysoitiin IBM SPSS 25 –ohjelmistolla. Kaplan-Meierin menetelmällä vertailtiin tautivapaata selviytymistä (Disease-free survival, DFS), syöpäspesifistä selviytymistä (Cancer-specific survival, CSS) ja kokonaisselviytymistä (Overall survival, OS) makroskooppisesta hematuriasta kärsineiden potilaiden ja muiden sekä sattumalöydöksenä todettujen tuumorien ja muiden välillä. Eron tilastollista merkittävyyttä arvioitiin log rank-testillä. Tuumorin koon ja muuttujien välistä yhteyttä tutkittiin Mann-Whitney U-testillä.

Kokonaisuudessaan sattumalöydöksiä oli aineistossa yhteensä 67,9 % ja ei-sattumalöydöksiä 32,1 % tuumoreista. Sattumalöydösten osuus ei ollut säännönmukaisesti muuttunut. Yleisimmät syyt kuvantamistutkimukselle olivat vatsakivut (19,2 %) ja hematuria (13,3 %). Tuumorin toteaminen sattumalöydöksenä oli yhteydessä parempaan ennusteeseen. Ei-sattumalöydöksinä todetut tuumorit olivat myös muita suurempia. Makroskooppinen hematuria liittyi huonompaan ennusteeseen ja näiden potilaiden tuumorit olivat muita suurempia.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

LUOSTARINEN, JUSTIINA: Symptoms leading to diagnosis in renal cell cancer and their prognostic values – retrospective study on patients treated in Kuopio University Hospital in 2005-2015

Thesis, 27 pages, 1 appendix

Tutors: Timo Nykopp, M.D. Ph.D, Heikki Kröger, professor

May 2020

Keywords: Renal cell cancer, incidental detection, symptoms, prognosis

The incidence of renal cell cancer (RCC) has been growing over the last decades. Especially the portion of incidentally detected tumours has grown – nowadays over 50 % of RCCs are detected incidentally. The cause is the increasing imaging of the abdomen. The traditional symptoms of RCC, flank pain, palpable tumour and gross haematuria, are rare at the time of diagnosis. Symptomatic disease is often more advanced and has worse prognosis compared to incidentally detected tumours.

The purpose of this study was to determine, which kind of symptoms resulted in the diagnosis of RCC in patients treated in Kuopio university hospital (KUH) and how many of these RCCs were detected incidentally.

The research was completed as a retrospective study. The information was gathered from patient files of RCC patients treated in KUH between 2005 and 2015. The data was then analysed with IBM SPSS 25. Kaplan-Meier estimate was used to calculate Disease-free survival, Cancer-specific survival and Overall survival and compare survival of patients with gross haematuria to patients without and between incidentally detected and symptomatic disease. The statistical significance was tested with log rank-test. The correlation between tumour size and other variables was tested with Mann-Whitney U – test.

67,9 % of all tumours were incidentally detected and 32,1 % were not. The portion of incidentally detected RCC did not change over this period of time. The most common reasons for primary imaging of the tumour were abdominal pain (19,2 %) and haematuria (13,3 %). Incidental detection was linked to better survival. Symptomatic tumours were also bigger than others. There was also correlation between gross haematuria and worse survival. Patients with gross haematuria had bigger tumours compared to others.

Sisällysluettelo

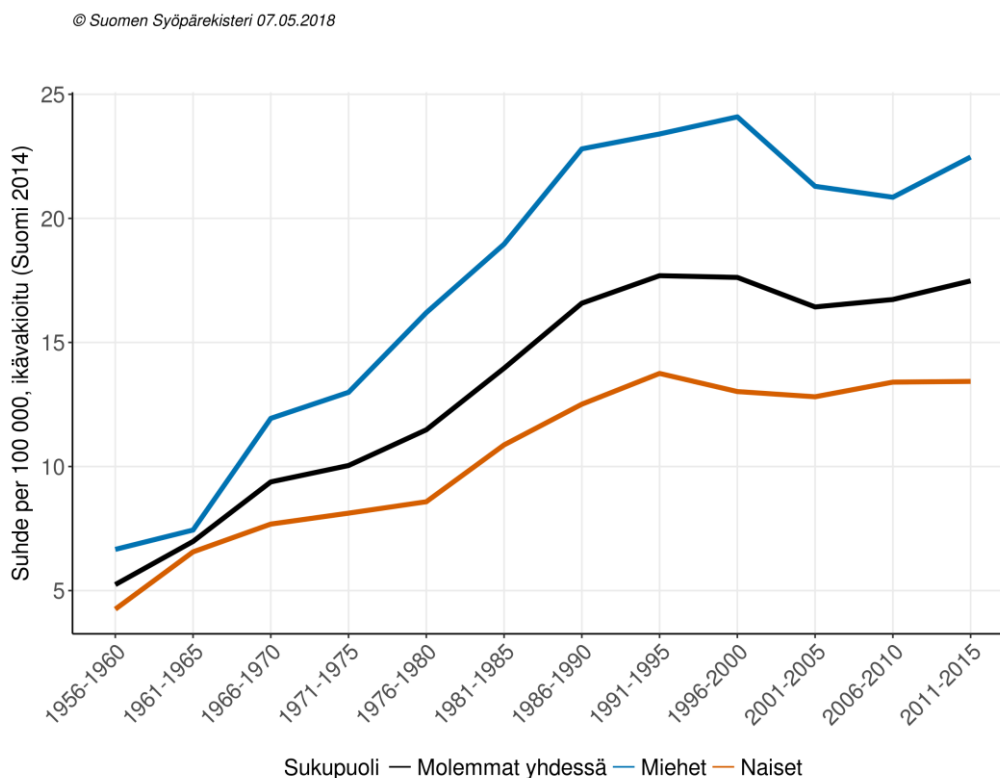
1	TEOREETTINEN TAUSTA	2
1.1	Epidemiologia ja riskitekijät	2
1.2	Histologia ja luokittelu	3
1.3	Oireet ja diagnoosi	4
1.6	Ennustekijät	4
1.5	Sattumalöydökset	5
1.6	Hoito	5
1.7	Seulonta	6
2	TUTKIMUSONGELMA	7
3	AINEISTO JA MENETELMÄT	8
4	TULOKSET	10
5	POHDINTA	18
	LIITTEET	20
	LÄHTEET	21

1 TEOREETTINEN TAUSTA

1.1 Epidemiologia ja riskitekijät

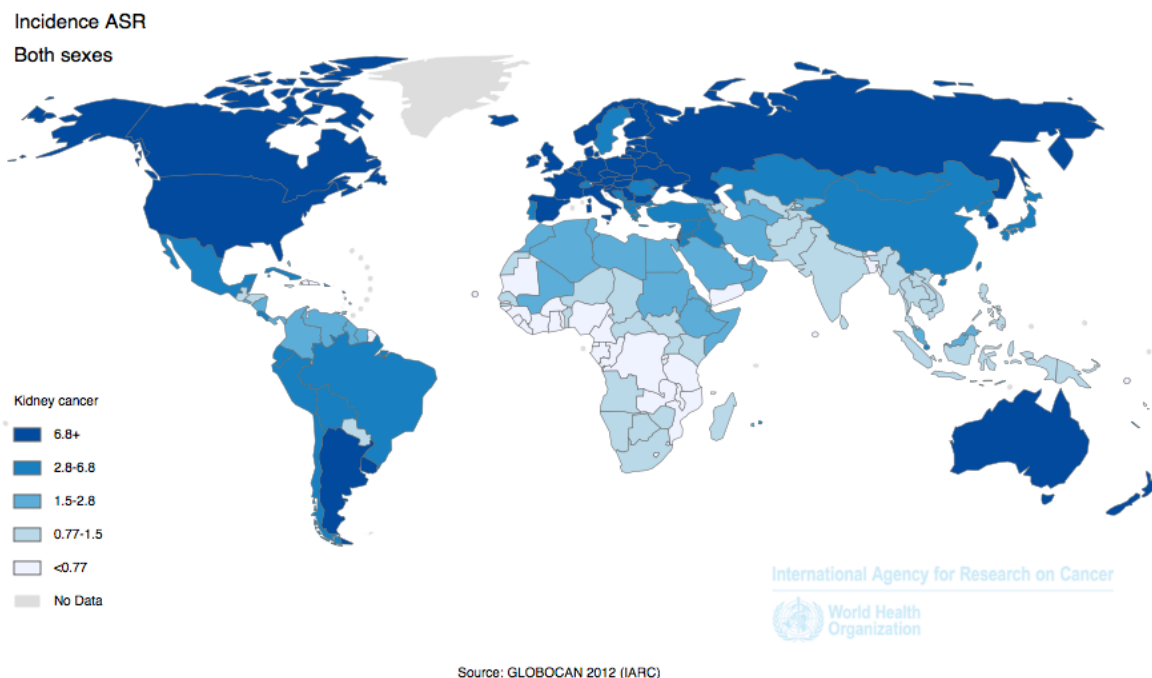
Vuonna 2015 Suomessa todettiin yhteensä 963 uutta munuaissyöpätapausta. Potilaista 571 oli miehiä ja 392 naisia. Samana vuonna Kuopion ERVA-alueella todettiin yhteensä 146 tapausta.¹ Munuaissyövän ilmaantuvuus on maailmanlaajuisesti nousussa^{1 2 3}. Toisaalta ilmaantuvuudessa on Euroopassa havaittu myös laskua⁴. Vuonna 2015 munuaissyövän ikävakioitu ilmaantuvuus oli Suomessa 17,46/100 000¹. Ilmaantuvuuden on todettu olevan suurempaa länsimaissa kuin Afrikassa ja Aasiassa.⁵ Munuaissyövän ilmaantuvuuden on todettu myös olevan suurempaa miehillä kuin naisilla^{1 3 6 7}. Taudin ilmaantuvuus kasvaa iän myötä^{3 7} ollen korkeimmillaan 60-70 vuoden välillä.⁶

