



Renalcellecarcinomer – kirurgisk behandling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

25. januar 2021

Administrativ godkendelse

14. juni 2021 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. januar 2023

INDEKSERING

DaRenCa, Renalcellecarcinom, Kirurgisk
behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Udredning	2
Kirurgi ved lokaliseret tumor	2
Ablativ behandling	2
Aktiv overvågning	2
Kirurgi ved lokalavanceret RCC.....	3
Lymfeknudedissektion og fjernmetastaser.....	3
Kirurgi ved metastatisk sygdom.....	3
Tromboseprofylakse ved operationer for RCC	4
Opfølgning efter kirurgisk behandling af RCC	4
2. Introduktion	5
3. Grundlag	8
Udredning	8
Kirurgi ved lokaliseret tumor	10
Ablativ behandling	11
Aktiv overvågning	13
Kirurgi ved lokalavanceret RCC.....	14
Lymfeknudedissektion og fjernmetastaser.....	16
Kirurgi ved metastatisk sygdom.....	19
Tromboseprofylakse ved operationer for RCC	21
Opfølgning efter kirurgisk behandling af RCC	22
4. Referencer	24
5. Metode	28
6. Monitoreringsplan.....	29
7. Bilag	30
8. Om denne kliniske retningslinje.....	36

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning

1. Sygdommen stadieinddeles billeddiagnostisk med flerfaset CT-skanning af thorax og abdomen i henhold til (billeddiagnostisk retningslinje) (A)
2. Hvis biopsi skønnes relevant, anbefales grovnålsbiopsi med 18 G kanyler (B)
3. Hos patienter med primær metastatisk sygdom, som er uegnede til kirurgi, men kandidater til medicinsk behandling, anbefales biopsi af tumor samt evt. metastase (B)
4. Patienter under udredning skal have taget følgende blodprøver, hvoraf resultaterne skal indrapporteres til DaRenCaData: hæmoglobin, neutrofile granulocytter, C-reaktivt protein, ioniseret calcium, lactatdehydrogenase og natrium (D)
5. Alle patienter med nyrecancer skal drøftes på multidisciplinær team (MDT) konference (D)

Kirurgi ved lokaliseret tumor

6. Lokaliseret renalcellekarcinom (RCC) skal fjernes kirurgisk, når det er muligt og klinisk relevant (A)
7. Partiel nefrektomi foretrækkes, når det er teknisk muligt, ellers foretages nefrektomi (A)

Ablativ behandling

8. Ablationsbehandling kan tilbydes selekterede patienter med cT1A tumorer, når partiel nefrektomi er uhensigtsmæssig (B)

Aktiv overvågning

9. Aktiv overvågning kan tilbydes patienter med små solide tumorer (≤ 3 cm), høj alder, dårlig almen tilstand og/eller betydende co-morbiditet, såfremt behandling kan blive relevant (B)

10. Patienter i aktiv overvågning anbefales CT-scanning af thorax og abdomen hver 6. måned de første 2 år og derefter årligt (D)

Kirurgi ved lokalavanceret RCC

11. Ved lokalavanceret RCC foretages laparoskopisk nefrektomi, når det er teknisk muligt (A)
12. Tumortromber i vena renalis og vener centralt herfor fjernes sammen med primærtumor, når det er teknisk muligt (B)
13. Embolisering anbefales kun som palliation hos patienter med klinisk betydende blødning, som er uegnede til kirurgi (B)

Lymfeknudedissektion og fjernmetastaser

14. Lymfadenektomi anbefales ikke hos patienter med lavrisikotumorer (cT1-cT2, cN0, cM0) (A)
15. Lymfadenektomi anbefales ved mistanke om regionale lymfeknudemetastaser, enten radiologisk påvist (korteste akse > 10 mm) eller peroperativt fundne suspekter lymfeknuder, med henblik på staging og lokal kontrol (B)
16. Adrenalektomi foretages ved mistanke om metastase eller direkte indvækst (B)
17. Solitære fjernmetastaser/oligometastaser fjernes, og der tilstræbes radikalitet, når det er teknisk muligt (B)

Kirurgi ved metastatisk sygdom

18. Beslutning om cytoreduktiv nefrektomi (CN) bør tages på MDT konference (D)
19. Patienter, der er egnede til CN, bør så vidt muligt indgå i kliniske forsøg (D)
20. Ved synkron metastatisk sygdom og lav metastatisk tumorbyrde anbefales CN til patienter, der er teknisk operable og maksimalt har 3 risikofaktorer (International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)) (B)
21. Kirurgisk fjernelse af resttumor efter respons på onkologisk behandling, bør overvejes til patienter i god IMDC prognosegruppe (C)

Tromboseprofylakse ved operationer for RCC

22. Alle nyrekirurgiske patienter anbefales støttestrømper indtil mobilisering (B)
23. Patienter med tumortromber i større vener, der skal behandles kirurgisk i generel anæstesi, anbefales støttestrømper indtil mobilisering, samt antikoagulationsbehandling i mindst 28 dage i terapeutiske doser (B)
24. Patienter i høj risiko for dyb venetrombose (dvs. tidligere venøs tromboembolisme (VTE) eller 2 af følgende risiko faktorer; > 75 år, BMI > 35, førstegradsslægtning med VTE), der skal behandles kirurgisk i generel anæstesi, anbefales støttestrømper indtil mobilisering samt antikoagulationsbehandling i 28 dage i profylaktisk dosis (B)

Opfølgning efter kirurgisk behandling af RCC

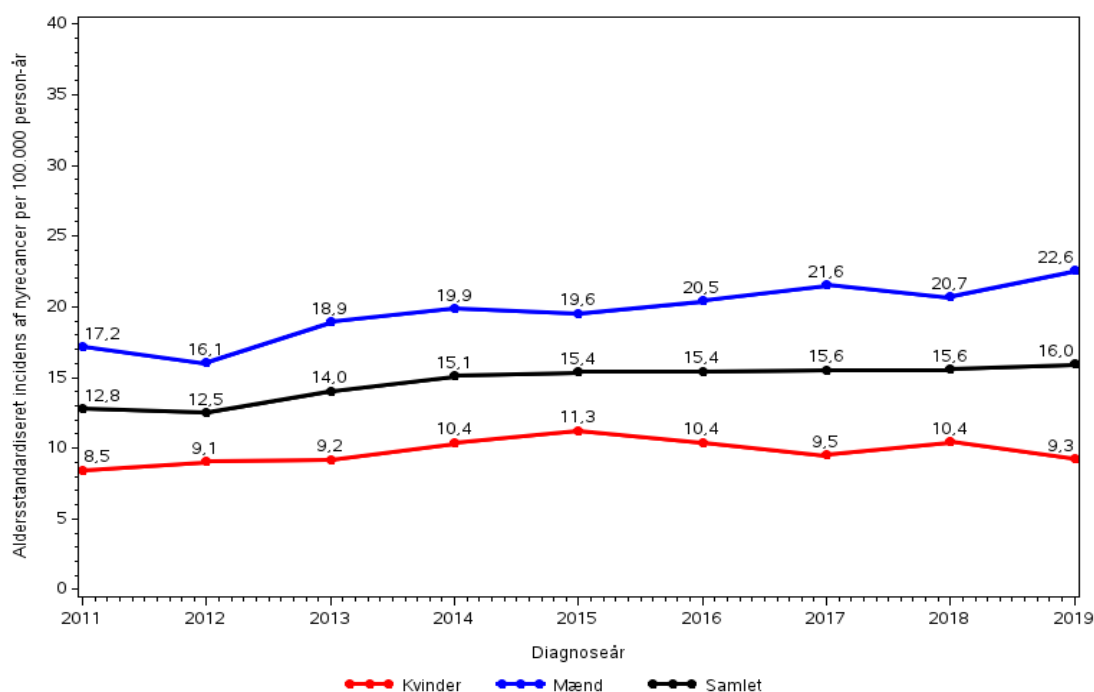
25. Efter nefrektomi, partiel nefrektomi eller ablation skal patienterne følges med flerfaset CT-scanning af thorax og abdomen, i henhold til DaRenCas opfølgningsprogram (Bilag 3) (D)
26. Efter nefrektomi, partiel nefrektomi eller ablation skal patienterne anbefales årlig kontrol af blodtryk hos egen læge (D)
27. Patienter, der er svækket af co-morbiditet eller alder, skal kun gennemgå opfølgning, hvis der er terapeutiske muligheder (D)

2. Introduktion

Epidemiologi

I Danmark konstateres der i dag knapt 1000 nye tilfælde af renalcellecancer (RCC) om året, hvilket udgør 2-3 % af alle kræfttilfælde (1, 2). Der ses en overvægt af mænd i forhold til kvinder (ratio 2:1), der får stillet diagnosen. Antallet af tilfælde er stigende, og den nyeste opgørelse fra DaRenCaData viser en stigning i incidensen fra 12,8 pr. 100.000 indbyggere i 2010-11 til 16,0 pr. 100.000 indbyggere i 2018-19 (1). Den nedenstående graf er baseret på tal fra DaRenCaData (1) og viser den alderstandardiserede incidensrate i Danmark per år fra 2011 til 2019 (alderstandardiseret til den danske befolkning i 2011). I perioden 2011 til 2019 ses en stigning fra 17,2 til 22,6 blandt mænd, mens ændringen for kvinder er fra 8,5 til 9,3. Størstedelen af patienterne er mellem 60 og 70 år, og 48,6% opdages tilfældigt, ofte på grund af billeddiagnostik i forbindelse med anden udredning (1). Overlevelsen er betydeligt forbedret hen over de sidste 15 år med en observeret 1 års overlevelse på 89% og en observeret 5 års overlevelse på 64% (samlet for begge køn) (1).

Alderstandardiseret incidensrate af nyrecancer, 2011-2019.
Standardiseringsår: 2011.



