

KLINISKE RETNINGSLINIER

NYRENCANCER

2013

*Betækning fra
Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa)
under
Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG)*

*Betækningen er en revision af det i 2009 publicerede –
Referenceprogram, Nyrecancer*

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Indledning 3
2. Arbejdsgruppe 4
3. Resume, behandlingsalgoritme 5
 - Kirurgi 5
 - Onkologi 6
4. Epidemiologi 7
 - Incidens 7
 - Ætiologi 9
 - Dødelighed 10
 - Referenceliste 12
5. Patologi 14
 - Tumortyper 14
 - Patogenese 15
 - Immunhistokemi 15
 - Genetik og arvelighed 15
 - Molekylære markører i renalcellekarcinomer 17
 - Gradering af RCC 17
 - Andre histologiske prognostiske faktorer 19
 - TNM-stadium 19
 - Håndtering af en nefrektomi (radikal eller partiel) Urologens opgave 21
 - Håndtering af en nefrektomi (radikal eller partiel) Patologens opgave 22
 - Håndtering af en metastasektomi 25
 - Snomed-kodning 25
 - Referenceliste 26
6. Billeddiagnostik 29
 - Diagnostiske modaliteter 29
 - Nyrecyster 33
 - Referenceliste 36
7. Klinik 39
 - Symptomer 39
 - Kirurgisk behandling 40
 - Referenceliste 46
8. Onkologisk behandling 49
 - Indledning 49
 - Adjuverende behandling 49
 - Systemisk behandling ved metastatisk sygdom 51
 - Referenceliste 64
9. Prognostiske faktorer 69
 - 9a. Kontrol og prognostiske faktorer ved lokaliseret nyrecancer 69
 - Referenceliste 73
 - 9b. Prognostiske faktorer ved metastatisk nyrecancer 74
 - Referenceliste 77

1. INDLEDNING

Hermed foreligger den reviderede udgave af kliniske retningslinier for nyrecancer 2013. Retningslinierne er udarbejdet af den multidisciplinære arbejdsgruppe for nyrecancer – DaRenCa – som er en undergruppe under DUCG. Dette faglige forum er helt afgørende for at få dækket alle aspekter af den stadig mere komplekse nyrecancerbehandling.

Som forventet er udviklingen i forståelsen og behandlingen af nyrecancer gået stærkt og har medført behov for en langt mere differentieret behandling. Behandlingen er ikke længere et enten eller, men i høj grad ofte både kirurgisk og onkologisk. For at kunne træffe de rigtige beslutninger er vi dybt afhængige af både billeddiagnostik og patologi. Dette understreger vigtigheden af etablering af multidisciplinære konferencer for at kunne lægge de rette behandlingsplaner og for hele tiden at kunne udveksle nyeste viden og tage ved lære af hinandens patientforløb.

De minimalt invasive teknikker har reduceret morbiditeten og muliggjort en hel vifte af kirurgiske tilbud. Kirurgiske teams til mere ekstensive åbne procedurer involverende flere specialer er veletablerede ligesom et paradigmeskift til cytoreduktiv kirurgi i kombination med medicinsk behandling ved metastaserende sygdom har vundet indpas.

Kompleksiteten i behandlingen har af sig selv medført en centralisering af den kirurgiske behandling, således at der nu opereres for nyrecancer på 10 afdelinger i Danmark, og de mest komplekse indgreb er henlagt til universitetsafdelingerne.

Med fremkomsten af de nye targeterede behandlinger undergår den onkologiske behandling i disse år en hastig udvikling. Behandlingstilbuddene øges hele tiden og nye kombinationer kommer til. Det kræver kliniske protokollerede studier, og DaRenCa vil arbejde for deltagelse i såvel nationale som internationale studier til gavn for danske nyrecancerpatienter.

Erfaringerne fra etablering af den kliniske database for nyrecancer har vist, at et tæt netværk er helt afgørende for udbredelse af kliniske budskaber og for ansvarligheden overfor indberetning af kliniske data til brug for såvel forbedring af behandling som forskning.

Nærværende referenceprogram vil opdatere den aktuelle viden om nyrecancerbehandling og løbende undergå revision i takt med udviklingen på området. Udgaven er netbaseret og kapitlerne opbygget så de kan revideres individuelt. Det er vort håb at emnet er så interessant, at unge læger finder inspiration og lyst til at gå ind i arbejdet med nyrecancer og yde en indsats for at sikre kontinuiteten i arbejdet.