Munuaissyövän riskitekijöitä ovat lihavuus⁸, tupakointi ja korkea verenpaine^{6 9}. Myös munuaissyöpää sairastava ensimmäisen asteen sukulainen lisää sairastumisen riskiä noin kaksinkertaiseksi.⁵



Kuva

1: Munuaissyövän ikävakioitu ilmaantuvuus Suomessa 1956-2015. Lähde: Suomen Syöpärekisteri¹



Kuva 2: Munuaissyövän ikävakioitu ilmaantuvuus 2012. Lähde: Globocan 2012 ¹⁰

1.2 Histologia ja luokittelu

Yli 90 % munuaisen maligniteeteista on munuaissolusyöpiä¹¹. Munuaissolusyövän yleisimmät histologiset alatyypit ovat kirkassoluinen (70 % kaikista munuaissyöväistä), papillaarinen (10 %) ja kromofobinen (5 %) muoto^{6 11}. Näistä kirkassoluiseseen liittyy huonoin ennuste¹². Kirkassoluisessa muodossa ilmenee tyypillisesti von Hippel-Lindau-tuumorisuppressorigeenin (VHL-geeni) inaktivaatio¹³. Useat muut harvinaisemmat alatyypit muodostavat yhdessä loput noin 10-15 % munuaissolusyöväistä.⁶ Useita uusia alatyyppejä on löydetty vielä viime vuosikymmenellä¹⁴.

Histologisen alatyypin lisäksi tuumori luokitellaan levinneisyyden perusteella TNM-luokkaan⁹, sekä nukleaarisen graduksen, sarkomatoidi-ominaisuuksien, suoni-invaasion, nekroosin, kokoojaputki-invaasion ja perirenaalisen rasvan invaasion perusteella.⁶ Tuumorin erilaistumista on aiemmin arvioitu Fuhrman-graduksen mukaan, mutta sen on korvaamassa The International Society of Urological Pathology:n uusi luokittelu.¹⁵

1.3 Oireet ja diagnoosi

Munuaissolusyöpä voi olla oireeton pitkään. Usein oireiden ilmaantuminen viittaa taudin paikalliseen etenemiseen (kasvuun) tai etäpesäkkeisiin.⁶ Perinteisesti taudin tärkeimmät oireet ovat olleet kylkikipu, palpoituva tuumori ja makroskooppinen hematuria, ns. ”klassisen triadi”^{7 9}. Tämä yhdistelmä on kuitenkin nykyään melko harvinainen ja viittaa usein edenneeseen tautiin.^{16 17} Näiden oireiden lisäksi potilaalla voi, erityisesti metastasoineen taudin yhteydessä, ilmetä luustokipuja tai paraneoplastista oireilua¹⁸, muun muassa laihtumista, selittämätöntä kuumeilua⁹, anemiaa ja kakeksiaa¹⁸. Laboratoriotutkimuksissa voi olla nähtävissä muun muassa hypersedimentaatiota.¹⁹ Suomalaisella potilasaineistolla tehdyssä tutkimuksessa munuaissyöpäpotilaiden yleisin oire oli kylkikipu.¹⁹ Makroskooppisen hematurian on todettu olevan Isossa-Britanniassa sekä yleisin oire että yksittäisenä oireena vahvin munuaissyöpään viittaava ennustekijä²⁰.

Tuumorilöydös tehdään useimmiten kuvantaen: primaarikuvantaminen tapahtuu usein ultraäänellä ja löydös varmistetaan tietokonetomografialla⁹. Tietokonetomografiaa pidetään luotettavimpana diagnoosimenetelmänä.¹⁹

1.6 Ennustekijät

Munuaissolusyövän kliininen TNM-luokitus on tärkeä ennustekijä.^{21 22} Levinneisyyden lisäksi kasvaimen histologinen erilaistuminen ja alatyypit¹² vaikuttavat ennusteeseen¹⁹. Sattumalöydöksen on todettu liittyvän parempaan ennusteeseen^{17 23 24 25}. Kakeksialla taas on todettu olevan ennustetta heikentävää vaikutusta.¹⁸ Ennusteeseen vaikuttavat niin ikään potilaan tupakointi, ikä ja sukupuoli¹⁹. Potilaan selviytymistä ennustavia biomarkkereita ei yrityksestä huolimatta ole vielä onnistettu löytämään⁹.

The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium’min (IMDC) ennustemalli arvioi potilaan Karnofsky’n suorituskykymallin pisteitä, kulunutta aikaa diagnoosista ensi-linjan hoitoon, hemoglobiinin laskua, neutrofiliaa, trombosytoosia ja seerumin kalsiumin nousua. Mallia voidaan käyttää muun muassa ensilinjan hoidosta huolimatta levinneen taudin toisen linjan hoidon valinnassa.^{26 27}

1.5 Sattumalöydökset

Sattumalöydösten määrä on merkittävästi lisääntynyt 1900-luvun lopulla^{24 28 22}. Tutkimusten mukaan jopa yli 50% munuaissolusyövistä todetaan nykyään sattumalöydöksinä. Tämän ajatellaan liittyvän lisääntyneeseen vatsan alueen kuvantamiseen.^{9 7} Verrattuna oireileviin, sattumalöydöksenä todettujen tuumorien on todettu olevan kooltaan pienempiä^{24 17 16}, alemmaa TNM-luokkaa^{16 17 24 23} ja liittyvän parempaan ennusteeseen^{16 17 23 24 22 25}. Sattumalöydöksen itsenäisen ennustevaikutuksen suhteen on toisaalta esitetty myös vastakkaisia tuloksia. Tähän liittyen on pohdittu, että sattumalöydöksenä todetut kasvaimet eivät eroaisi muista kasvutavaltaan, vaan parempi ennuste liittyisi varhaisempaan havaitsemiseen²⁸. Merkittävää eroa ennusteessa ei myöskään ole havaittavissa samaa TNM-luokkaa olevia tuumoreita verrattaessa²³. Potilaiden ikä- ja sukupuolijakaumassa ei ole todettu merkittävää eroa sattumalöydösten ja oireilevien tautien välillä^{23 17 22 24 28}. Tulokset histologisten luokkien eroista ryhmien välillä vaihtelevat. On näyttöä, että histologisten luokkien jakaumassa^{22 25} tai kirkassoluisten munuaissolusyöpien osuudessa²⁴ ei olisi eroa ryhmien välillä. Toisaalta näyttöä on myös siitä, että kirkassolusyöpiä olisi enemmän oireisilla potilailla¹⁶. Sattumalöydöspotilailla on todettu olevan parempi suorituskyky Eastern Cooperative Oncology Group'n (ECOG) suorituskykymallin perusteella arvioituna¹⁷.