Ætiologi

Ætiologien til RCC er ikke endeligt afklaret, men rygning og fedme bliver regnet for at være etablerede risikofaktorer (3-9). Det skønnes at rygning kan forklare 20% til 30% af RCC hos mænd og mellem 10% og 20% hos kvinder (6). Ligeledes skønnes overvægt at kunne forklare 40% af RCC tilfældene i USA og 30% af tilfældene i Europa (10). Derudover tyder det på at hypertension, visse arbejdsmiljømæssige forhold og fysisk inaktivitet også kan være forbundet med RCC (8, 11). Yderligere ses der en øget forekomst hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (12).

I ældre litteratur anføres det, at har man en førstegradsslæggtning med RCC, er risikoen for selv at få RCC 2-3 gange øget (13). I et nyere studie fandt man, at ca. 5% af patienterne med RCC havde en disponerende genvariant (14). En del af disse havde et arveligt syndrom, der disponerede til nyrecancer. En nylig oversigtsartikel beskriver de morfologiske karakteristika ved arvelige typer af RCC (15).

Kliniske symptomer

Nyrecancer opdages i stigende grad tilfældigt i forbindelse med anden billeddiagnostisk udredning, da sygdommen oftest er asymptomatisk i de tidlige stadier (16). Hæmaturi ses i cirka 30% af tilfældene og er det hyppigste symptom efterfulgt af flanksmerter. Den tidligere beskrevne klassiske triade, bestående af hæmaturi, palpabel udfyldning og flanksmerter, er i dag sjælden og er ofte forbundet med fremskreden sygdom. De senere stadier er karakteriseret ved uspecifikke symptomer så som træthed, vægttab, påvirket almen tilstand, samt symptomer udløst af metastaser (oftest knogle-, hjerne- og/eller lungemetastaser) (16-18). På grund af nyrens endokrine funktion, kan der ved nyrecancer ses en øget produktion af blandt andet en række hormoner, der kan medføre en række paraneoplastiske symptomer. Symptomerne inkluderer blandt andet hypertension, polycytæmi, anæmi, abnorm leverfunktion og neuro- eller myopati (19) og er oftest reversible efter nefrektomi (17, 19-21).

Metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet (synkrone metastaser) er til stede hos ca. 15% af patienterne og 30-50% af de patienter, der initialt er intenderet kurativt kirurgisk behandlet, udvikler sidenhen metastaser (metakrone metastaser) (17). Efter faldende hyppighed ses metastaser i lunger, knogler, lymfeknuder, lever, binyrer, centralnervesystemet, retroperitoneum, pleura, kontralaterale nyre og mediastinum (19).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Ved mistanke om nyrecancer, henvises patienterne til en urologisk afdeling, der herefter står for den endelige udredning. Bekræftes mistanken om nyrekræft, drøftes patienten på multidisciplinærkonference (se anbefaling 5), hvorefter der lægges en behandlingsplan. Den eneste nuværende kurative behandling er kirurgi. Ved ikke-metastatisk sygdom vil det opfølgende forløb efter kirurgi eller ablation samt en eventuel aktiv overvågning varetages af en urologisk afdeling. Formålet med denne retningslinje er at give et overblik over de opgaver, der varetages af urologisk afdeling, ensrette den kirurgiske behandling og opretholde den høje kvalitet på baggrund af den nuværende viden.

Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler udredning, kirurgisk behandling og opfølgning af patienter henvist til en urologisk afdeling ved mistanke om nyrecancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Derfor henvender retningslinjen sig primært til urologer samt personale ved urologiske afdelinger, der er ansvarlige for udredning, kirurgisk behandling samt patientforløb.

3. Grundlag

Udredning

1. Sygdommen stadieinddeles billeddiagnostisk med flerfaset CT-skanning af thorax og abdomen i henhold til (billeddiagnostisk retningslinje) (A)
2. Hvis biopsi skønnes relevant, anbefales grovnålsbiopsi med 18 G kanyler (B)
3. Hos patienter med primær metastatisk sygdom, som er uegnede til kirurgi, men kandidater til medicinsk behandling, anbefales biopsi af tumor samt evt. metastase (B)
4. Patienter under udredning skal have taget følgende blodprøver hvoraf resultaterne skal indrapporteres til DaRenCaData: Hæmoglobin, neutrofile granulocytter, C-reaktivt protein, ioniseret calcium, lactatdehydrogenase og natrium (D)
5. Alle patienter med RCC skal drøftes på multidisciplinær team (MDT) konference (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 1-3 er i overensstemmelse med European Association of Urology (EAU) (22), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (23) og European Society for Medical Oncology (ESMO) (24), hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang. Anbefaling 2 bygger på en metaanalyse, der er foretaget over kohortestudier (25). Biokemisk udredning er også i overensstemmelse med de internationale anbefalinger, mens registrering og anbefaling 5 bygger på ekspertkonsensus her i Danmark.

Ved mistanke om RCC er det essentielt med hurtig og grundig udredning af patienten. Dette gøres både billeddiagnostisk (se retningslinje herom) og biokemisk, samtidig med der tages en biopsi, hvis det skønnes relevant.

En metaanalyse fra 2016 har sammenlignet den diagnostiske sensitivitet og specificitet ved fin- og grovnålsbiopsi (18 G nål eller større) af nyretumorer uanset størrelse (25)[2a]. De gennemgik 57 prospektive og retrospektive kohortestudier og fandt at bioptering generelt kunne identificere malignitet med en median præcision på 92%. De fandt 17 brugbare studier, der anvendte grovnålsbiopsier, og ved brug af en bivariat analyse, fandt man en sensitivitet på 99,1% (95% CI, 96,4-99,8) og en specificitet på 99,7% (95% CI, 93,7-100). Ligeledes fandt man 18 brugbare studier, der anvendte finålsbiopsier og beregnede en sensitivitet på 93,2% (95% CI; 83-97,5) og en specificitet på 89,8 (95% CI; 78,6-95,4). Derudover fandt man en overensstemmelse på 90,3% mellem diagnosen stillet ud fra biopsien og diagnosen stillet ud fra operationspræparatet.

Den mediane komplikationsrate 8,1%, hvoraf i alt 3 patienter udviklede transfusionskrævende blødning. De peger dog på, at der generelt er store forskelle i, hvad der rapporteres og hvordan, hvorfor evidensgrundlaget kun kan beskrives som moderat. Samlet set peger analysen på bedst specificitet og sensitivitet, ved brug af grovnålsbiopsier.

Patientværdier og -præferencer

Alle nydiagnosticerede nyrecancerpatienter fremlægges på MDT konference, hvor formålet netop er at inddrage patientværdier og -præferencer, når der lægges en kirurgisk og/eller medicinsk behandlingsplan på tværs af de involverede specialer. Det er vores erfaring, at dette er til gavn for patienten, idet det vil højne kvaliteten af behandling og patientforløbet.

Derudover er korrekt rapportering og registrering til DaRenCaData en stor fordel for patienterne, da denne registrering giver et unikt overblik over for eksempel den årlige incidens, fordeling af tumortyper, tumorstadier og patientoverlevelse.

Rationale

Med udgangspunkt i de ovenfor nævnte studie samt internationale retningslinjer, anbefales det at tage grovnålsbiopsier (18 G nål) fra små solide tumorer i nyren, hvis det vurderes at patienten skal behandles. Synkrone metastaser kan eventuelt biopteres, med henblik på korrekt stadieinddeling samt udelukkelse af andre kræftformer ved fjernmetastaser. Den histologiske diagnose anvendes sammen med det kliniske billede (blodprøver og almentilstand) til at udarbejde den bedst egnede behandlingsplan for den enkelte patient på en MDT konference. Den histologiske subtype har ligeledes stor betydning for patientens prognose samt valg af medicinsk behandling. Der henvises til den onkologiske retningslinje for gennemgang af dette.

I Danmark er vi kendt for vores gennemførte registrering og nationale registre, som blandt andet Det Centrale Personregister, Landspatientregistret, Landsregister for patologi og Cancerregistret. Disse registre giver os en unik mulighed for at forske i, hvordan specifikke sygdomme udvikler sig over tid i befolkningen eller blandt bestemte grupper af befolkningen så som unge og ældre samt identificere faktorer, der kan være associeret med sygdommen. For at opretholde den høje standard ved registerforskning i Danmark, skal data relateret til nyrecancerpatienter indberettes til de nationale registre og indberettes til www.uofdatase.dk mhp. indgang i DaRenCaData. Endeligt er det besluttet, at man i Danmark diskuterer alle nyrecancerpatienter på en MDT konference, hvor urologer, onkologer, billeddiagnostikere og patologer sammen lægger den mest optimale behandlingsplan for den enkelte patient, på baggrund af det kliniske billede og patientpræferencer.

Bemærkninger og overvejelser

I tilfælde af inkonklusiv biopsi, skal der lægges en plan for rebiopsi, opfølgning eller behandling på MDT. De Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) har udarbejdet en national vejledning med anbefalinger til ensretning af MDT-konferencer på danske hospitaler (26).

Kirurgi ved lokaliseret tumor

6. **Lokaliseret RCC skal fjernes kirurgisk, når det er muligt og klinisk relevant (A)**
7. **Partiel nefrektomi foretrækkes, når det er teknisk muligt, ellers foretages nefrektomi (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 6 og 7 er i overensstemmelse med EAU og NCCN, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (22, 23). Anbefalingerne bygger hovedsageligt på metanalyser baseret på tilgængelige randomiserede studier og kohorte studier på området.

Den eneste nuværende kurative behandling af nyrecancer er kirurgi, idet strålebehandling og/eller systemisk onkologisk behandling på nuværende tidspunkt kun er livsforlængende (22, 27).