Med venlig hilsen

Erik Højkjær Larsen
Formand

DaRenCa

2. ARBEJDSGRUPPE

DaRenCa består af følgende medlemmer:

Urologi:

Overlæge
Erik Højkjær Larsen (formand)
Urologisk afdeling
Aalborg Universitetshospital

Overlæge, dr. med
Gregers Hermann
Urologisk Klinik,
Frederiksberg Hospital

Professor, overlæge, dr. med.
Lars Lund
Urologisk afdeling,
Odense Universitetshospital

Overlæge
Lars Ulrich Hansen
Urologisk afdeling,
Odense Universitetshospital

Onkologi:

Overlæge, dr. med.
Frede Donskov (sekretær)
Onkologisk afdeling, Århus Sygehus,
Århus Universitetshospital

Overlæge, ph.d.
Poul Geertsen
Onkologisk afdeling,
Herlev Hospital

Patologi:

Overlæge
Astrid Petersen
Patologisk Institut
Aalborg Universitetshospital

Radiologi:

Overlæge
Claus V. Jensen
Radiologisk Klinik,
Rigshospitalet

Epidemiologi:

Overlæge, ph.d.
Mette Nørgaard
Klinisk epidemiologisk afdeling,
Århus Universitetshospital

3. BEHANDLINGSALGORITME – KIRURGI

<i>Primær udredning</i>	<i>Primær behandling</i>			<i>Kontrol</i>		
<ul style="list-style-type: none"> - CRP, Hb, trombocytter, leukocytter, væsketal, S-calcium, alk. fosfataser, LDH - Urinstix - CT-urografi / CT-abdomen - CT-thorax - MR-abdomen ved cava thrombe eller nyreinsufficiens - Knoglescintigrafi ved mistanke om knoglemetastaser - CT-cerebrum ved metastaserende sygdom - Urincytologi ved mistanke om pelvistumor 	Stadium T1, 2 og 3		Kirurgisk behandling nyrebevarende kirurgi eller nefrektomi	Observation eller overveje adjuverende behandling i protokol til patienter i intermediær og høj risiko (se tabel)	Leibovich 0-2: årligt 5 år Leibovich 3-5: ½-årligt 3 år, årligt til 5 år Leibovich ≥6: ¼ årligt i ét år, ½ årligt i 2 år, årligt til 5 år	Recidiv – Onkologisk behandling
			Stadium T4			
	Potentielt kirurgisk resektabel primærtumor med multiple metastaser	Cytoreduktiv nefrektomi i udvalgte tilfælde forud for systemisk behandling		Supplerende onkologisk behandling		
	Kirurgisk behandling ikke mulig			Onkologisk behandling		
<i>Kirurgiske principper:</i>						
Nyrebevarende kirurgi ved:						
- Multiple små tumorer			Lymfeknuderesektion ved klinisk mistanke om lymfeknudemetastaser			
- Ennyrede			Samsidig adrenalectomi kun indiceret ved radiologisk påvist indvækst/metastase			
- Nyreinsufficiente			Multidisciplinære kirurgiske teams til thrombektomi			
- Betydende co-morbiditet			Cytoreduktiv nefrektomi hos patienter med performancestatus <2 og metastaser til lymfeknuder og/eller lunger.			
- Udvalgte små tumorer						

3. BEHANDLINGSALGORITME – ONKOLOGI

Klinisk situation & risikofaktorer		Behandling (baseret på level 1 evidens)	Behandlings alternativer (level ≥ 2 evidens)
1. linje behandling	God og intermediær MSKCC prognosegruppe Clear cell komponent i histologi	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Pazopanib • Bevacizumab + IFN 	<ul style="list-style-type: none"> • HD IL-2 • IL-2/IFN-α • Sorafenib • Observation • Forsøgsprotokol
	MSKCC dårlig prognosegruppe Non-clear cell histologi	<ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Forsøgsprotokol
Efterfølgende behandling	Tidligere cytokiner	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Pazopanib • Sorafenib 	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Bevacizumab • Genbehandling
	Tidligere VEGF-hæmning	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Axitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Genbehandling • Forsøgsprotokol
	Tidligere mTOR-hæmning	<ul style="list-style-type: none"> • Forsøgsprotokol 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib

MSKCC; Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Level 1 evidens er anbefaling baseret på randomiserede kontrollerede studier og/eller meta-analyser. Level 2 evidens er anbefalinger baseret på lavere evidens end randomiserede kontrollerede studier.