Sattumalöydökseksi on tutkimuksissa määritelty tauti, joka on todettu muuhun vaivaan liittyvän kuvantamisen tai leikkauksen yhteydessä tai jonka toteamiseen johtaneet oireet eivät olleet munuaiskasvaimelle tyypillisiä^{16 17 22 23 24 28}. Munuaissyöpään viittaavina oireina pidetään kylkikipua, palpoituvaa tuumoria ja hematuriaa tai systeemioireita^{16 17 22 23 24}.

1.6 Hoito

Paikallisten tuumorien ensisijainen hoitomuoto on leikkaus, joko munuaista säästään (munuaisten osapoisto, eli resektio) tai se kokonaan poistaen (radikaali nefrektomia).⁹ Tavoitteena on kuratiivinen hoito koko kasvain poistaen.⁶ Munuaisten osapoistolla pyritään säästämään toimintakykyistä munuaisparenkyymiä.⁷ Saman puolen lisämunuaista ei myöskään ole tarpeen poistaa, ellei ole näyttöä invaasiosta.⁶ Etäpesäkkeisessä munuaissolusyövässä osa potilaista voi hyötyä sytoreduktiivisesta nefrektomiasta

lääkehoitojen lisäksi^{6 7}. Adjuvanttihoitojen antamasta hyödystä ei tällä hetkellä ole näyttöä⁶. Nefrektomian sijasta aktiivinen seuranta voi riittää hoidoksi potilaille joilla on lyhyt elinajanodote, pieni tuumori ja joka ei seurannassa kasva aggressiivisesti^{29 30}.

Metastasoineen munuaissolusyövän ensilinjan kohdennettu lääkehoito ovat tyrosiinikinaasi-inhibiittorit, joiden vaikutus kohdistuu VEGF-signaloitiin (vascular endothelial growth factor). VHL-geenin inaktivoituessa HIF:n (hypoxia-inducible factor) toimintaa hillitsevä säätely häiriintyy, jolloin tämän aktivoimat mekanismit käynnistyvät. Muun muassa angiogeneesiä lisäävän VEGF:n ekspressio solussa lisääntyy.⁶ Tähän mekanismiin pohjautuvia lääkkeitä ovat muun muassa subitinibi, sorafenibi ja pazopanobi³¹⁻³³. Myös mTOR-inhibiittoreita käytetään⁶. Immunoterapiana käytössä ovat lisäksi interferoni- α ja IL-2 sekä monoklonaaliset vasta-aineet ipilimumabi ja nivolumabi⁶. Interferoni- α :n on todettu tuottavan parempia tuloksia yhdistettynä bevasitumabiin kuin monoterapiana³⁴. Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmää suositellaan IMDC:n mallin²⁶ mukaisille keskinkertaisen tai huonon ennusteen potilaille⁶.

1.7 Seulonta

Munuaissolusyövälle ei tällä hetkellä ole olemassa soveltuvaa seulontamenetelmää. European Association of Urology ja European Society for Medical Oncology eivät kokoamissaan ohjeistuksissa^{6 9} ota lainkaan kantaa munuaissolusyövän seulontaan. Tutkimuksissa on kuitenkin todettu, että seulomalla oireettomia potilaita ultraäänellä saadaan esiin suurempi määrä tautitapauksia, kuin muuten tulisi ilmi. Oireettoman väestön seulontaa ei kuitenkaan pidetä taloudellisesti kannattavana, mutta soveltuville riskiryhmille rajattuna menetelmä voisi toimia.³⁵

2 TUTKIMUSONGELMA

Munuaissolusyöpää ja sen oireiden - tai oireettomuuden - ennustevaikutuksia on tutkittu maailmalla useissa tutkimuksissa. Sattumalöydösten yleistyessä onkin mielenkiintoista selvittää, onko vastaavaa nähtävissä myös kotimaisessa aineistossa. Kuinka suuri osuus KYS:ssa leikatuista tuumoreista on juuri sattumalöydöksiä? Onko sattumalöydösten osuudessa todettavissa muutoksia käsiteltyinä ajanjaksona? Halusimme myös selvittää, miten aineiston potilaat oireilivat ennen diagnoosia, eli millainen oli syöpädiagnoosiin johtava oirekuva käytännössä.

Tämän lisäksi haluaisimme selvittää oireilevan potilaan ennustetta. Sattumalöydöksen on aiemmissa tutkimuksissa todettu olevan itsenäinen ennustevaikuttaja munuaissolusyövässä, onko vastaavaa havaittavissa myös suomalaisessa potilasmateriaalissa? Tuumorin koon yhteys sen löytymiseen sattumalöydöksenä tai makroskooppisen hematurian esiintymiseen kiinnostavat, samoin kuin makroskooppisen hematurian ennustevaikutukset. Hypoteettisesti, pienempi tuumori aiheuttaisi vähemmän oireita ja siten löytyisi todennäköisemmin sattumalöydöksenä. Pienemmän tuumorin, ja siten välillisesti sattumalöydöksen, voisi myös olettaa olevan laadultaan ja leviämistavaltaan vähemmän aggressiivinen, mikä luonnollisesti parantaisi ennustetta. Pienemmän tuumorin voisi myös ajatella vaurioittavan munuaista vähemmän, jolloin makroskooppisen hematurian todennäköisyys voisi olla pienempi.

Tämä opinnäytetyö on osa KYS:ssa meneillään HARCC-tutkimusta (HYALURONAN METABOLISM IN KIDNEY CANCER -Role of tumor microenvironment in epithelial-to-mesenchymal transition and tumor immune recognition).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineisto muodostettiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2005 – 2015 leikatuista munuaissyöpäpotilaista . Poissulkukriteereinä olivat bilateraalinen tauti tai useampi kuin yksi munuaistuumori diagnoosihetkellä. Alun perin aineistoon suunniteltiin kuuluvan myös vuosina 2000-2004 leikattuja potilaita. Potilastietoihin perehtymisen jälkeen nämä vuodet päädyttiin kuitenkin jättämään pois tarpeellisen informaation puutteen vuoksi. Mukaan valikoitui tämän perusteella alkuperäisestä 507 potilaasta yhteensä 352 potilasta. Tässä työssä käytettiin oman aineistonkeruuni lisäksi Rasmus Rissasen ja Kaisa Tyrväisen sekä ohjaaja Timo Nykopp’in keräämää informaatiota samoista potilastapauksista.

Aineiston muuttujat kerättiin retrospektiivisesti potilaiden sairauskertomuksista . Teksteissä perehdyttiin diagnoosia edeltäneeseen oirekuvaan, erityisesti kuvantamistutkimukseen johtaneisiin oireisiin. Tämän lisäksi kerättiin tietoja primaarikuvantamisen löydöksistä sekä potilaiden seurantatietoja. Suuri osa materiaalista oli erikoissairaanhoidon ja kuvantamisen lähetteitä.

Potilasteksteistä kerättiin liitteessä 1 luetellut tiedot. Sattumalöydökseksi määriteltiin tuumori, joka todettiin munuaistuumorille ei-tyypillisen oireilun perusteella. Oireiden syynä ei siis kuvantamislähetettä tehdessä ajateltu olevan munuaistuumori. Ei-sattumalöydökseksi määriteltiin tuumori, joka löytyi paraneoplastisen oireilun epäilyn, maligniteettiepäilyn, munuaisseläessä palpoituvan tuumorimassan, todetun munuaissolusyövän etäpesäkkeen tai makroskooppisen hematurian vuoksi.

Tiedot kerättiin alkuun Excel-tiedostoon, josta ne siirrettiin analysoitavaksi SPSS-tiedostoon. Aineiston tilastollinen analyysi tehtiin IBM SPSS 25-ohjelmistolla. Analyysihin päädyttiin tutkimuskysymysten mukaisesti valitsemaan tiedot hematuriasta ja tuumorin koosta sekä oliko tuumorilöydös sattumaa. Hematuria jaettiin vielä kahteen luokkaan: makroskooppinen hematuria eli makrohaturia ja ei-makroskooppinen hematuria. Makrohaturian ja sattumalöydöksen ennusteellista merkitystä arvioitiin Kaplan-Meierin estimaatilla. Tämän avulla laskettiin elinaika-analyysit tautivapaasta selviytymisestä (Disease-free survival, DSS), syöpä-spesifisestä selviytymisestä (Cancer-specific survival - ja kokonaiselviytymisestä (Overall survival, OS). Tautivapaa selviytyminen (DFS) kertoo kumulatiivisesti, kuinka suurella osalla kuratiivisesti

hoidetuista potilaista tauti relapsoi seuranta-aikana. Syöpä-spesifinen selviytyminen (CSS) kertoo, kuinka suuri osuus potilaista menehtyy juuri munuaissolusyöpään ja kokonaisselviytyminen (OS) kuinka suuri osuus menehtyy seuranta-aikana. Ryhmien erojen tilastollista merkitsevyyttä arvioitiin Log rank -testillä. Lisäksi verrattiin tuumorin primaarikuvantamisessa mitattua kokoa potilailla, joilla oli makrohematuriaa potilaisiin, joilla sitä ei ollut. Sama vertailu tehtiin sattumalöydöksenä ja ei-sattumalöydöksenä todettujen tuumorien välillä. Vertailu kuvattiin boxplot-menetelmällä ja sen tilastollista merkitsevyyttä arvioitiin Mann-Whitney-U –testillä.