Et cochrane review fra 2017 sammenligner fordele ved partiel nefrektomi og nefrektomi hos patienter med solitære lokaliserede tumorer (28)[1a]. Man fandt kun et enkelt randomiseret multicenter studie (29)[1b], anvendt til 3 publikationer, med 541 inkluderede patienter, der blev randomiseret 1:1 til enten partiel nefrektomi eller nefrektomi ved solitære tumorer <5 cm. Den gennemsnitlige opfølgningsperiode var 9,3 år. Tid til død uanset årsag var kortere ved partiel nefrektomi (HR 1,5, 95% CI; 1,03-2,18). Der var dog ingen signifikante forskelle i tid til progression, cancerspecifik overlevelse eller alvorlige operationsrelaterede komplikationer. De påpeger, at beregningerne bygger på et spinkelt evidensgrundlag med flere begrænsninger, hvorfor det må antages, at der ikke er signifikante forskelle mellem de to metoder. Partiel nefrektomi anbefales derfor til solitære lokaliserede tumorer, når det er muligt, da metoden bevarer mere rask nyrevæv.

Der findes derudover retrospektive studier der sammenligner partiel nefrektomi og nefrektomi ved lokaliserede tumorer < 7 cm, blandt andet to systematiske reviews fra 2012 (30, 31)[1a]. Her fandt man, ved gennemgang af 34 studier, ikke signifikante forskelle i den cancerspecifikke overlevelse for tumorer mellem 4 og 7 cm ved partiel nefrektomi eller nefrektomi. For tumorer <4 cm fandt man dog en sammenhæng mellem partiel nefrektomi og forbedret overlevelse (30). I det andet review fokuseres der i gennemgangen på det perioperative forløb samt livskvaliteten efter operation (31). Her fandt man, at partiel nefrektomi resulterer i signifikant bedre bevaret nyrefunktion og livskvalitet sammenlignet med total nefrektomi. Er partiel nefrektomi ikke en mulighed, er laparoskopisk nefrektomi at foretrække i forhold til patienternes livskvalitet efter operation. For begge systematiske reviews var de inkluderede studier heterogene med forholdsvis stor forskel i angivelser af data, hvorfor det ikke var muligt at foretage en metaanalyse.

Partiel nefrektomi kan udføres åbent, laparoskopisk eller robotassisteret. Robotassisteret partiel nefrektomi er i et systematisk review med metaanalyse blevet sammenlignet med åben kirurgi i forhold til komplikationer i forbindelse med operation (32)[1a]. I alt blev 19 kohortestudier inkluderet. Analysen viste signifikant færre postoperative komplikationer ved robotoperation ($p=0,0002$). Desuden fandt de signifikant kortere

indlæggelsestid, lavere blodtab og dermed lavere behov for blodtransfusion. Operationstid og iskæmitid var dog signifikant længere ved robotassisteret operation i forhold til åben operation. Når det kom til positive resektionsrande og eGFR, fandt man ingen forskelle.

Et systematisk review med metaanalyse har ligeledes sammenlignet robotassisteret og laparoskopisk partiel nefrektomi (33)[2a]. Her inkluderede man 23 kohortestudier og fandt ingen forskelle i komplikationer, blodtab, positive resektionsrande eller operationstid. Dog fandt man signifikante forskelle til fordel for robotkirurgi blandt andet i forhold til, hvor mange operationer der måtte konverteres til åbne operationer ($p=0,0006$), og kortere iskæmitid ($p=0,005$), hvilket kun er relevant, hvis iskæmitiden er længere end 30 min.

Patientværdier og –præferencer

Det er vores erfaring af patienterne er indforstået med kirurgiske behandling, når det er muligt. Nyrebevarende kirurgi er en stor fordel for selekterede patienter, da risikoen for nyrepåvirkning efter operationen mindskes, uden cancerkontrollen afficeres.

Rationale

Den eneste nuværende kurative behandling af nyrecancer er kirurgi, hvorfor kirurgisk behandling anbefales, når det er muligt. På baggrund af de gennemgåede studier konkluderes det, at nyrebevarende kirurgi er lige så godt som nefrektomi, når det kommer til den cancer-specifikke overlevelse for tumorer <7 cm. Derfor anbefales det at anvende nyrebevarende kirurgi, som også har vist sig at nedsætte risikoen for kardiovaskulære sygdomme (34, 35). Robotassisteret og laparoskopisk kirurgi er minimalt invasive teknikker, hvorfor de er forbundet med mindre ubehag og færre komplikationer for patienterne. Disse teknikker anbefales derfor, når det er muligt.

Bemærkninger og overvejelser

Nyrebevarende kirurgi kan også foretages på tumorer større end 7 cm, hvis det er teknisk muligt. Absolut indikation er en anatomisk eller funktionelt ennyrede eller bilateral RCC. Absolutte indikationer er også tumorer i den bedst fungerende nyre samt arvelige former for RCC med en høj risiko for at udvikle tumorer i den modsatte nyre.

Ablativ behandling

8. Ablationsbehandling kan tilbydes selekterede patienter med cT1A tumorer, når partiel nefrektomi er uhensigtsmæssig (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er i overensstemmelse med EAU, NCCN og ESMO, hvorfor der henvises hertil for grundig litteraturgennemgang (22-24). Anbefalingen bygger på nyere metaanalyser, der inkluderer de kohortestudier der findes på området.

Patienter, der skønnes ikke at kunne tåle et større kirurgisk indgreb, vil kunne behandles med ablation. En metaanalyse sammenligner ablation med partiel nefrektomi for T1 tumorer (36)[2a]. Analysen bygger på 15 kohortestudier med cryo- og radiofrekvensablation, med risici for forskellige typer af bias. Analysen viser at enhver dødelighed inklusiv den cancerspecifikke dødelighed var signifikant højere for patienter, der fik ablationbehandling, sammenlignet med dem, der fik foretaget partiel nefrektomi ($p < 0,05$ for begge). Derudover fandt de signifikant flere komplikationer ved partiel nefrektomi og en større fald i GFR ($p < 0,05$). De fandt ikke signifikante forskelle i raten af lokalrecidiv og metastasering.

Et systematisk review og metaanalyse fra 2018 sammenligner robotassisteret partiel nefrektomi med ablation af cT1A og cT1B RCC (37)[2a]. Analysen inkluderede 7 retrospektive kohorte studier, hvoraf 4 studier anvendte cryoablation, mens 3 studier anvendte radiofrekvensablation. Patienter, der fik foretaget ablation, havde en signifikant øget risiko for lokalrecidiv (risiko-ratio 9,89; CI 4,24-23,04; $p < 0,001$) og for at udvikle fjernmetastaser (risiko-ratio 6,42; CI 1,70-24,33; $p = 0,006$). Til gengæld var ablation signifikant associeret med lavere fald i den beregnede glomerulære filtrationsrate ($p = 0,04$) samt et signifikant lavere beregnet blodtab ($p < 0,001$). Generelt fandt man ikke signifikante forskelle i komplikationsraterne, men der var dog en tendens til færre komplikationer ved ablation.

I et systematisk review med metaanalyse fra 2014, er laparoskopisk cryoablation alene blevet sammenlignet med laparoskopisk partiel nefrektomi (38)[2a]. Her fandt man på baggrund af 7 studier ligeledes større sandsynlighed for lokalrecidiv og metastasering efter cryoablation, men man fandt samtidig signifikant lavere komplikationsrater ved cryoablation sammenlignet med partiel nefrektomi. Forskellene mellem de to metaanalyser skyldes sandsynligvis, at der i denne analyse kun er inkluderet studier med robotassisteret partiel nefrektomi, hvorimod Rivero et al. inkluderede alle former for partiel nefrektomi.

Resultaterne af det eneste danske studie med langtidsdata på op til 10 år efter cryoablation viste at 3% af kohorten udviklede lokalrecidiv og at 3% udviklede metastatisk sygdom (39)[2b]. Hovedparten af patienterne med lokalt behandlingssvigt kunne genbehandles med fornyet ablation eller partiel nefrektomi. Den 5 års sygdomsspecifikke overlevelse var 79% og den generelle 10-års overlevelse var 61%. I opfølgningsperioden døde i alt 3% af kohorten af nyrecancer mens 26% døde af anden årsag.

Patientværdier og –præferencer

Det er ikke undersøgt i danske patientpopulationer, hvad patienterne foretrækker. Det er dog vores erfaring at patienter, der ikke vurderes at kunne gennemgå en partiel nefrektomi, gerne vil tage imod tilbud om ablation.

Rationale

På baggrund af de 3 metaanalyser beskrevet ovenfor, vurderer vi at ablation er en mere skånsom metode end partiel nefrektomi, i det nyrens funktion bevares bedre og der ses et mindre blodtab. Dette gør, at ablation er en behandling man kan tilbyde ældre og svagere patienter, hvor operation ikke er en mulighed. Operation vil altid være at foretrække, da metaanalyserne ligeledes tyder på, at recidiv, metastasering og overlevelse er bedre end efter ablation.

Bemærkninger og overvejelser

Ablation kan anvendes åbent, perkutant eller laparoskopisk assisteret. Cryobehandling anvendes i stigende grad i Danmark, men også radiofrekvens-ablation og microbølger anvendes. Man mangler prospektive randomiserede studier på området.

Aktiv overvågning

9. **Aktiv overvågning kan tilbydes patienter med små solide tumorer (≤ 3 cm), høj alder, dårlig almentilstand og/eller betydende co-morbiditet, såfremt behandling kan blive relevant (B)**
10. **Patienter i aktiv overvågning anbefales CT-scanning af thorax og abdomen hver 6. måned de første 2 år og derefter årligt (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er i overensstemmelse med anbefalingen fra EAU og NCCN, hvortil der henvises for komplet litteraturgennemgang (22, 23). Anbefalingen bygger hovedsageligt på to større systematiske reviews, baseret på retrospektive kohortestudier, samt to prospektive kohorte studier, der undersøger vækstraten af små tumorer.