MSKCC prognostiske faktorer	Observation	Point	MSKCC prognosegruppe: God prognosegruppe: 0 risiko faktorer Intermediær prognosegruppe: 1-2 risiko faktorer Dårlig prognosegruppe: ≥ 3 risiko faktorer
Karnofsky performance score	80 til 100%	0	
	70%	1	
Hæmoglobin	≥ LLN	0	
	<LLN	1	
Laktatdehydrogenase	≤ 1,5 ULN	0	
	> 1,5 ULN	1	
Ioniseret calcium	≤ ULN	0	
	> ULN	1	
Nefrektomi	Ja	0	
	Nej	1	

LLN: lower limit of normal. ULN: upper limit of normal.

4.0 EPIDEMIOLOGI

Incidens

I 2008 blev det skønnet at renalcellecarcinom (RCC) udgjorde 2,1 % af alle kræfttilfælde på verdensplan (1). I Danmark blev RCC diagnosen i perioden 2005-9 gennemsnitligt stillet hos 398 mænd og 230 kvinder per år, hvilket gjorde det til den 12. hyppigste cancer blandt mænd og den 15. hyppigste cancer blandt kvinder (2).

I Europa var den standardiserede årlige incidens (standardiseret til WHO's verdens standard population) 8.8 per 100,000 per år, med en standardiseret incidens på 5.1 per 100,000 kvinder per år og 10.5 per 100,000 mænd per år (3). I Europa i perioden 1994-2005 varierede den standardiserede incidens (WHO standardpopulation) mellem landene med en faktor 3 (4). I Danmark var den samlede aldersstandardiserede incidens for 2005-2010 8.8/100.000 per år for mænd og 4.4/100.000 per år for kvinder. Dette er skønnet at svare til en stigning i løbet af 10 på 2,3 % i incidensen blandt mænd og 1,6 % blandt kvinder (5).

Figur 1 viser incidensraten i Danmark per år fra 1997 til 2007 (aldersstandardiseret til den danske befolkning i 2000) baseret på tal fra det Danske Cancerregister (6). Figur 2 viser det absolutte antal af nye tilfælde af RCC pr. år i perioden 1997-2007 og det ses, at på trods af beskedne ændringer i den aldersstandardiserede incidens steg det absolutte antal ny-diagnosticerede RCC patienter med 25 % fra 548 nye tilfælde i 2000 til 687 nye tilfælde i 2009. Denne stigning kan formentlig tilskrives ændringer i alderssammensætningen af befolkningen.