4 TULOKSET

Tiivistelmä aineistosta on kerätty taulukkoon 1. Aineistossa oli yhteensä 352 potilasta. Potilaiden iän mediaani oli 66 vuotta. Miesten osuus aineistosta oli 51%.

TAULUKKO 1: Aineisto

			N	%-osuus
Potilaiden lukumäärä			352	
Ikä	Mediaani (vaihteluväli)	66 (28-90)		
Sukupuoli	Mies		180	51,1
	Nainen		172	48,9
Kipu	Ei kipua		153	45
	Mikä tahansa kipuoire		187	55
Kipuoire	Ei kipua		153	45
	Alavatskipu		32	9,4
	Ylävatskipu		78	22,9
	Määrittämätön vatskipu		27	7,9
	Selkäkipu		15	4,4
	Radikuloiva selkäkipu		9	2,6
	Nivel- tai raajakipu		11	3,2
	Nivusen- tai perineumin kipu		5	1,5
	Rinta- tai hartiakipu		8	2,4
	Kiveskipu		2	0,6
	Puuttuu		12	
	Sattumalöydös	Ei		109
Kyllä			231	67,9
Puuttuu			12	

Kuvantamistutkimusten taustalta löytyi runsaasti erilaisia syitä. Nämä ovat esiteltyinä taulukossa 2. Yleisimmät syyt olivat vatsakivut (19,2 % kuvastamistutkimuksista) ja hematuria (13,3 %). Erilaisista kipuoireista kärsi yhteensä 55 % kaikista aineiston potilaista.

TAULUKKO 2: Kuvantamistutkimusten syyt

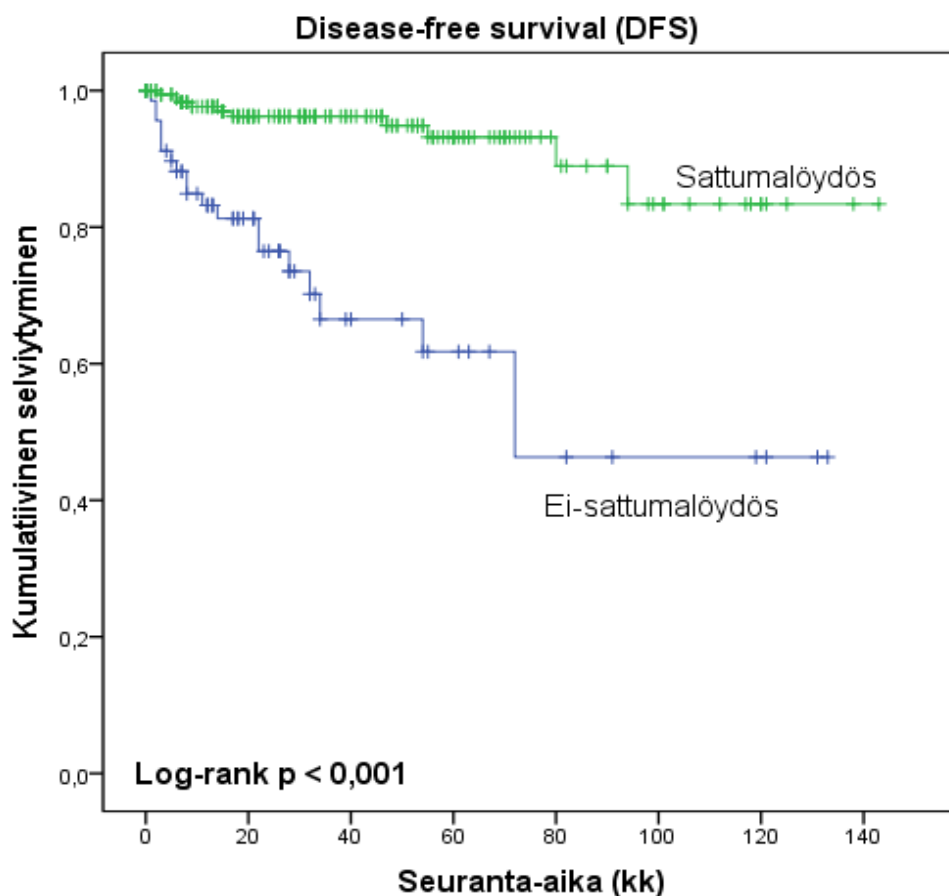
Kuvantamistutkimuksen syy	N	%-osuus
Vatsakivut	65	19,2
Hematuria	45	13,3
Epäily maligniteetista	25	7,4
Toisen sairauden/muiden oireiden etiologiset selvittelyt	20	5,9
Poikkeava laboratorioarvo	19	5,6
Infektio/sepsis	18	5,3
Epäselvät vatsaoireet/ ripulointi ja oksentelu	16	4,7
Palpoituva resistenssi	15	4,4
Virtsavaivat	14	4,1
Selkäkipu	12	3,5
Toisen syövän levinneisyys selvittelyt	12	3,5
Epäily paraneoplastisesta oireesta	12	3,5
Kuvantamistutkimuslöydöksen varmistaminen	9	2,7
Sydänselvittelyt	8	2,4
Trauma	7	2,1
Sappikiviepäily/sappitiehytkivi/sappikoliikki	6	1,8
Muu kipu	5	1,5
Munuaissyövän metastaasi	5	1,5
Epäselvä kipu	4	1,2
Munuaisen vajaatoiminnan selvittelyt	4	1,2
Kliiniseen tutkimukseen liittyvä kuvantaminen (DIRECT)	3	0,9
Luustoetäpesäke	3	0,9
Kontrolli	2	0,6
Heikotus/väsymys	2	0,6
Hoitoresistentti verenpainetauti	2	0,6
Munuaisensiirtoselvittelyt	2	0,6
Varikoseeile	1	0,3
Lihavuusleikkauksen suunnittelu	1	0,3
Epäily munuaisvaltimoahtaumasta	1	0,3
Leikkauskomplikaatio	1	0,3
Puuttuu	13	

Tässä aineistossa sattumalöydösten osuus oli vuositasolla tarkasteltuna useimmiten ei-sattumalöydöksiä suurempi (ks. taulukko 3). Kokonaisuudessaan sattumalöydöksiä oli yhteensä 67,9 % ja ei-sattumalöydöksiä 32,1 % tuumoreista. Leikkausten määrät KYS:ssa kasvoivat tarkasteltuna ajanjaksona, mutta sattumalöydösten osuudessa ei ollut havaittavissa säännönmukaista muutosta.