Et systematisk review har undersøgt, hvor mange af de patienter, der indgår i aktiv overvågning, udvikler metastatisk sygdom (40)[2a]. I alt blev 18 retrospektive kohortestudier med i alt 880 patienter og 936 tumorer inkluderet. Kun 18 patienter progredierede til metastatisk sygdom efter gennemsnitlig 40,2 måneder. Seks af studierne (i alt 259 patienter og 284 tumorer) kunne bruges til en samlet dataanalyse på trods af få patienter i de enkelte studier. I alt var 85,4 % af tumorerne solide, mens de resterende 14,6% var cystiske. Hos 8,1% fandt man multifokal sygdom. På diagnosetidspunktet var gennemsnittet af den maksimale tumor diameter 2,3 cm med et gennemsnitligt tumorvolumen på 15,1 cm³ og ved den afsluttende observation var de henholdsvis 3,0 og 29,5 cm³. Den gennemsnitlige observationsperiode var 33,5 måneder. Blandt de patienter, hvor patologiske data var tilgængelige, fandt man, at 88% af tumorerne var maligne, heraf 80,5 % tumorer med lav malignitetsgrad. I løbet af observationsperioden overgik 45,4% til behandling oftest efter eget ønske (57,2%), forbedret almen tilstand (7,1%) eller tumor vækst (35,7%).

Sammenlignet med de patienter, der ikke progredierede, fandt man, at de progredierende patienter var ældre og havde en større tumor.

Tendensen er sidenhen understøttet i flere publikationer og to nyere kohortestudier, der har undersøgt tumorkinetikken (41, 42)[2b]. Park et al. har prospektivt fulgt 37 nyretumorer vurderet til maksimalt at være 3 cm på en CT- og MR-scanning. Patienterne blev undersøgt billeddiagnostisk hver 6. måned med henblik på at vurdere tumorvækst og progression til metastatisk sygdom. Ved klinisk progression, høj vækstrate ($>0,5$ cm/år) eller tumorstørrelse på >4 cm, blev patienterne henvist til behandling. I løbet af en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 27,3 måneder havde 6 patienter høj vækstrate, hvoraf 3 patienter ønskede behandling. Ingen patienter udviklede metastatisk sygdom og den gennemsnitlige vækst var på 0,2 cm/år (gående fra 0 – 1,9 cm/år). I et større studie, er 318 patienter blevet fulgt prospektivt i en gennemsnitlig periode på 1,83 år

(42)[2b]. Alle patienter indgik i aktiv overvågning med en tumor på maksimalt 4 cm. Her fandt man en gennemsnitlig vækstrate på 0,09 +/- 1,51 cm/år, og ingen patienter udviste klinisk progression i opfølgningsperioden.

Et systematisk review fra 2017 har ligeledes set på, hvor godt aktiv overvågning er til ældre patienter på >70 år med tumorer på < 4 cm (43)[2a]. I alt blev 17 studier inkluderet med i alt 36.495 patienter. Andelen af patienter, der endte med at overgå til behandling, varierede fra 4–26% i opfølgningsperioder på 24–91,5 måneder. Den generelle mortalitet varierede mellem 15-51 % i opfølgningsperioden og den cancerspecifikke mortalitet var relativt lav.

Patientværdier og –præferencer

Der kan forekomme patienter, der er utrygge ved at indgå i aktiv overvågning, samt patienter, der foretrækker dette på trods af billeddiagnostisk progression af tumor. Dette er dog ikke videnskabeligt undersøgt blandt danske patienter, og det er op til den enkelte behandler at gennemgå fordele og ulemper, hvorefter forløbet planlægges i fællesskab.

Rationale

Baseret på den ovenstående litteratur er aktiv overvågning et godt valg hos ældre patienter med små solide tumorer (≤ 3 cm) eller mennesker med dårlig almentilstand og/eller konkurrerende sygdomme. Vækstraten af små tumorer er som regel relativ lille, metastatisk sygdom ses oftest sent i forløbet, og den cancerspecifikke mortalitet er lav. Det anbefales derfor at følge denne patientgruppe med aktiv overvågning i stedet for at vælge initial kirurgisk behandling, hvilket kan være en stor belastning og forbundet med risiko for unødige komplikationer. Findes der betydelig tilvækst, kan indikation for behandling eventuel revurderes. Det anbefales ligeledes at følge patienterne med CT-scanning af thorax og abdomen hver 6. måned de første 2 år og derefter årligt med henblik på tidligst muligt at diagnosticere progression, og, så længe almentilstanden tillader skift til aktiv behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Kirurgi ved lokalavanceret RCC

11. Ved lokalavanceret RCC foretages laparoskopisk nefrektomi, når det er teknisk muligt (A)
12. Tumortromber i vena renalis og vener centralt derfra fjernes sammen med primærtumor, når det er teknisk muligt (B)
13. Embolisering anbefales kun som palliation hos patienter med klinisk betydende blødning, som er uegnede til kirurgi (B)

Litteratur og evidensgennemgang

De ovenstående anbefalinger er i overensstemmelse med EAU, NCCN og ESMO, hvorfor der henvises hertil for komplet litteratur gennemgang (22-24). Anbefaling 12 og 13 bygger primært på kohortestudier, hvoraf udvalgte er gennemgået nedenfor.

Kirurgi er den eneste mulighed for kurativ behandling af lokaliseret og lokalavanceret RCC, idet den samlede overlevelse og sygdomsfri overlevelse hermed stiger markant (22-24), hvorfor det bør tilbydes, hvis patienten vurderes egnet.

Er der tegn på venøs tumorindvækst, bør venetromben fjernes, hvis det er teknisk muligt, da det er en negativ prognostisk faktor. Dette er vist i et kohortestudie fra et center, hvor 134 patienter med RCC og tumortrombe i vena cava inferior blev opereret og fulgt (44)[2b]. Den mediane opfølgningsperiode var på 16,4 måneder (0 – 178,9 måneder). Af de 134 patienter blev 111 nefrektomeret og fik fjernet tumortromben. Af disse 111 opererede patienter havde 30 fjernmetastaser, og 23 fik foretaget embolisering, da de var uegnede til kirurgisk behandling eller ville ikke opereres. De opererede patienter, inklusiv dem med metastaser, havde en længere median overlevelse på 19,8 måneder. Patienter med metastaserende sygdom, som blev opereret og fik immunbehandling, havde en bedre overlevelse end dem, der ikke fik behandling, med en median overlevelse på 13,5 måneder (2,5 – 149,7 måneder) versus 5,1 (0,6 – 24 måneder). Dette studie viser, at nefrektomi med fjernelse af tumortrombe, giver en længere overlevelse hos udvalgte patienter.

Præoperativ embolisering synes ikke at forbedrer prognosen. I et retrospektivt kohortestudie, viste sammenligning af præoperativ embolisering af 227 patienter med 607, der ikke blev emboliseret, ingen fordele i forhold til den cancer specifikke overlevelse eller den samlede overlevelse (45)[2b]. Men behovet for transfusioner var mindre. Post-emboliseringssyndrom såsom lændesmerter, feber, kvalme, hypertension og hæmaturi sås hos 89% af patienterne. Resultaterne understøttes af et lignende retrospektivt kohortestudie med gennemgang af i alt 225 patienter, hvoraf 135 var emboliseret præoperativt, hvor man ligeledes ikke fandt en gevinst (46)[2b].

Hos patienter med blødning kan embolisering måske have en palliativ værdi. Et retrospektivt kohortestudie har belyst den palliative effekt ved embolisering hos 19 patienter, der alle havde inoperable RCC (47)[2b]. I alt havde 13 patienter hæmaturi, hvoraf 7 var transfusionskrævende. Yderligere klagede 9 patienter over flanksmerter. Hos de patienter, der var afhængige af blodtransfusioner, observerede man en stabilisering af patienternes hæmoglobin niveau, og 8 ud af 9 patienter med flanksmerter oplevede bedring.

Patientværdier og –præferencer

Det er vores erfaring at patienter foretrækker kirurgisk behandling, når det er muligt, da dette forbedrer deres prognose og overlevelse. Fordele og ulemper gennemgås med den enkelte patient og pårørende under hensyn til patientværdier og -præferencer i den endelige behandlingsplan.

Rationale

Da kirurgi på nuværende tidspunkt er den behandling, der resulterer i længst overlevelse, anbefaler DaRenCa dette, når det er muligt. Venøs tumorindvækst er en negativ prognostisk faktor, og en tumortrombe bør fjernes, når det er teknisk muligt. Da der er få patienter med dette, opereres disse patienter på 2 afdelinger i Danmark.

Bemærkninger og overvejelser

Venøs tumorindvækst kan ses fra vena renalis og centralt hos 4-10% af patienterne. Den kan strække sig helt op i højre atrium og medføre lungeembolier. Antikoagulationsbehandling bør overvejes til disse patienter.

Lymfeknudedissektion og fjernmetastaser

- 14. Lymfadenektomi anbefales ikke hos patienter med lavrisikotumorer (cT1-cT2, cN0, cM0) (A)**
- 15. Lymfadenektomi anbefales ved mistanke om regionale lymfeknudemetastaser, enten radiologisk påvist (korteste akse > 10 mm) eller peroperativt fundne suspekte lymfeknuder, med henblik på staging og lokal kontrol (B)**
- 16. Adrenalektomi foretages ved mistanke om metastase eller direkte indvækst (B)**
- 17. Solitære fjernmetastaser/oligometastaser fjernes, og der tilstræbes radikalitet, når det er teknisk muligt (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er i overensstemmelse med EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (22). Anbefalingerne 14 og 15 bygger hovedsageligt på et større randomiseret fase 3 studie gennemført af European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), kohortestudier og et systematisk review. Anbefaling 16 og 17 bygger ligeledes hovedsageligt på kohortestudier, hvoraf enkelte er gennemgået her, samt et systematisk review.

Lymfadenektomi generelt i forbindelse med operation for nyrecancer er et kontroversielt og omdiskuteret emne. Dette skyldes blandt andet, at studierne på området hovedsageligt omhandler T1 og T2 tumorer, hvor risikoen for spredning generelt er lav. Derudover er omfanget af lymfadenektomi og udvidet lymfadenektomi ofte dårligt defineret, hvilket er en medvirkende årsag til manglende konsensus på området.