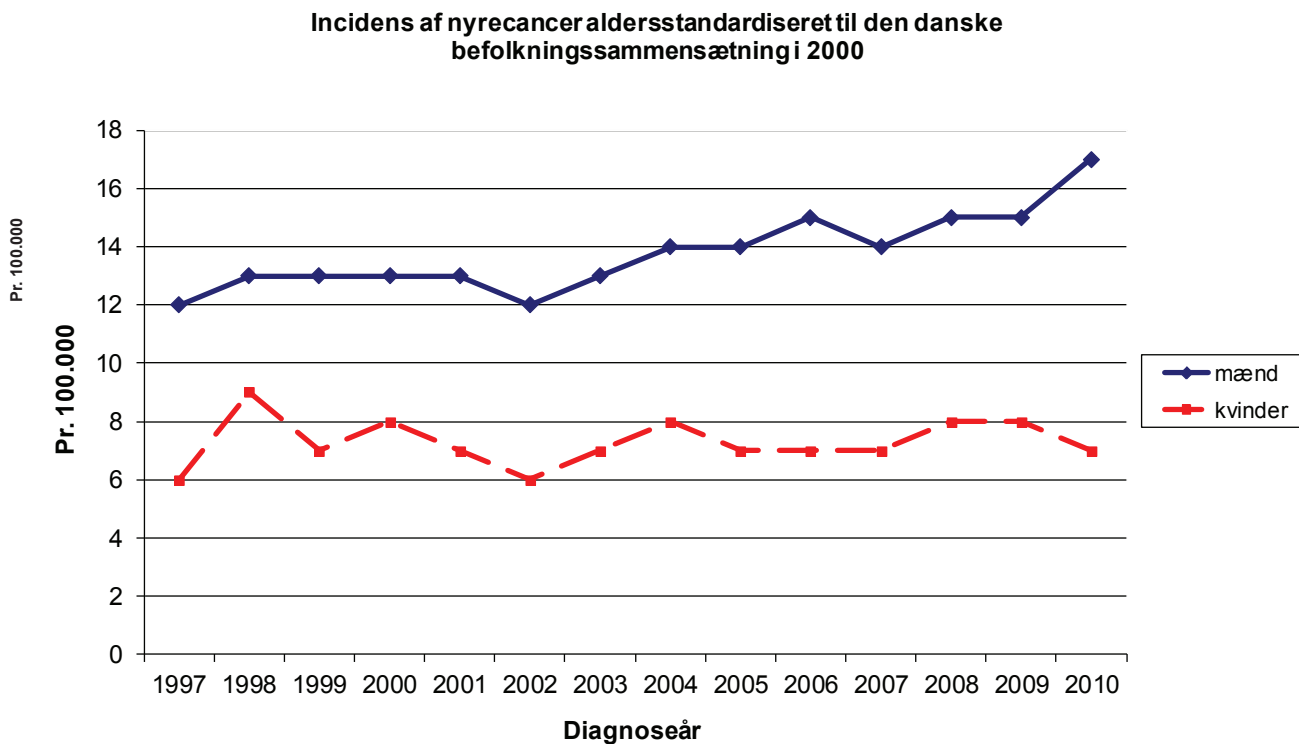


Fig.1. Aldersstandardiseret incidens af RCC i Danmark 1997-2010. Bemærk at standarden er den Danske befolkningssammensætning i 2000 og ikke WHO's verdensstandard.

Antal nye tilfælde af nyrecanceri Danmark 1997-2007

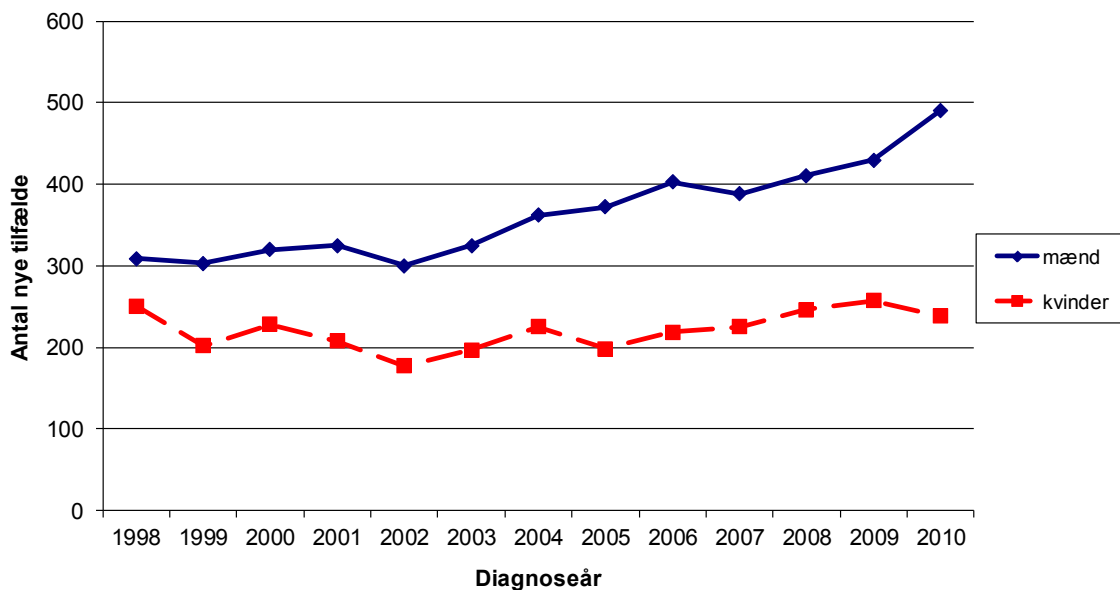


Fig. 2. Antal nye tilfælde af RCC i Danmark 1997-2010.