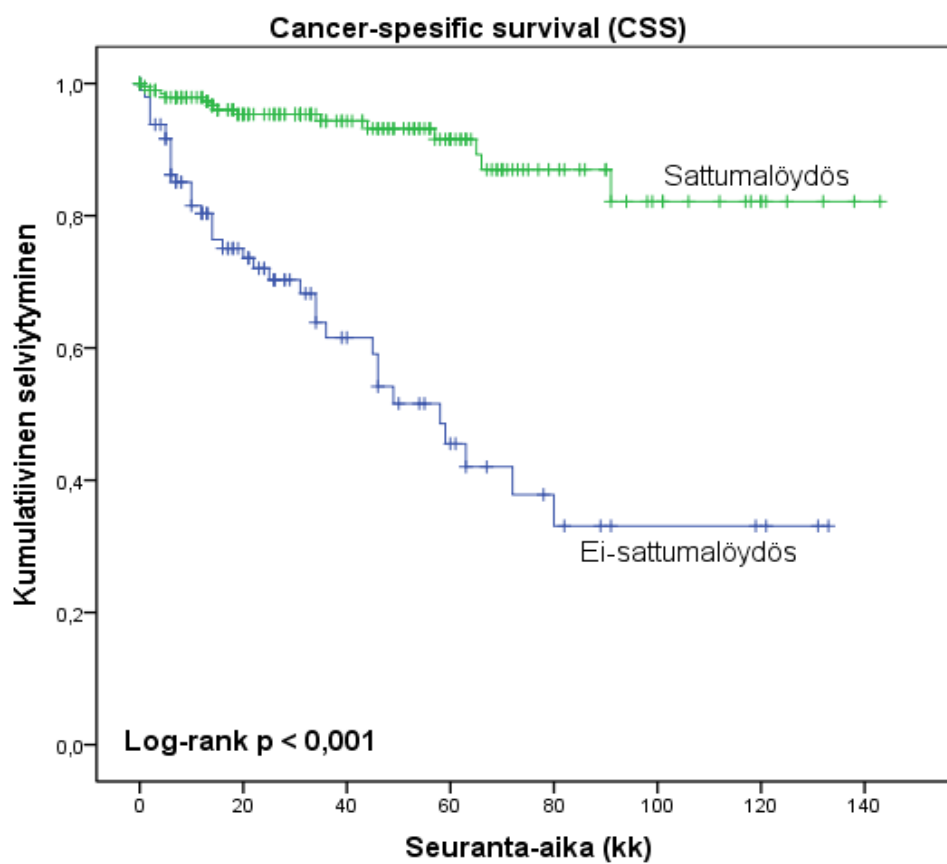
TAULUKKO 3: Sattumalöydösten osuus KYS:ssa vuosina 2005-2015 leikatuista munuaissyövistä

		Ei-sattumalöydös	Sattumalöydös	Yhteensä
	2015	18 (40,0%)	27 (60,0%)	45
	2014	17 (41,5%)	24 (58,5%)	41
	2013	11 (35,5%)	20 (64,5%)	31
	2012	7 (23,3%)	23 (76,7%)	30
	2011	8 (21,6%)	29 (78,4%)	37
Vuodet	2010	12 (33,3%)	24 (66,7%)	36
	2009	7 (25,0%)	21 (75,0%)	28
	2008	6 (25,0%)	18 (75,0%)	24
	2007	9 (33,3%)	18 (66,7%)	27
	2006	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16
	2005	6 (24,0%)	19 (76,0%)	25
	Yhteensä	109 (32,1%)	231 (67,9%)	340

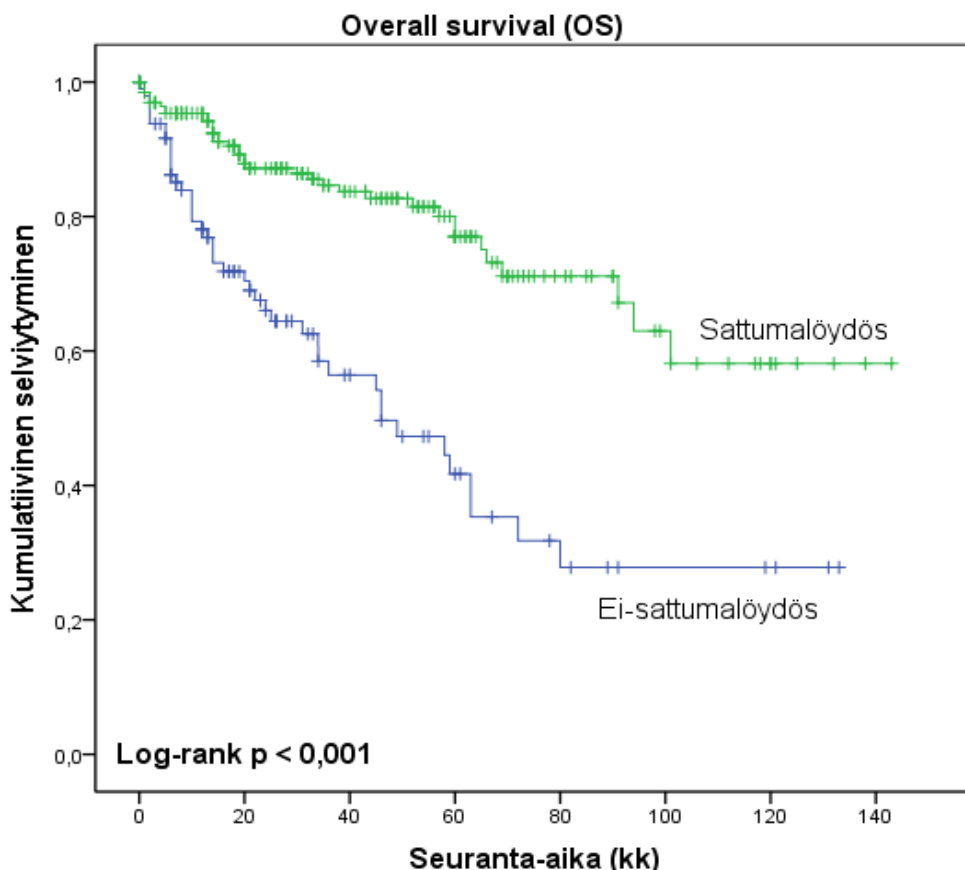
Sattumalöydöksen yhteydessä kuratiivisesti hoidettu tauti relapsoi keskimäärin 130 kk:n kuluttua leikkauksesta, kun taas muilla 81 kk:n kuluttua, $p < 0,001$. Mediaani ei-sattumalöydösten kohdalla oli 72 kk. (kuva 3A, DFS) Jos potilas menehtyi seuranta-aikana tautiinsa, tämä tapahtui sattumalöydöksen yhteydessä keskimäärin 127 kk:n ja muilla 67 kk:n kuluttua, $p < 0,001$. Mediaani ei-sattumalöydöksillä oli 58 kk. (kuva 3B, CSS) Myös muut syyt huomioiden sattumalöydöksen yhteydessä potilas menehtyi keskimäärin 106 kk:n ja muussa tapauksessa 61 kk:n kuluttua, $p < 0,001$. Ei-sattumalöydösten mediaani oli 46 kk. (kuva 3C, OS)



A)



B)

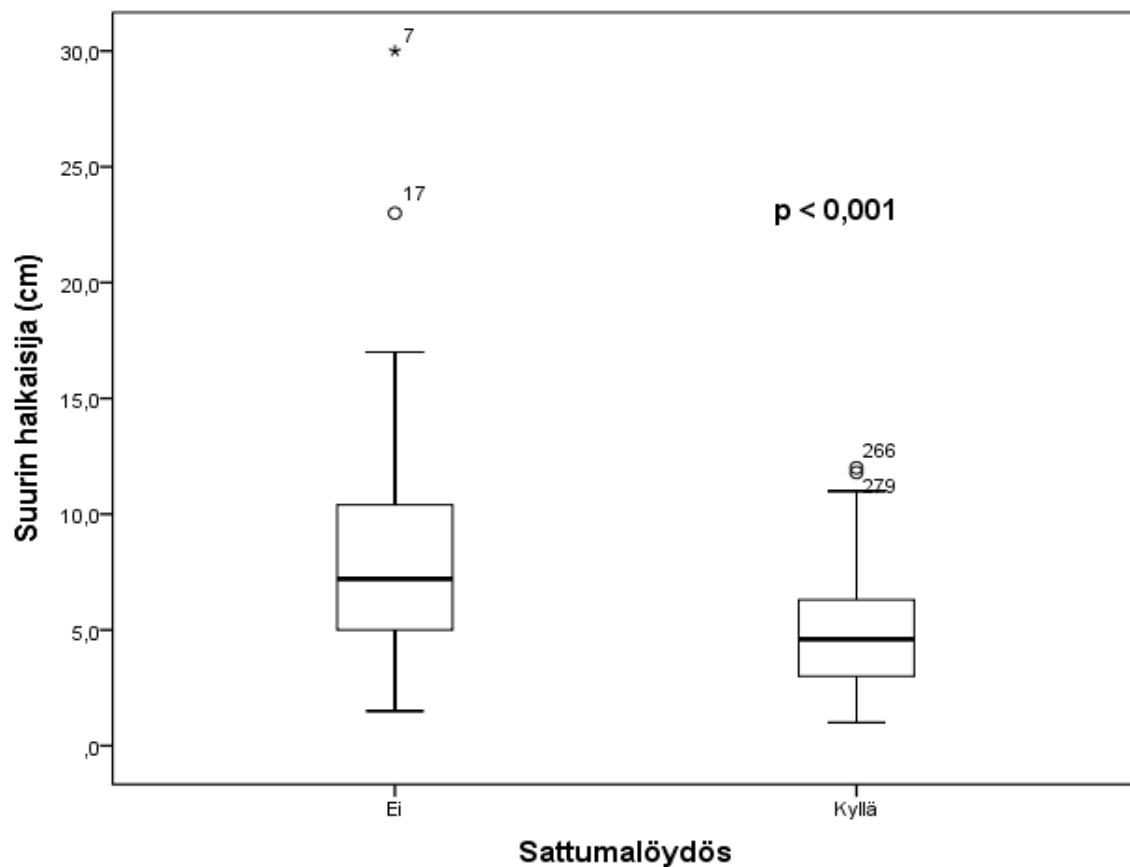


C)