I et fase III studie blev 772 patienter randomiseret til at gennemgå nefrektomi med eller uden lymfadenektomi (48)[1b]. Alle patienter havde påvist RCC og N0M0. I alt blev 383 patienter randomiseret til nefrektomi og lymfadenektomi, mens 389 patienter kun fik foretaget nefrektomi. Man fandt metastaser hos 4% af de patienter, der fik fjernet lymfeknuder uden billeddiagnostisk indikation, men der var ingen forskelle i tid til progression, progressionsfri overlevelse eller samlet overlevelse. Derudover var der ingen forskelle i raten af operationsrelaterede komplikationer. Hovedparten af patienterne havde dog en pT2 tumor, hvor risiko for spredning til lymfesystemet generelt er lille, mens kun 25% af patienterne var diagnosticeret med en pT3 tumor, der er associeret med en større risiko for lymfatisk spredning.

I et retrospektivt kohortestudie blev 2722 patienter, der fik foretaget nefrektomi med eller uden lymfadenektomi, gennemgået (49)[2b]. Ingen patienter havde tegn på fjernmetastaser (M0). I begge grupper havde knap 50% en T1 tumor, ca. 20% havde T2, mens 30% havde T3 tumor. Her fik 1215 (45%) af patienterne fjernet lymfeknuder, hvoraf 237 (9%) havde cN1 og 171 (6%) havde pN1. Der blev gennemsnitlig fjernet 6 lymfeknuder. I løbet af en median opfølgningsperiode på 9,6 år, udviklede 787 patienter fjernmetastaser og 1397 døde. Man fandt ikke nogen sammenhæng mellem lymfadenektomi og cancerspecifik eller generel mortalitet. Risiko for fjernmetastaser var uændret for højrisikopatienter, og antal af lymfeknuder fjernet havde ligeledes ingen signifikant betydning. Der er heller ikke i dette studie lavet en subgruppeanalyse for patienter med T3 tumorer, og andelen af T3 tumorer er kun 30%.

Spredning til lymfeknuder er generet et dårligt prognostikum (50)[2b]. Fjernelse af enkelte isolerede metastasesuspekter lymfeknuder forlænger overlevelsen (51)[2b]. I dette mindre kohorte studie blev 138 RCC patienter inkluderet. Alle patienter fik foretaget partiel eller komplet nefrektomi med lymfadenektomi, og alle havde pN1M0 tumorer. Der blev fjernet 2-14 lymfeknuder, og medianen for positive lymfeknuder var 2, mens 57 (46%) kun havde en enkelt positiv lymfeknude. Den mediane opfølgningsperiode var 8,5 år og 108 patienter udviklede fjernmetastaser. Den 5-års metastasefri-, cancerspecifik- og samlet overlevelse var på henholdsvis 16%, 15% og 26%. Der var i alt 16 patienter der var metastasefri efter 5 år.

I et forsøg på at belyse betydningen af lymfadenektomi i forhold til den cancerspecifikke og generelle overlevelse efter nefrektomi, gennemgås 5532 patienter fra "Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) programmet retrospektivt (52)[2b]. Resultaterne var dog ikke konklusive.

Der er ikke konsensus med hensyn til hvor mange lymfeknuder, der skal fjernes og hvilke. Et systematisk review påpeger, at diskrepansen mellem de nuværende studier omkring fordelingen af lymfadenektomi skyldes den manglende konsensus om en generel anatomisk template for lymfadenektomien (53)[2a]. I alt er 25 studier inkluderet, hvoraf størstedelen var retrospektive. De fandt store forskelle i den anvendte template blandt studierne. Derudover blev indikationen for lymfadenektomien og omfanget af den sjældent beskrevet eller standardiseret i studiet.

Et prospektivt kohortestudie fulgte 2065 patienter, der fik foretaget partiel nefrektomi (54)[2b]. Patienter med radiologisk påvist eller peroperativt mistanke om indvækst i binyren eller metastase i binyre, fik ligeledes fjernet denne. Denne patientgruppe udgjorde 48 af de 2065 patienter (2,3%). Heraf havde 1 patient direkte indvækst, 2 havde metastaser, mens 3 havde anden form for binyreneoplasie. De resterende 42 patienter (87%) fik påvist benigne (ikke-neoplastiske) forandringer. I en opfølgningsperiode på 5 år måtte 15 patienter (0,74%) efterfølgende gennemgå adrenalektomi, hvoraf 10 var den samsidige binyre, 2 var kontralaterale og de sidste 3 bilaterale. I alt fik 11 af patienterne påvist en metastase. Den samlede overlevelse efter 5 år var ikke signifikant forskellig imellem de patienter, der fik foretaget partiel nefrektomi med eller uden adrenalektomi. Der var ligeledes ikke indikation for at udføre adrenalektomi for tumorer, der er lokaliseret tæt på binyren, med mindre der foreligger en billeddiagnostisk mistanke om indvækst eller metastase. Et systematisk review fra 2009 understøtter dette for patienter, der får foretaget nefrektomi (55)[2a]. Her blev 27 studier udvalgt, hvoraf størstedelen var retrospektive kohortestudier fra et enkelt kirurgisk center. Ved

gennemgang af de inkluderede studier, fandt man at forekomsten af en solitær, synkron, samsidig binyre involvering var på 1-5%. De fandt, at stor tumorstørrelse, højt tumorstadium, multifokalitet, lokalisering i øvre del af nyren samt indvækst i venesystemet er forbundet med øget risiko for binyreinvolvering, men der er ikke foretaget metaanalyse over dette. De fandt ikke nogen forskel i overlevelse mellem patienter, der fik fjernet binyren i forbindelse med nefrektomi og dem, der ikke fik den fjernet.

I et kohortestudie, blev der i perioden 1980 til 2000 fundet 105 patienter, der fik udført kurativt intenderet resektion af en lungemetastase fra RCC (56)[2b]. Her fandt man en median overlevelse på 43 måneder (1 – 218 måneder) og en 5 og 10 års overlevelse på henholdsvis 40% og 33%. Ved univariat analyse fandt man, at fjernelse af en metastase på mindre end 4 cm og/eller, at der var tale om en solitær metastase uden lymfeknude involvering, var signifikante gode prognostiske markører ($p < 0,001$). Der er ligeledes udført et mindre retrospektivt kohortestudie, hvor man identificerede 101 patienter, der fik kirurgisk behandling af knoglemetastaser (57)[2b]. Heraf havde 27 patienter en solitær metastase, 20 havde multiple metastaser og 54 patienter havde samtidig metastaser i andre organer. Patienter med en solitær knoglemetastase havde en signifikant bedre samlet overlevelse sammenlignet med patienter med multiple metastaser ($p < 0,001$). Derudover fandt de, at alder på < 65 år, frie resektionsrande og ingen patologiske frakturer hver for sig var gode prædiktive markører for øget overlevelse.

Patientværdier og –præferencer

Lymfadenektomi og specielt udvidet lymfadenektomi kan medføre generende chylos og lymfødem på sigt, hvilket er en kronisk lidelse, der potentielt kan påvirke livskvaliteten. Det er derfor vores holdning, at lymfadenektomi kun skal udføres, når det har en betydning for patienternes sygdomsforløb og overlevelse. Præferencer blandt de danske patienter er ikke på nuværende tidspunkt videnskabeligt undersøgt.

Rationale

Spørgsmålet om, hvornår der skal udføres lymfadenektomi og i hvilket omfang, er stadigvæk kontroversielt. De større prospektive studier belyser effekten hos patienter med lille risiko for lymfeknudeinvolvering. Der er stor divergens i lokalisation og omfang af lymfadenektomien, hvilket gør det umuligt at sammenligne studierne. På nuværende tidspunkt anbefales det ikke at udføre lymfadenektomi i forbindelse med nefrektomi, med mindre, der er mistanke om lymfeknudemetastaser enten billeddiagnostisk eller peroperativt. Der mangler prospektive studier, der belyser, om lymfadenektomi forbedrer overlevelsen hos relevante subgrupper, og som belyser omfanget af lymfadenektomien. Ligeledes finder DaRenCa ikke, at der er indikation for rutinemæssig adrenalektomi, og anbefaler kun adrenalektomi ved billeddiagnostisk indikation (mistanke om invasion eller metastase). Patienter med solitære eller få fjernmetastaser har generelt en god prognose og 5-års overlevelse sammenlignet med patienter med multiple metastaser. Det anbefales derfor at fjerne solitære metastaser med radikalt sigte, når det er teknisk muligt.

Bemærkninger og overvejelser

Lymfadenektomi har længe været et kontroversielt emne, og der mangler stadigvæk solid evidens på området med større randomiserede studier med grundige subgruppeanalyser.

Kirurgi ved metastatisk sygdom

18. **Beslutning om cytoreduktiv nefrektomi (CN) bør tages på MDT konference (D)**
19. **Patienter, der er egnede til CN, bør så vidt muligt indgå i kliniske forsøg (D)**
20. **Ved synkron metastatisk sygdom og lav metastatisk tumorbyrde anbefales CN til patienter, der er teknisk operable og maximalt har 3 risikofaktorer (International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)) (B)**
21. **Kirurgisk fjernelse af resttumor efter respons på onkologisk behandling bør overvejes til patienter i god IMDC prognosegruppe (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 20 er i overensstemmelse med EAU, NCCN og ESMO, hvorfor der henvises her til for komplet litteraturgennemgang (22-24). Anbefalingen bygger hovedsageligt på to randomiserede studier; SURTIME og CARMENA, mens anbefaling 18 og 19 bygger på konsensus i DaRenCa.

Cytoreduktiv nefrektomi (CN) før medicinsk onkologisk behandling har tidligere været standardbehandlingen ved mRCC (58)[1b]. De randomiserede studier, der ligger til grund for dette, omhandler behandling med IFN- α -2b, hvilket ikke længere er standardbehandling.