Incidensraterne af RCC er højest i 60-70 års-alderen og RCC forekommer sjældent før 40-års alderen (se figur 3). Ratioen mellem mænd og kvinder er generelt mellem 1,5:1 og 2,5:1 (7).

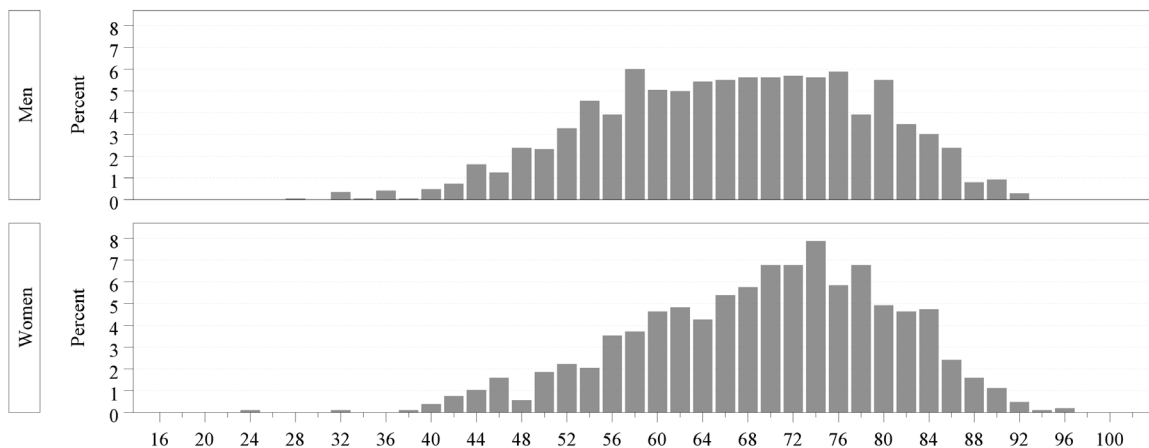


Fig. 3. Alder på diagnosetidspunktet for mænd (øverst) og kvinder (nederst) med RCC diagnosticeret i Region Midt eller Region Nord i perioden 1998-2009(7)

Ætiologi

Ætiologien til RCC er ikke afklaret, men rygning, visse erhvervseksponeringer, hypertension og fedme bliver regnet for at være etablerede risikofaktorer (8-10). Hos patienter i dialyse ses en substantiel forøget risiko for RCC, specielt anses udvikling af erhvervede polycystiske nyrer som den vigtigste risikofaktor blandt dialysepatienter uafhængig af alder, køn og grundsygdom (11;12).

Arv

Selvom de fleste tilfælde af RCC opstår sporadisk viser flere studier, at hvis man har en første grads slægtning med RCC er risikoen for selv at få RCC 2-3 gange forøget (13). Flere genetiske sygdomme er vist at være associeret med RCC, fx von Hippel-Lindau's syndrome og arveligt papillært renalt carcinom. Der er desuden identificeret mange forskellige typer af genetisk prædisposition. Indtil videre er de genetisk forklarede tilfælde dog kun fundet samlet at kunne forklare 5-10 % af RCC tilfældene (Se endvidere afsnittet under patologi om genetik og arvelighed).

Tobaksrygning

Cigaretrygning er den mest konsistent påviste risikofaktor for RCC (14). Tobaksrygning skønnes at kunne forklare 20 % til 30 % af renal celle carcinomer hos mænd og mellem 10 % og 20 % blandt kvinder (15). En nylig meta-analyse har vist en relativ risiko for RCC på 1.54 blandt mandlige rygere og 1.22 blandt kvindelige rygere. Desuden var der en dosisafhængig effekt med en relativ risiko på 2,03 blandt storrygende mænd og 1.58 blandt storrygende kvinder (16). Metaanalysen viste at rygeophør efter 10-15 år medførte et fald i risikoen for at få RCC på 15 % blandt mænd og 30 % blandt kvinder.

Fedme

Fedme er ligeledes meget konsistent i både case-kontrol og kohorte studier fundet at være associeret med øget risiko for RCC. Et systematisk review fra 2001 skønnede at risikoen for at få RCC stiger 7 % for hver enhed man stiger i BMI (17). Overvægt menes at kunne forklare 40 % af RCC tilfældene i USA og 30 % af tilfældene i Europa og den stigende prævalens af overvægt bidrager således til stigningen i incidens af RCC.