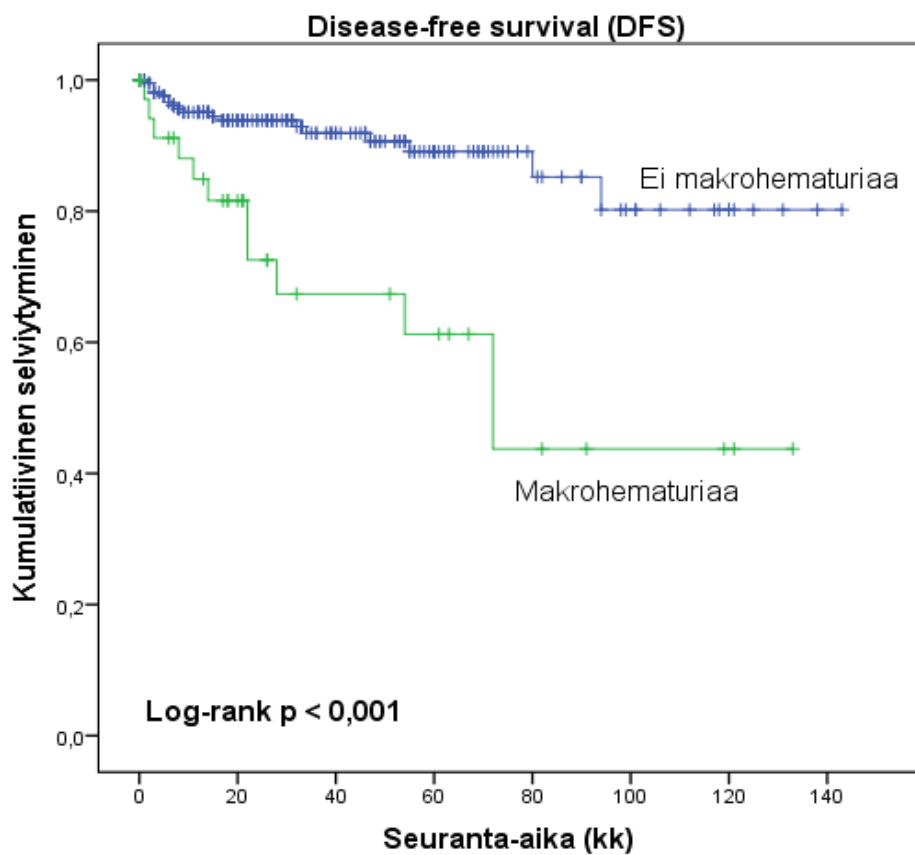
KUVA 3: Sattumalöydöksen yhteys ennusteeseen (A-C)

Sattumalöydöksinä todetut tuumorit (mediaanihalkaisija 4,6 cm) olivat primaarikuvantamisessa pienempiä kuin oireisten potilaiden tuumorit (mediaanihalkaisija 7,2 cm). Ero oli tilastollisesti merkittävä, $p < 0,001$. (ks. kuva 4)

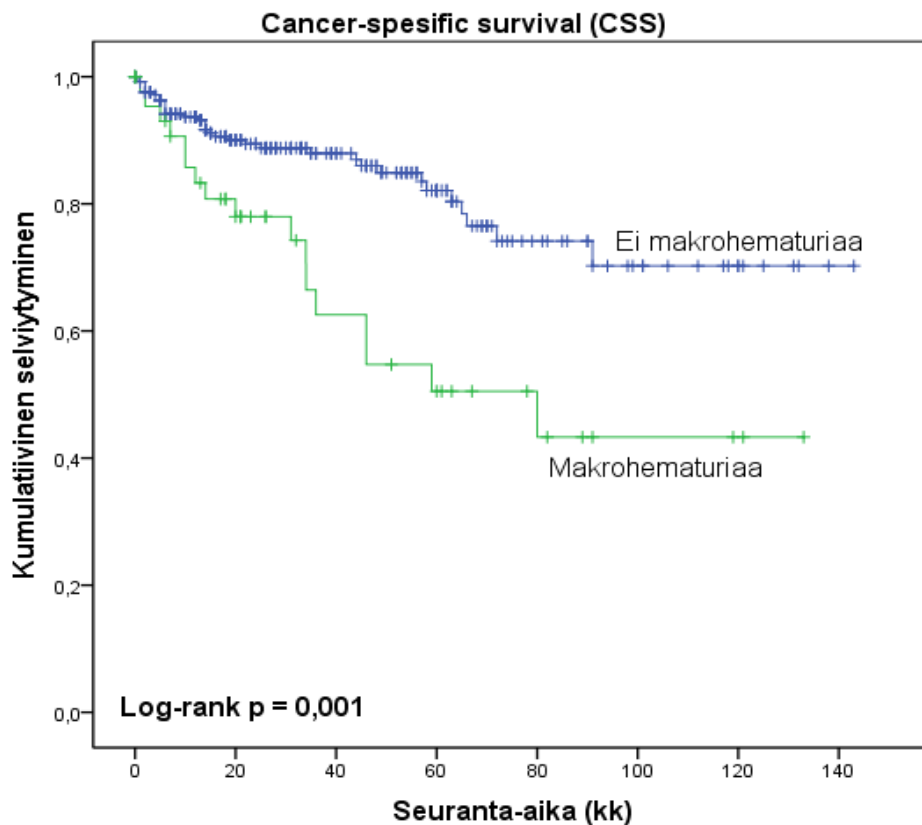
Makrohematuriasta kärsineiden potilaiden tauti relapsoi keskimäärin 79 kk:n kuluttua leikkauksesta, mediaani 72 kk. Muilla potilailla tämä tapahtui keskimäärin 125 kk:n kuluttua. Ero on tilastollisesti merkittävä, $p < 0,001$. (kuva 5A, DFS) Jos he menehtyivät tautiinsa, tämä tapahtui keskimäärin 77 kk:n kuluttua, mediaani 80 kk, kun taas muilla 114 kk:n kuluttua, $p = 0,001$. (kuva 5B, CSS) Muut kuolinsyyt huomioiden, hematuriasta kärsineet menehtyivät keskimäärin 70 kk:n, mediaani 59 kk, ja muut 96 kk:n kuluttua, $p = 0,024$. (kuva 5C, OS)