Data fra 1658 patienter, med synkron mRCC behandlet med targeteret behandling, blev gennemgået i et retrospektivt kohortestudie fra IMDC (59)[2b]. Heraf havde 982 patienter fået foretaget CN før behandling med tyrosinkinasehæmmer, mens 676 patienter ikke havde. Samlet viste studiet, at overlevelsen blev fordoblet (20,6 mdr. vs. 9,5 mdr., $p < 0,0001$) ved CN efterfulgt af onkologisk behandling i forhold til onkologisk behandling alene. Efter stratificering af patienterne efter antal IMDC risikofaktorer fandt man, at patienter med 4 eller flere risikofaktorer ikke havde gavn af CN, hvorimod patienter med højst 3 risikofaktorer havde signifikant gavn af CN.

Der er nyligt publiceret to randomiserede studier vedrørende betydningen af CN hos patienter behandlet med targeteret behandling (60, 61). I det første studie sammenlignedes behandling med sunitinib før CN med CN før behandling med sunitinib (SURTIME studiet) (60)[1b]. Man nåede at randomisere 99 patienter i studiet, før det blev afsluttet på grund af langsom inklusion (mindre end 1 patient inkluderet per center per år). Studiet viste ikke signifikante forskelle mellem de to arme i den progressionsfrie overlevelse efter 28 uger. Derimod var den samlede medianoverlevelse på 32,4 mdr. (95% CI, 14,5-65,3 mdr.) for patienter behandlet med sunitinib før CN og 15 mdr. (95% CI, 9,3-29,5 mdr.) for patienter, der gennemgik CN før opstart med sunitinib; dog var resultatet ikke statistisk signifikant.

I CARMENA studiet blev CN efterfulgt af sunitinib behandling sammenlignet med sunitinib behandling alene (61)[1b]. I alt blev 450 patienter, der var egnede til CN, inkluderet. Ved en planlagt interimanalyse var den gennemsnitlige opfølgingsperiode 50,9 mdr. Den mediane overlevelse var på 18,4 mdr. for sunitinib og 13,9 mdr. for CN + sunitinib. På baggrund af dette, blev forsøget stoppet. Studiet viste heller ingen forskel i den

progressionsfrie overlevelse efter 28 uger. Studiet er blevet kritiseret for langsom inklusion (mindre end 1 patient inkluderet per center per år), risiko for selektionsbias, samt at 40% af patienterne var i IMDC dårlig prognosegruppe.

Baseret på disse prospektive randomiserede studier, konkluderer de internationale retningslinjer, at det ikke kan anbefales at udføre up-front cytoreduktiv nefrektomi.

I et mindre studie fra 2007 har man fulgt 34 patienter med mRCC i perioden 1997 til 2003 i cytokinbaseret immunterapi, der opnåede partiel tumor remission (62)[c]. Heraf fortsatte 18 patienter med behandlingen indtil progression (gruppe A), mens 16 patienter fik fjernet resttumor kirurgisk (gruppe B), hvilket resulterede i komplet kirurgisk remission. I deres definition på residual tumor er solitære metastaser inkluderet, således at de 16 kirurgiske indgreb omfatter 3 nefrektomier, 3 partielle nefrektomier, 2 knoglemetastaseresektioner og 8 lungemetastaseresektioner. Alle patienter i gruppe A og 9 ud af 16 patienter i gruppe B døde af deres cancer. I alt var 7 af patienterne i gruppe B stadigvæk i live og uden tegn på sygdom, da artiklen udkom i 2007. På trods af dette kunne man ikke finde signifikante forskelle i overlevelsen mellem de to grupper, der lå på 50 mdr. for gruppe A og 58 mdr. for gruppe B.

Patientværdier og – præferencer

Det er vores erfaring, at størstedelen af patienterne med god almentilstand har et stort ønske om operation efterfulgt af onkologisk behandling af restsygdom eller kontrol. Det er dog ikke videnskabeligt undersøgt, om danske patienter foretrækker denne intervention frem for systemisk behandling alene.

Rationale

Patienter med primært metastaserende renalcellecarcinom er en sårbar patientgruppe med et stort behandlingsbehov, men denne gruppe er underbelyst i den videnskabelige litteratur. Med afsæt i de ovennævnte studier, kan CN tilbydes som standard til patienter i god almentilstand med få IMDC risikofaktorer og med meget lille metastasebyrde, hvor det vurderes, at patienten efter CN kan følges med kontrol alene (fx kontrol af små lungemetastaser). CN bør ligeledes overvejes til patienter med symptomer fra primær tumor i form af hæmaturi eller smerter. På trods af det lille evidensgrundlag, bør resektion af resttumor efter onkologisk behandling overvejes, da det vurderes at kunne forbedre patienternes prognose. DaRenCa anbefaler derudover, at danske patienter med primært mRCC inkluderes i NORDIC-SUN studiet, der skal belyse betydningen af CN hos patienter med primært mRCC, idet studiet vil give prospektive data for denne patientgruppe, der udgør ca. 20% af alle nyrekræftpatienter.

Bemærkninger og overvejelser

For gennemgang af IMDC risikofaktorer, henvises der til bilag 1.

Tromboseprofylakse ved operationer for RCC

22. Alle nyrekirurgiske patienter anbefales støttestrømper indtil mobilisering (B)
23. Patienter med tumortromber i større vener, der skal behandles kirurgisk i generel anæstesi, anbefales støttestrømper indtil mobilisering, samt antikoagulationsbehandling i mindst 28 dage i terapeutiske doser (B)
24. Patienter i høj risiko for dyb venetrombose (dvs. tidligere venøs tromboembolisme (VTE) eller 2 af følgende risikofaktorer; > 75 år, BMI > 35, førstegradsslægtning med VTE), der skal behandles kirurgisk i generel anæstesi, anbefales støttestrømper indtil mobilisering samt antikoagulationsbehandling i 28 dage i profylaktisk dosis (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er i overensstemmelse med EAU, hvorfor der henvises her til for grundig evidens gennemgang (22).

Der er fra EAU's side gennemført en række systematiske reviews omhandlende den basale risiko for trombosedannelse i forbindelse med kirurgisk behandling af urologiske cancers (63)[2a]. I alt blev 71 studier inkluderet, der til sammen omhandlede 14 urologiske cancerrelaterede kirurgiske indgreb. For nyreoperationer var der generelt dårlig rapportering om brug af profylaktisk trombosebehandling, og varigheden af behandlingen var generelt kort (median 2,9 dage) sammenlignet med cystektomier og prostatektomier (median på hhv. 21,1 og 6 dage). Risikoen for venøs tromboembolisme (VTE) inden for de første 4 uger efter operation for nyrecancer, varierede fra 0,7% - 2,9% blandt lavrisiko patienter til 2,6 – 11,6% blandt højriskopatienter. Risikoen for blødning varierede mellem 0,1% og 2,0%, men mens blødningsrisikoen udspiller sig umiddelbart postoperativt, er risikoen for VTE nogenlunde konstant de første 4 uger efter indgrebet. Baseret på disse resultater konkluderes det, at det er svært at sammenligne studierne, da der sjældent bliver rapporteret om hvilken form profylakse, der anvendes. Samlet set peger de på, at det gør en forskel, når der behandles profylaktisk i 4 uger postoperativt.

Patientværdier og –præferencer

Det er vores erfaring, at patienterne gerne vil modtage den profylaktiske behandling, da de ønsker at minimere sandsynligheden for komplikationer i forbindelse med operationen. Det er dog på nuværende tidspunkt ikke videnskabeligt undersøgt blandt danske RCC patienter.

Rationale

Evidensen for anbefalingerne fra EAU er generelt svag, men bygger dog på systematisk gennemgang af kohortestudier. Der er ikke konsensus blandt urologiske afdelinger, hverken nationalt eller internationalt, om nødvendigheden og varigheden af profylaktisk antikoagulationsbehandling i forbindelse med kirurgiske indgreb

for nyrecancer. Baseret på data fra metaanalysen beskrevet ovenfor er der, afhængigt af indgrebstypen, en vis risiko for at udvikle venøs trombose i det postoperative forløb. Sammenholdt med denne risiko er risikoen for blødning på grund af profylaksen forholdsvis lav. DaRenCa anbefaler derfor at anvende profylaktisk antikoagulationsbehandling efter skema i bilag 2, der tager udgangspunkt i data fra EAU. Alle nyrekirurgiske patienter anbefales støttestrømper indtil mobilisering. Patienter med tumorindvækst i større vener, der skal behandles kirurgisk, anbefales støttestrømper indtil mobilisering, samt antikoagulationsbehandling i 28 dage i terapeutiske doser. Skal patienten ikke opereres, anbefales generel antikoagulationsbehandling. Patienter i høj risiko for dyb venetrombose (dvs. tidligere venøs tromboembolisme (VTE) eller 2 af følgende risikofaktorer; > 75 år, BMI > 35, førstegradsslægtning med VTE), der skal behandles kirurgisk i generel anæstesi, anbefales støttestrømper indtil mobilisering samt antikoagulationsbehandling i 28 dage.

Bemærkninger og overvejelser

Støttestrømper er kontraindiceret ved arteriel insufficiens. Er der mistanke om perifer arteriel insufficiens eller manglende fodpuls, bør støttestrømper ikke anvendes. Hvis muligt, benyttes alternativ profylakse.

Opfølgning efter kirurgisk behandling af RCC

- 25. Efter nefrektomi, partiel nefrektomi eller ablation skal patienterne følges med flerfaset CT-scanning af thorax og abdomen, i henhold til DaRenCas opfølgningsprogram (Bilag 3) (D)**
- 26. Efter nefrektomi, partiel nefrektomi eller ablation skal patienterne anbefales årlig kontrol af blodtryk hos egen læge (D)**
- 27. Patienter, der er svækket af co-morbiditet eller alder, skal kun gennemgå opfølgning, hvis der er terapeutiske muligheder (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Opfølgningsprogrammet (bilag 3) er udarbejdet i konsensus af DaRenCas medlemmer, da der på nuværende tidspunkt mangler solid evidens på området (22). Anbefaling 26 og 27 er ligeledes udarbejdet i konsensus af DaRenCa, baseret på baggrund af et større kohortestudie, der blandt andet belyser kirurgisk behandlede patienters risiko for hypertension (64).