Hypertension

Det er vanskeligt at adskille hypertension og den hypertensive behandling når man vurderer risikoen for RCC. Derudover, kan tidlige stadier af RCC i sig selv lede til hypertension. De fleste, men ikke alle, epidemiologiske studier har dog vist øget risiko for RCC, selv når man udelukkende ser på personer, der har haft forhøjet blodtryk i 10 til 15 år, og hvor man således kan udelukke, at blodtrykket er steget på grund af en subklinisk RCC (14).

Arbejds miljø

Selvom RCC ikke betragtes som en erhvervs associeret tumor, foreligger der talrige epidemiologiske studier på området. To kohorte studier og flere case kontrol undersøgelser baseret på selvrapporerede asbesteksponering har vist at asbest eksponering øger risikoen for RCC. Dette er dog ikke blevet bekræftet i en omfattende metaanalyse (18).

Socioøkonomiske forhold

Et nyligt dansk studie har vist at lav socioøkonomisk status er associeret med en øget incidens af RCC (19) Studiet viste også en moderat tendens til bedre overlevelse i de socioøkonomisk velstillede grupper.

Alkohol

Alkoholindtagelse har ikke i epidemiologiske studier vist sig som en selvstændig risikofaktor for RCC.

Diæt

Bortset fra at indtagelse af frugt og grønt relativt konsistent har vist en beskyttende effekt på RCC (20) ser det ikke ud til at diæt har nogen betydende rolle i RCC ætiologi.

Dødelighed

Det skønnes på verdensplan at RCC medfører 1,5 % af alle cancerrelaterede dødsfald (1).

Blandt Nordiske RCC patienter diagnosticeret i perioden 1964-2003 havde danske patienter i hele perioden højere mortalitetsrater både for kvinder og for mænd. (5) Ifølge Rørth og Storm var sidste kalender periode, hvor den danske 5-års relative overlevelse indenfor RCC var lige så god som de øvrige Nordiske landes, 1958-1962 (21). I Danmark var der i perioden 1994-2003 en relativ 1-års overlevelse på 64 % for mænd og 65 % for kvinder, mens de relative 5-års overlevelser tilsvarende var 39 % for mænd og 44 % kvinder (19). Til sammenligning var den gennemsnitlige relative 5-års overlevelse 59,2 % for RCC patienter ifølge 83 cancerregistre i 23 europæiske lande, EURO-CARE-4 (22), mens det amerikanske Society of Clinical Oncology rapporterede en relativ 5-års overlevelse i perioden 1999-2005 på 69 % (23).

I perioden 2000-2002 havde Danmark en standardiseret mortalitetsrate (standardiseret til WHO's verdensstandard) for RCC på 4.6 per 100.000 per år blandt mænd og 2.4 per 100.000 per år for kvinder. (4) Til sammenligning havde Finland, Norge og Sverige i samme periode standardiserede mortalitetsrater på hhv. 3.5, 3.7 og 3.9 per 100.000 per år for mænd og 2.1, 1.8 og 2.3 per 100.000 per år for kvinder. (4) Danmark havde således den højeste mortalitetsrate i de Nordiske lande.

I en regional opgørelse af RCC diagnosticeret i Region Midt og Nord steg den observerede 1-års overlevelse af RCC fra 56 % (1998-2000) til 63 % (2007-2009). Ligeledes forventes det, at 5 års overlevelsen i perioden vil stige fra 33 % i 1998-2000 til 42 % for RCC patienter diagnosticeret i

2007-2009 (se figur 4).(7) Denne udvikling kunne bekræftes på nationalt plan, også når man tog hensyn til eventuelle ændringer i baggrundsbefolkningens dødelig, idet den relative 1-års dødelighed steg fra 65 % (62-68) i 2004-2006 til 70 % (68-73) i 2007-2009 for mænd og fra 63 % (59-67) til 73 % (70-76) for kvinder (24).