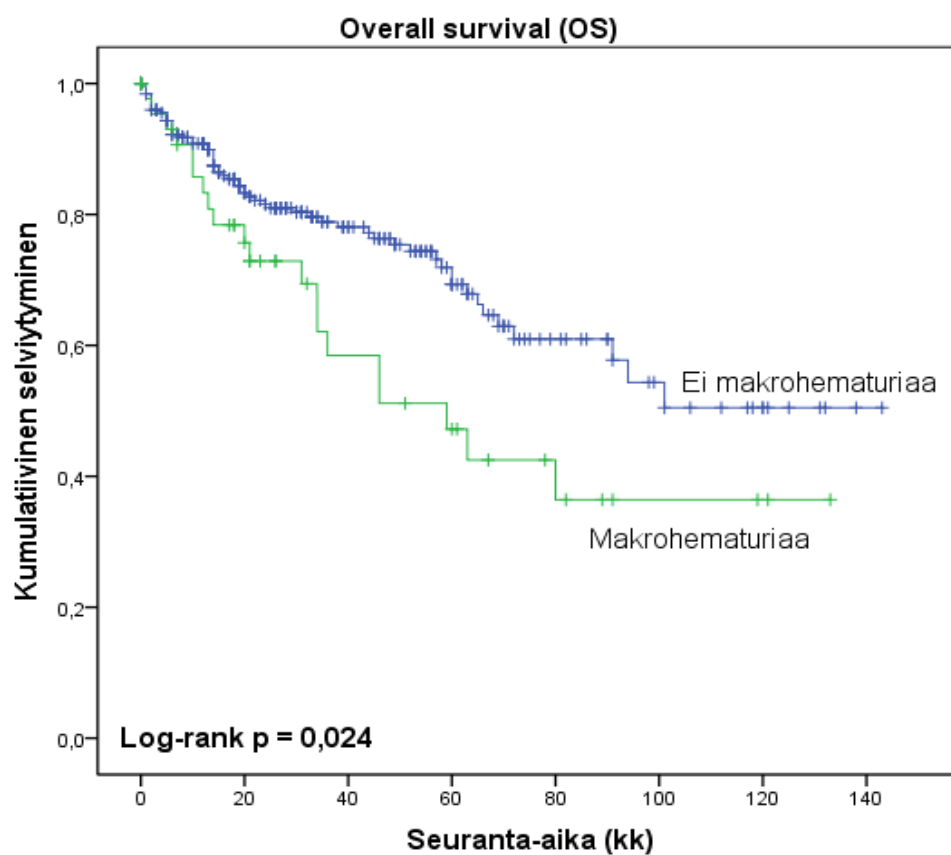
KUVA 4: Sattumalöydöksen yhteys kasvaimen kokoon



A)



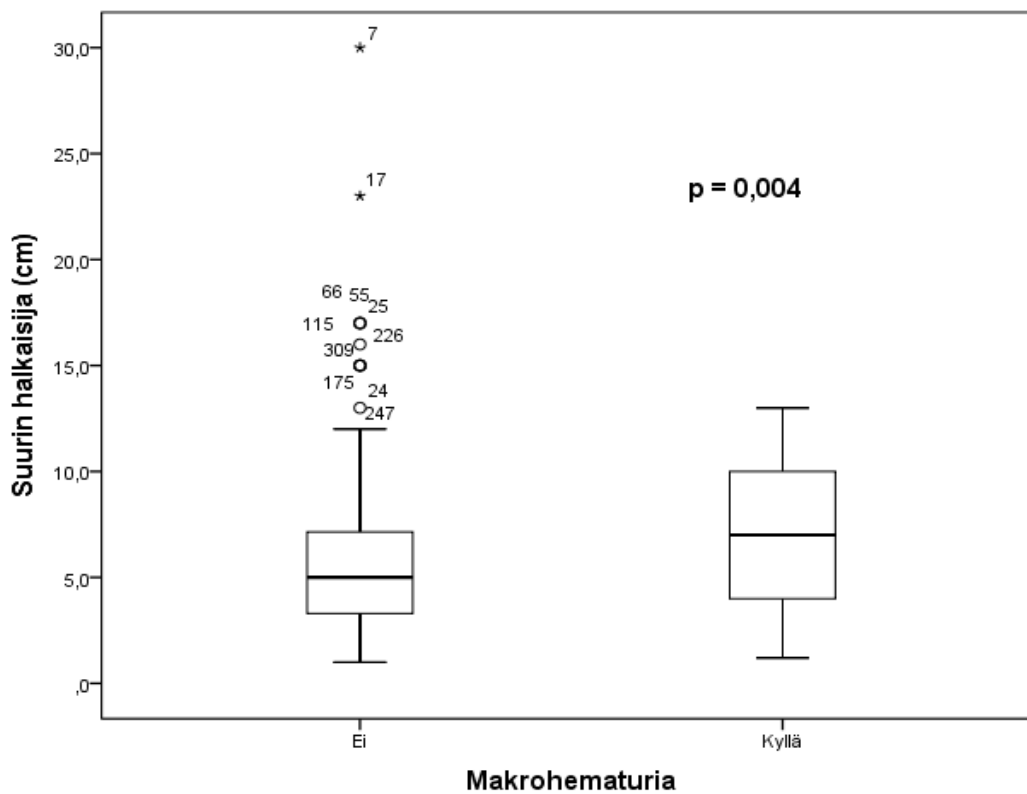
B)



C)

KUVA 5: Makrohematurian yhteys ennusteeseen (A-C)

Makrohematuriasta kärsineiden potilaiden tuumorien halkaisijoiden mediaani oli primaarikuvantamisessa suurempi kuin heillä, joilla makrohematuriaa ei ollut (ks. kuva 6). Ero oli tilastollisesti merkittävä, $p = 0,004$. Makrohematuriasta kärsineiden potilaiden tuumorien mediaani oli 7,0 cm ja muiden 5,0 cm.



KUVA 6: Makrohematurian yhteys kasvaimen kokoon

5 POHDINTA

Kuten maailmalla, myös Pohjois-Savossa suurin osa munuaistuumoreista todetaan nykyään sattumalöydöksinä. Tähän viittaavat myös laajakirjoiset syyt, joiden perusteella kuvantamistutkimuksia on alun alkaen päädytty tekemään. (ks. taulukot 2 ja 3)

Sattumalöydöksiä on todettu olevan yhteydessä potilaan parempaan ennusteeseen. Kyseinen yhteys ilmeni myös tässä tutkimuksessa. Sattumalöydöksinä diagnosoitujen tuumorien todettiin liittyvän parempaan ennusteeseen niin DFS:n, CSS:n kuin OS:n mukaan. Näiden potilaiden tauti siis relapsoi harvemmin ja pienempi osuus heistä menehtyi munuaissolusyöpään tai muiden syiden johdosta seuranta-aikana (ks. kuva 3A, B, C). Kaikissa analyyseissa ero oli tilastollisesti merkittävä. Selviytymisen lisäksi sattumalöydöksellä oli niin ikään yhteys tuumorin diagnoosihetken halkaisijaan: sattumalöydökset olivat keskimäärin pienempiä. (kuva 4)

Oireettomuuden ja sattumalöydöksen täsmällinen arviointi on haastavaa, erityisesti vertailtaessa tutkimusten tuloksia keskenään. Määritelmät eivät aina ole yksiselitteisiä ja yhdenmukaisia, ja kerätyn datan perustuessa potilasteksteihin, on inhimillisen väärinymmärryksen vaara aina olemassa sekä lukevassa että kirjoittavassa päässä. Haasteiksi myös tätä tutkimusta tehdessä muodostuivat potilastekstien laadun suuri vaihtelu ja erityisesti aineiston alkupään osalla sekä sähköisen että paperisen informaation puutos. Aluesairaaloissa todetuista tapauksista ei välttämättä löytynyt lainkaan diagnoosia edeltäviä tietoja. Myös yksityiseltä puolelta tulleiden potilaiden tiedot olivat usein todella niukkoja.

Tässä tutkimuksessa havaittiin myös, että makrohematurian esiintyminen diagnoosivaiheessa liittyi merkittävästi huonompaan ennusteeseen. Tämä nähtiin niin DFS:ssa, CSS:ssa kuin OS:ssakin (ks. kuva 5A, B, C). Makroskooppisesta hematuriasta kärsineiden potilaiden kuratiivisesti hoidettu tauti relapsoitui muita useammin. Heistä suurempi osuus menehtyi seuranta-aikana niin munuaissolusyövän suhteen tarkasteltuna kuin muutkin syyt mukaan lukien. Tämä koski merkittävää osaa potilaista, sillä aineistosta yhteensä 13,3 %:lla potilaista esiintyi makroskooppista hematuriaa. Makrohematuriasta kärsineiden potilaiden tuumorit olivat myös keskimäärin muita suurempia. (ks. kuva 6)

Tutkimuksissa on todettu, että sattumalöydökset ovat pienempiä ja matalampaa TNM-luokkaa kuin oireilevat taudit. On siis mahdollista, että sattumalöydökset olisivat aiemmin havaittuja tapauksia. Tämä tutkimus ei kuitenkaan ota kantaa siihen, onko sattumalöydös todella itsenäinen ennustekijä. Mahdollistahan on, että sattumalöydöksenä todettujen tuumorien kasvutavassa ja histologiassa olisi havaittavissa eroa muihin verratessa. Tätä kysymystä tulisi jatkossa tutkia vielä tarkemmin.