Opfølgningsprogrammet tager udgangspunkt i et systematisk review over anbefalinger fra flere internationale guidelines og internationale opfølgningsprotokoller fra American Urological Association, Canadian Urological Association, European Association of Urology og National Comprehensive Cancer Network (65)[1d]. Da der generelt mangler evidens på området, er der ikke enighed blandt de internationale guidelines.

I et retrospektivt kohortestudie fra 2019 har man gennemgået i alt 13.893 nefrektomerede eller partielt nefrektomerede patienter (64)[2b]. Generelt udviklede mange patienter hypertension eller fik forværring i deres

eksisterende hypertension, hvilket var forventeligt, da nyrerne spiller en vigtig rolle i blodtryksreguleringen. Tendensen var signifikant højere for nefrektomerede patienter sammenlignet med partielt nefrektomerede patienter. DaRenCa anbefaler derfor at patienter efter operation eller ablation følges ved egen læge med blodtryksmålinger.

Patientværdier og –præferencer

Da der er en relativ høj frekvens af lokalrecidiv samt udvikling af metastaserende sygdom, er det DaRenCas indtryk, at patienterne ønsker at blive fulgt efter kirurgisk behandling. Dette er dog ikke videnskabeligt undersøgt blandt danske patienter.

Rationale

Opfølgning efter behandling giver mulighed for monitorering og identifikation af postoperative komplikationer, nyrefunktionen, lokalrecidiv, ny tumor i den opererede eller kontralaterale nyre samt udvikling af metastatisk sygdom. Patienter, der er opereret med kurativt sigte, har en risiko på 22-30% for at udvikle metastatisk sygdom i løbet af de første 5 år, hvorefter risikoen vil være markant lavere. Tidlig diagnostik af recidiv eller metastatisk sygdom kan forbedre prognosen, idet kirurgisk behandling kan gennemføres, hvis det er teknisk muligt. Derudover øges effekten af systemisk behandling sandsynligvis ved lavere tumorbyrde. De patienter, der er svækket af co-morbiditet eller alder, og dermed ikke kan gennemføre en kirurgisk eller systemisk behandling, bør kun følges med scanninger ved specifikke symptomer, som eventuelt ville kunne pallieres.

Bemærkninger og overvejelser

Opfølgningsprogrammet (bilag 3) tager hensyn til strålingsrisiko ved gentagne CT-scanninger, belastningen af patienten samt sundhedsressourcer.

4. Referencer

1. Dansk Urologisk Cancer Gruppe. DaRenCaData årsrapporter [Available from: <http://ducg.dk/darenca-nyrecancer/aarsrapporter/>].
2. Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisterets årsrapporter 2016 [Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>].
3. Golabek T, Bukowczan J, Szopinski T, Chlost P, Lipczynski W, Dobruch J, et al. Obesity and renal cancer incidence and mortality--a systematic review of prospective cohort studies. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(1):37-43.
4. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1):2353-8.
5. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-21.
6. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Møller A, McCredie M, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer*. 1995;63(2):216-21.
7. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2006;33(5):527-33.
8. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2012;30(2):220-4.
9. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(4):205-17.
10. Bergstrom 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):984-90.
11. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*. 2013;108(4):798-811.
12. Stewart JH, Bucci G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(1):197-207.
13. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):801-7.
14. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, Ritter DI, Wang J, Oh C et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell*. 2018;173(2):355-370.e14.
15. Moch H, Ohashi R, Gandhi JS, Amin MB. Morphological clues to the appropriate recognition of hereditary renal neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(3):184-92.
16. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology*. 2000;56(1):58-62.
17. Rabjerg M, Mikkelsen MN, Walter S, Marcussen N. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish single-center epidemiological study. *APMIS*. 2014;122(8):708-14.
18. Novick A, Campbell S. Renal tumors. *Campbell's Urology*, 8. Ed. p2672-732. 2002.

19. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol.* 1989;7(3):158-71.
20. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol.* 1978;119(4):468-71.
21. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Huang JK, Chen KK, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1991;145(2):248-50.
22. European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma Guidelines [Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>].
23. (NCCN) NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer version 4. 2019.
24. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, 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.* 2019;30(5):706-20.
25. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016;69(4):660-73.
26. <http://www.dmcg.dk/dmcg-udvalg/mdt-udvalget/> [
27. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67(5):913-24.
28. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, Cleves A, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD012045.
29. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007;51(6):1606-15.
30. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012;61(5):972-93.
31. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012;62(6):1097-117.
32. Xia L, Wang X, Xu T, Guzzo TJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies Reporting Perioperative Outcomes of Robot-Assisted Partial Nephrectomy Versus Open Partial Nephrectomy. *J Endourol.* 2017;31(9):893-909.
33. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67(5):891-901.
34. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 2009;181(1):55-61; discussion -2.
35. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS, Urologic Diseases in America P. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer.* 2008;112(3):511-20.
36. Rivero JR, De La Cerda J, 3rd, Wang H, Liss MA, Farrell AM, Rodriguez R, et al. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(1):18-29.

37. Yoon YE, Lee HH, Kim KH, Park SY, Moon HS, Lee SR, et al. Focal therapy versus robot-assisted partial nephrectomy in the management of clinical T1 renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(45):e13102.
38. Klatte T, Shariat SF, Remzi M. Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *J Urol*. 2014;191(5):1209-17.
39. Nielsen TK, Vedel PF, Borbjerg J, Andersen G, Borre M. Renal cryoablation: five- and 10-year survival outcomes in patients with biopsy-proven renal cell carcinoma. *Scand J Urol*. 2020;54(5):408-412.
40. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118(4):997-1006.
41. Park SW, Lee SS, Lee DH, Nam JK, Chung MK. Growth kinetics of small renal mass: Initial analysis of active surveillance registry. *Investig Clin Urol*. 2017;58(6):429-33.
42. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, Schwen ZR, Gupta M, Gorin MA, et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol*. 2018;199(3):641-8.
43. Cheung DC, Finelli A. Active Surveillance in Small Renal Masses in the Elderly: A Literature Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):340-51.
44. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*. 2007;177(5):1703-8.
45. May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*. 2009;82(981):724-31.
46. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*. 2009;74(1):154-9.
47. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol*. 2007;80(950):96-102.
48. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009;55(1):28-34.
49. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, Larcher A, Capitanio U, Montorsi F, et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol*. 2018;199(5):1143-8.
50. Kroeger N, Pantuck AJ, Wells JC, Lawrence N, Broom R, Kim JJ, et al. Characterizing the impact of lymph node metastases on the survival outcome for metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies. *Eur Urol*. 2015;68(3):506-15.
51. Gershman B, Moreira DM, Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, et al. Renal Cell Carcinoma with Isolated Lymph Node Involvement: Long-term Natural History and Predictors of Oncologic Outcomes Following Surgical Resection. *Eur Urol*. 2017;72(2):300-6.

52. Wei Y, Wang M, Jin Y, Zhou C, Lyu J. Extent of lymph node dissection improves overall survival in pT3N0 non-metastatic renal cell carcinoma patients treated with radical nephrectomy: a propensity score-based analysis. *World J Urol.* 2020;38(6):1579-85.
53. Campi R, Sessa F, Di Maida F, Greco I, Mari A, Takacova T, et al. Templates of Lymph Node Dissection for Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Front Surg.* 2018;5:76.
54. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181(6):2430-6; discussion 6-7.
55. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009;181(5):2009-17.
56. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(4):1082-7.
57. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, Stahler M, Baur-Melnyk A, Jansson V, et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:145.
58. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004;171(3):1071-6.
59. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014;66(4):704-10.
60. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cyto-reductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology.* 2019;5(2):164-70.
61. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2018;379(5):417-27.
62. Brinkmann O, Semik M, Goshgerger G, Hertle L. The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy. *European urology supplements* 6. 2007.
63. Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(2):242-51.
64. Shan PH, Leibovich BC, Von Houten H, Lyon TD, Yao X, Knodler M, et al. Association of Partial versus Radical Nephrectomy with Subsequent Hypertension Risk Following Renal Tumor Resection. *J Urol.* 2019;202(1):69-75.
65. Williamson TJ, Pearson JR, Ischia J, Bolton DM, Lawrentschuk N. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2016;117(4):555-62.
66. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet Oncology.* 2013;14(2):141-8.
67. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, 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. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-9.

5. Metode

Anbefalingerne i denne retningslinje er udarbejdet af DaRenCas urologer og retningslinjekoordinatoren, hvorefter tilpasning til denne skabelon samt supplerende søgninger er udarbejdet af retningslinjekoordinatoren.

Litteratursøgning

Anbefalingerne tager udgangspunkt i eksisterende internationale retningslinjer udarbejdet af EAU, NCCN og ESMO, hvorfor der henvises hertil for en grundigere litteraturgennemgang. Derudover baseres de på de eksisterende danske bestemmelser samt DaRenCas urologers egne kliniske erfaringer. Mindre supplerende søgninger er derefter udført i PubMed, Embase og Cochrane afgrænset til engelsksproget litteratur. Der er derudover ikke anvendt specifikke in- og eksklusionskriterier.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er grovsorteret og gennemgået af retningslinjekoordinator. Der er lagt vægt på gennemarbejdede systematiske reviews samt større veludførte kohortestudier, samt de få randomiserede studier der foreligger på området. Evidensen er hovedsageligt blevet vurderet af retningslinjekoordinatoren. Der er kun inkluderet publikationer skrevet på engelsk og dansk.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af DaRenCas urologer samt retningslinjekoordinatoren og bygger hovedsageligt på EAU, NCCN og ESMO samt gældende danske regler og anbefalinger for kræftbehandling. Derudover indgår ekspertkonsensus fra danske urologer. Litteraturen på de relevante områder er derefter gennemgået for at sikre høj kvalitet af retningslinjen.