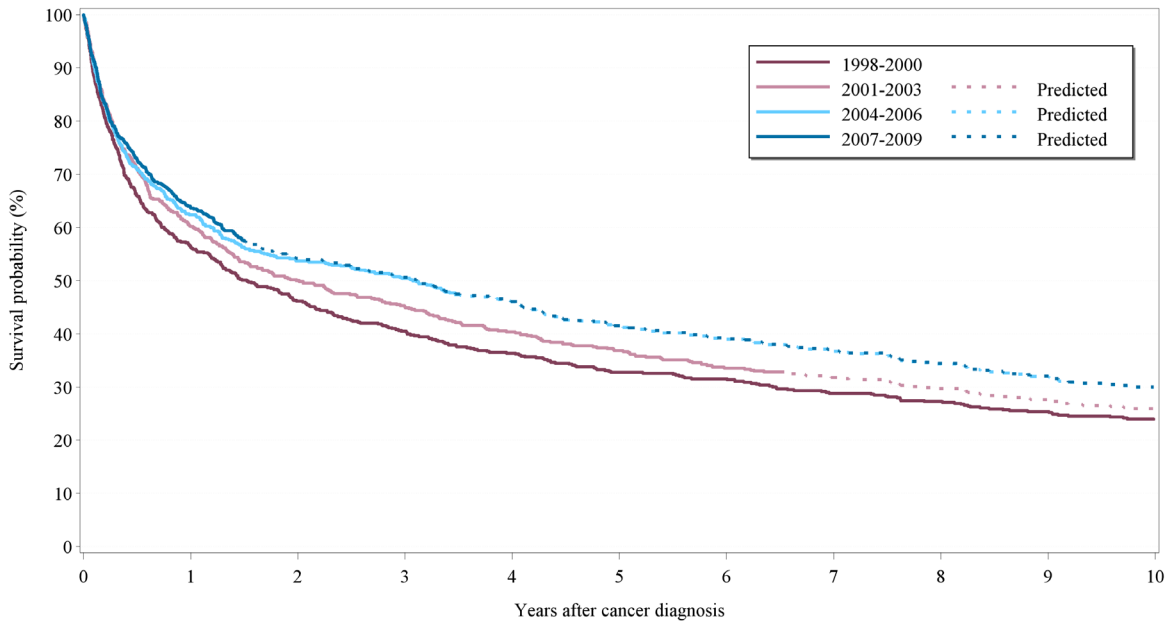


Fig. 4. Den observerede og predikterede overlevelse for danske RCC patienter fra Region Midt og Region Nord fordelt efter diagnosetidspunkt (7)

Referenceliste

- (1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
- (2) Engholm G., Ferlay J, Christensen N, Gjerstorff ML, Johannesen T, Klint Å, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 5.0. 2011.
- (3) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010 Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/>
- (4) Karim-Kos HE, de VE, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008 Jul;44(10):1345-89.
- (5) Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L, Klint A, Bray F, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010 Jun;49(5):655-64.
- (6) Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2007. 2009. Report No.: 3.
- (7) Pelant T, Larsen EH, Lund L, Borre M, Erichsen R, Norgaard M, et al. Survival of patients with kidney cancer in central and northern Denmark, 1998-2009. *Clin Epidemiol* 2011;3 Suppl 1:53-8.
- (8) Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PH. Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Dec;64(3):247-62.
- (9) Dhote R, Thiounn N, Debre B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2004 May;31(2):237-47.
- (10) Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
- (11) Stewart JH, Bucciante 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 Jan;14(1):197-207.
- (12) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. *J Urol* 2005 Nov;174(5):1749-53.
- (13) Noordzij MA, Mickisch GH. The genetic make-up of renal cell tumors. *Urol Res* 2004 Aug;32(4):251-4.
- (14) McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000 Apr;27(2):115-23.
- (15) McLaughlin JK, Lindblad P, Mellempgaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995 Jan 17;60(2):194-8.
- (16) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005 Mar 10;114(1):101-8.
- (17) Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2001 Sep 28;85(7):984-90.
- (18) Rosenberg L, Stephenson WP, Rao RS, Palmer JR, Strom BL, Shapiro S. The diagnosis of renal cell cancer in relation to hypertension (United States). *Cancer Causes Control* 1998 Dec;9(6):611-4.