Tämänkin tutkimuksen tulosten perusteella vahvistuu kuitenkin ajatus siitä, että sattumalöydökseen liittyvä tuumorin varhainen havaitseminen parantaisi potilaan ennustetta merkittävästi. Seulontatutkimusten merkitystä onkin myös maailmalla pohdittu: vielä ei ole löydetty optimaalisen kustannustehokasta ja ennustevaikuttavaa tapaa tätä tehdä. Tasapainoilu yli diagnostiikan haittojen kanssa on myös haastavaa. Erityisesti iäkkäillä, hitaasti etenevästä taudista ei välttämättä potilaan elinaikana ehdi syntyä haittoja. Tästä huolimatta syöpädiagnoosi kuormittaa aina henkisesti sekä potilasta että tämän lähipiiriä. Tarpeettomat hoidot aiheuttavat kuluja ja kärsimystä. Toki hoidon optimointi ja rajaaminen siitä hyötyville potilaille paranee informaation karttuessa, mutta sen kehitys tulee aina jälkijunassa diagnosoinnin tehostumiseen nähden. Elinaika ei siis välttämättä itsessään ole itseisarvo. Näin ollen lisääntyvien elinvuosien lisäksi tulisi siis arvioida ja mitata potilaiden elämänlaatua.

Aineistossa ei ollut havaittavissa tyypillistä miessukupuolen selvää korostumista. Mielenkiintoista olisi ollut määrittää myös mahdollisia sukupuolten välisiä eroja selviytymisessä, sillä tutkimuksissa on todettu miesten selviytymisen olevan naisia heikompaa. On mahdollista, että tämä on vaikuttanut myös tässä tutkimuksessa saatuihin tuloksiin. Tässä työssä ei kuitenkaan arvioitu miesten ja naisten osuuksia vertailluissa ryhmissä. Jatkossa voisi myös selvittää, onko tässä aineistossa havaittavissa eroa levinneisyydessä sattumalöydösten ja ei-sattumalöydösten välillä. Tätä olisi mahdollista määrittää jo kerätyn aineiston perusteella. Nämä kysymykset päädyttiin kuitenkin rajaamaan tästä tutkimuksesta pois.

LIITTEET

LIITE 1: Potilaasta kerätyt tiedot

Potilaasta kerätyt tiedot

Syntymäaika

Bilateraalinen tauti diagnoosihetkellä

Useampi tuumori diagnoosihetkellä

Toimenpidepäivä

(Primaarikohtaaminen)

Kipuoireen laatu

Yleinen heikotus tai väsymys kyllä/ei

Ruokahaluttomuus kyllä/ei

Epäselvä painonlasku kyllä/ei

Epäselvä kuumeilu kyllä/ei

Suolen toiminnan häiriö kyllä/ei

Virtsavaivat kyllä/ei

Virtsavaivan laatu

Verivirtsaisuus makroskooppinen/mikroskooppinen

Palpaatiolöydös kyllä/ei

Varikoseele

Poikkeava laboratoriolöydös kyllä/ei

Poikkeavan laboratoriolöydöksen laatu

Primaarinen kuvantamistutkimus, jossa tuumori löydettiin

Kuvantamistutkimuksen syy

(Löytyikö oireelle syytä kuvantaessa?)

(Kivun syy)

Tuumorin puoli

Tuumorin sijainti

Tuumorin suurin halkaisija

Onko hydronefroosia?

Viimeisin seuranta päivämäärä

Residiivin toteamisen päivämäärä

Metastaasien toteamisen päivämäärä

Kuolinpäivämäärä

Kuolinsyy

Katosiko potilas seurannasta?

(--) Parametri jätettiin pois aineistoa kerätessä

LÄHTEET

1. Suomen syöpärekisteri. Suomen Syöpärekisteri Web site.
<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>. Accessed 13.04., 2018.
2. Sun M, Thuret R, Abdollah F, et al. Age adjusted incidence, mortality and survival rates of stage specific renal cell carcinoma in North America: A trend analysis. *European Urology*. 2010;59(1):135-141. <http://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0302283810009942>. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.029.
3. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *European Urology*. 2014;67(3):519-530. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0302283814010100>. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.002.
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in europe. *BJU International*. 2008;101(8):949-958.
<http://www.ingentaconnect.com/content/bsc/bju/2008/00000101/00000008/art00006>. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07451.x.
5. Chow W, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*. 2010;7(5):245-257. <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2010.46>.
doi: 10.1038/nrurol.2010.46.
6. EAU guidelines on renal cell carcinoma 2018. The European Association of Urology (EAU) Web site. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Updated 2018.
Accessed 5.5., 2018.

7. James J. Hsieh, Mark P. Purdue, Sabina Signoretti, et al. Renal cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17009. doi:10.1038/nrdp.2017.9
8. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *British journal of cancer*. 2001;85(7):984-990. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>. doi: 10.1038/sj.bjc.6692040.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3(suppl 3):iii49-iii56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210086>. doi: 10.1093/annonc/mdu259.
10. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 12.5., 2018.
11. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs* . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004.
12. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *Journal of Urology, The*. 2010;183(4):1309-1316. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022534709031991>. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.035.

13. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1968-1976. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821879>. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2003.
14. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital Organs—Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *European Urology*. 2016;70(1):93-105. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0302283816002062>. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
15. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The international society of urological pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013;37(10):1490-1504. <http://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:repository.ubn.ru.nl:2066%2F126097>. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb.
16. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2002;7(4):135-140. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143901001855>. doi: 10.1016/S1078-1439(01)00185-5.

17. Patard J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European Urology*. 2003;44(2):226-232.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283803002161>. doi:
10.1016/S0302-2838(03)00216-1.
18. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: Implications for prognosis. *The Journal of Urology*. 2003;170(5):1742-1746. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705629242>. doi:
10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a.
19. Sunela KL, Kataja MJ, Lehtinen ET, et al. Prognostic factors and long-term survival in renal cell cancer patients. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2009;43(6):454-460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968581>. doi:
10.3109/00365590903286697.
20. Shephard E, Neal R, Rose P, Walter F, Hamilton WT. Clinical features of kidney cancer in primary care: A case-control study using primary care records. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2013;63(609):e250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540481>.
21. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: Are further improvements needed? *European Urology*. 2010;58(4):588-595.
<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0302283810006597>. doi:
10.1016/j.eururo.2010.07.006.

22. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: Results of a long-term, whole population study. *Journal of Urology, The*. 2012;187(1):48-53.
<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0022534711049706>. doi:
10.1016/j.juro.2011.09.025.
23. Tsui K, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrün A. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of Urology*. 2000;163(2):426-430.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705678925>. doi:
10.1016/S0022-5347(05)67892-5.
24. Patard J, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU international*. 2002;90(4):358.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>.
25. Patard J, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*. 2004;172(3):858-862.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705615078>. doi:
10.1097/01.ju.0000135837.64840.55.
26. Ko JJ, MD, Xie W, MS, Kroeger N, MD, et al. The international metastatic renal cell carcinoma database consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: A population-based study. *Lancet Oncology, The*. 2015;16(3):293-300.
<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1470204514712227>. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71222-7.

27. Daniel Y.C. Heng, Wanling Xie, Meredith 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5794-5799.
<http://jco.ascopubs.org/content/27/34/5794.abstract>. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
28. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: Results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005;66:1186-1191.
doi:10.1016/j.urology.2005.07.009.
29. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: Progression patterns of early stage kidney cancer. *European Urology*. 2011;60(1):39-44.
<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0302283811002831>. doi:
10.1016/j.eururo.2011.03.030.
30. Kenan E. Celtik, Paras H. Shah, Vinay R. Patel, et al. Active surveillance for incidental renal mass in the octogenarian. *World Journal of Urology*. 2017;Volume 35(7):1089–1094.
doi: DOI 10.1007/s00345-016-1961-9.
31. Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, David Cella, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:722-31.
doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
32. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):115-124.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/356/2/115>. doi: 10.1056/NEJMoa065044.

33. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):125-134.

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/356/2/125>. doi: 10.1056/NEJMoa060655.

34. Escudier, Bernard, Dr, Prof, Pluzanska A, Prof, Koralewski P, MD, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet, The*. 2007;370(9605):2103-2111.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0140673607619047>. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7.

35. Malaeb BS, Martin DJ, Littooy FN, et al. The utility of screening renal ultrasonography: Identifying renal cell carcinoma in an elderly asymptomatic population. *BJU International*. 2005;95(7):977-981.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-410X.2005.05451.x>. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05451.x.