Interessentinvolvering

Denne retningslinje er udarbejdet uden patientinvolvering og uden direkte involvering fra andre urologer end DaRenCas egne. Dog er anbefalingerne bygget på konsensus anbefalinger udarbejdet i retningslinjer fra anerkendte internationale sammenslutninger.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er kommenteret og godkendt af alle medlemmer af DaRenCa. Input og kommentarer er gennemgået af DaRenCas urologer samt koordinatoren for DaRenCas retningslinjer og er herefter indarbejdet i teksten, hvor det blev vurderet relevant. Retningslinjen vil blive sendt til høring i den danske nyrecancer patientforening DaNyCa i løbet af 2021, med henblik på information og input til forbedringer.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

DaRenCa vurderer ikke at de nævnte anbefalinger udløser en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Der mangler på nuværende tidspunkt større studier der mere detaljeret kan belyse emner så som anvendelse af cytoreduktiv nefrektomi samt lymfadenektomi (problematikker beskrevet under grundlag for anbefalinger).

Forfattere

- Lars Lund, professor, overlæge, dr.med., Urinvejskirurgisk Afdeling L, Odense Universitetshospital
- Charlotte Aa. Poulsen, ph.d., Urinvejskirurgisk Afdeling L, Odense Universitetshospital
- Mette L. Holm, overlæge, Urologisk Klinik, Rigshospitalet
- Morten Jønler, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Nessn Azawi, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Ulla Møldrup, overlæge, Urinvejskirurgisk Afdeling K, Aarhus Universitetshospital
- Anette P. Pilt, overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Astrid Petersen, overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Anne Kirstine H. Møller, overlæge, ph.d., Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Claus V. Jensen, overlæge, Radiologisk Klinik, Rigshospitalet
- Frede Donskov, professor, overlæge, dr.med, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Helle W. Hendel, overlæge, ph.d., Nuklearmedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Malene Lundsgaard, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Mette Nørgaard, professor, overlæge, ph.d., Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Niels Viggo Jensen, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ingen interessekonflikter for ovenstående forfattergruppe.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Udvalgte kirurgiske data indgår som indikatorer og i deskriptive tabeller i DaRenCaData. For de data, som opgøres som indikatorer, er der en defineret standard for målopfyldelse.

Plan for audit og feedback

DaRenCaDatas årsrapport gennemgås ved national audit af DaRenCaDatas styregruppe, og regionalt afholdes ligeledes audit af de respektive regioners resultater.

7. Bilag

Bilag 1 – International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) model

Modellen er udført af Daniel Heng og tager udgangspunkt i targeteret behandling (66, 67).

Følgende 6 risikofaktorer for kort overlevelse indgår i IMDC:

- Karnofsky performance status 80 eller lavere
- Periode på < 1 år fra nyrecancerdiagnose til start på onkologisk behandling
- Hæmoglobin < normal
- Korrigeret calcium > 10 mmol/dl (forhøjet ioniseret calcium)
- Neutrofilantal > øvre normalgrænse
- Trombocytter > øvre normalgrænse

Disse 6 risikofaktorer oversættes til følgende 3 risikogrupper:

- | | |
|---|--------------------|
| • Patienter i god prognosegruppe: | 0 risikofaktorer |
| • Patienter i intermediær prognosegruppe: | 1-2 risikofaktorer |
| • Patienter i dårlig prognosegruppe: | 3-6 risikofaktorer |

Bilag 2 – Tromboseprofylakse ved operationer for RCC

Stratificeringsskema

Patienter, der skal gennemgå indgreb i generel anæstesi, skal rubriceres i henhold til nedenstående skema. Patienter, der opereres i lokal anæstesi, skal ikke have tromboseprofylakse.

Patienter, som forud for indgrebet er i antikoagulations-behandling, er ikke omfattet af denne instruks, og der henvises til særskilt instruks samt Dansk Selskab for Trombose og Hæmostases hjemmeside (dsth.dk).

<u>Patientgruppe</u>	<u>Behandling</u>
Alle nyrekirurgiske patienter	Støttestrømper til mobilisering
Patienter med tumortromber i større vener. Der skal behandles nyrekirurgisk	Støttestrømper til mobilisering og lavmolekylær heparin i mindst 28 dage
Patienter, der skal behandles nyrekirurgisk og er i høj risiko for DVT (dvs. tidligere VTE eller 2 af følgende risikofaktorer; > 75 år, BMI > 35, førstegradsslægtning med VTE	Støttestrømper til mobilisering og lavmolekylær heparin i 28 dage

Bilag 3 – Opfølgningsprogram

Det udarbejdede opfølgningsprogram efter behandling af nyrecancer, afhænger af risikoprofil, effekten af den givne behandling og dermed risiko for både lokal- eller fjernrecidiv.

Opfølgningsprogram

Risikoprofil	Behandling	6 mdr	12 mdr	18 mdr	24 mdr	30 mdr	36 mdr	48 mdr	60 mdr
<u>Lav</u> Leibovich 0-2 og R0	RN/PN	-	CT	-	-	-	CT		CT
<u>Mellem</u> Mindst en af følgende: Leibovich 3-5; PN; Ablation*	RN/PN/ablation*	CT	CT	-	CT	-	CT	CT	CT
<u>Høj</u> Mindst en af følgende: Leibovich >5; Sarkomatoid/rhabdoid; R-pos; N1	RN/PN/ablation*	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT
Alle ptt.									CT efter 7 og 9 år

Ablation= cryo- og mikrobølgebehandling, og RFA

*Ved biopsi inden ablation giver Fuhrman grad 1-2 mellem risiko, grad 3-4 høj risiko

CT = CT scanning thorax/abdomen; MR scanning som alternativ for CT abdomen, eller FDG PET/CT

PN = partiel nefrektomi

RN = radikal nefrektomi

R0 = negativ resektionsrand

R-pos = positiv resektionsrand

Leibovich score = summen af 5 histologiske parametre

Bilag 4 – Søgestrategi

Anbefalingerne tager udgangspunkt i eksisterende internationale retningslinjer udarbejdet af EAU, NCCN og ESMO. Der tages derfor udgangspunkt i studier fra deres grundige litteratursøgninger, hvorfor der henvises hertil for en grundigere litteratursøgnings strategier. Herudover er der lavet ad hoc søgninger og anvendt kendt litteratur.

Ad hoc søgninger er lavet som 2 eller 3 bloksøgninger (både MESH og fritekst) alt efter formålet.

Blok 1	Blok 2	Blok3
<i>Renal cell carcinoma</i>	<i>Imaging</i>	<i>Survival</i>
<i>Renal cell cancer</i>	<i>Magnetic resonance imaging/MRI</i>	<i>Overall survival</i>
<i>Renal cell neoplasm</i>	<i>Computed tomography/CT</i>	<i>Median survival</i>
<i>Renal cell adenocarcinoma</i>	<i>Imaging in tumor staging</i>	<i>Progression free survival</i>
<i>Renal cell tumor</i>	<i>Imaging staging</i>	<i>Disease-free survival</i>
<i>Renal cell tumour</i>	<i>Indications for</i>	<i>Survival analysis</i>
<i>Renal cancer</i>	<i>imaging/ultrasound/urography/MRI/CT</i>	<i>Survival rate</i>
<i>Renal neoplasm</i>	<i>Metastatic staging</i>	<i>Mortality</i>
<i>Renal tumor</i>	<i>Imaging of lung metastases</i>	<i>Outcomes</i>
<i>Renal tumour</i>	<i>Imaging of abdominal metastases</i>	
<i>Kidney carcinoma</i>	<i>Imaging and classification of lymph node metastases</i>	
<i>Kidney adenocarcinoma</i>		
<i>Kidney cancer</i>	<i>Staging</i>	
<i>Kidney neoplasm</i>	<i>Diagnostics</i>	
<i>Kidney tumor</i>	<i>Medical examinations</i>	
<i>Kidney tumour</i>	<i>Biopsy</i>	
<i>Nephrotic carcinoma</i>	<i>Tumor aspiration</i>	
<i>Clear cell renal carcinoma</i>	<i>Surgery</i>	
<i>Papillary renal carcinoma</i>	<i>Removal</i>	
<i>Chromophobe renal carcinoma</i>	<i>Nephrectomy</i>	
<i>Collecting duct carcinoma</i>	<i>Complete nephrectomy</i>	
	<i>Partial nephrectomy</i>	
	<i>Cytoreductive nephrectomy</i>	
	<i>Locally advanced AND surgery</i>	

	Advanced AND surgery Metastatic AND surgery Metastases AND surgery Surgical methods Surgical approach Robot assisted surgery Laparoscopic surgery Open surgery Lymphadenectomy Lymph node surgery Lymph node removal Lymph node surgical indication Solitary metastases Solitary metastases AND surgery Oligo metastases Oligo metastases AND surgery Adrenal metastases Adrenal metastases AND surgery Tumor thrombus Tumor thrombus AND surgery Tumor thrombosis Tumor thrombosis AND surgery Tumor venous thrombus Thrombectomy Embolization Preoperative embolization	
	Ablation Thermal ablation Cryoablation Microwave ablation Radiofrequency ablation High-intensity focused ultrasound ablation	

	<i>Post-operative thrombosis</i> <i>Post-operative deep vein thrombosis</i> <i>Prevention of post-operative thrombosis</i>	
	<i>Active surveillance</i> <i>Active surveillance program</i> <i>Watchful waiting</i> <i>Watchful waiting program</i> <i>Follow-up</i> <i>Follow-up program</i> <i>Post-surgical follow-up</i>	

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforløb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.