- (19) Eriksen KT, Petersen A, Poulsen AH, Deltour I, Raaschou-Nielsen O. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the kidney and urinary bladder in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008 Sep;44(14):2030-42.
- (20) Rashidkhani B, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Alcohol consumption and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer* 2005 Dec 10;117(5):848-53.
- (21) Rorth M, Storm HH. [Treatment of cancer patients in the Nordic countries]. *Nord Med* 1998 Nov;113(9):293-6.
- (22) Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007 Sep;8(9):773-83.
- (23) Kris MG, Benowitz SI, Adams S, Diller L, Ganz P, Kahlenberg MS, et al. Clinical cancer advances 2010: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2010 Dec 20;28(36):5327-47.
- (24) Storm HH, Kejs AM, Engholm G. Improved survival of Danish cancer patients 2007-2009 compared with earlier periods. *Dan Med Bull* 2011 Dec;58(12):A4346.

5. PATOLOGI

Tumortype

Maligne tumorer i nyren er ifølge WHO (1) renalcellekarcinomer, urotelkarcinomer, sarkomer, blandingstumorer, hæmatopoietiske og lymfoide tumorer, neuroendokrine tumorer, germinalcelletumorer og metastaser.

Ifølge WHO klassificeres renalcellekarcinomer (RCC) i 4 histologiske hovedtyper på basis af morfologi suppleret med genetik (1).

Den hyppigste type er clearcelle renalcellekarcinomet, som udgør 75-90% af alle renalcellekarcinomer (1-3).

Næsthypigste type er det papillære renalcellekarcinom, som udgør 10-15% (1-3). Denne type underdeles i type 1 (ca 1/3) og type 2 (ca 2/3) ud fra cellernes morfologiske udseende.

Kromofobt renalcellekarcinom udgør 4-5% og samlerørsrenalcellekarcinom < 0,2%.

Andre sjældne typer er det medullære renalcellekarcinom, Xp11 translokation renalcellekarcinom, mucinøst tubulært spindelle renalcellekarcinom, karcinom associeret med neuroblastom og endvidere er der udifferentierede eller uklassificerbare former.

Siden udgivelsen af WHO klassifikationen 2004 er der beskrevet en del andre typer, som forventes at komme med i en kommende klassifikation. En oversigtsartikel beskriver morfologi, immunhistokemi og genetik for tumortyperne indeholdt i WHO 2004 samt de nyere typer (4).

Nogle af disse nyligt beskrevne typer er papillært karcinom af onkocytær type, clear celle papillært karcinom, tubulocystisk karcinom, thyroidealignende (follikulært) karcinom, leiomyomatøst renalcellekarcinom, m. fl.

Alle typer renalcellekarcinom kan have sarkomatoid (sarkomlignende) dedifferentiering, og i den nugældende klassifikation er der ikke længere en type, der hedder sarkomatoidt karcinom. Sarkomatoid vækst er en negativ prognostisk parameter (5;6).

I forhold til clearcelle RCC er mere aggressive typer type 2 papillære renalcellekarcinomer, samlerørsrenalcellekarcinomer og medullære renalcellekarcinomer.

Mindre aggressive typer er kromofobt karcinom, den multilokulære cystiske variant af clearcelle renalcellekarcinomet samt mucinøst og tubulært spindelle renalcellekarcinom.

Den prognostiske information af de histologiske subtyper tabes, når der stratificeres for stadium (7).

Patogenese

Den nuværende viden tyder på, at clearcelle og papillære renalcellekarcinomer udgår fra epitelet i proksimale tubuli, mens onkocytære tumorer (kromofobt karcinom og onkocytom) og samlerørsrenalcellekarcinomer udgår fra epitelet i distale tubuli/samlerør (2). Nogle opfatter samlerørskarcinom og medullært karcinom som intrarenale urotelkarcinomer (8). Udgangspunkt for de øvrige er endnu ikke klarlagt.

Immunhistokemi

De forskellige tumortyper har til en vis grad en karakteristisk immunfænotype (4;9).

Clearcelle renalcellekarcinom og papillært renalcellekarcinom, som er af proksimal tubulus oprindelse, udtrykker udover lavmolekylært cytokeratin, vimentin, CD10, glycoprotein 200 og alpha-methyl acyl coenzym A racemase (AMACR, p504s). Papillært RCC type 1 udtrykker i mange tilfælde tillige cytokeratin 7.

Kromofobt renalcellekarcinom, onkocytomer, samlerørs- og medullære renalcellekarcinomer, som er af distal tubulus oprindelse, udtrykker ikke vimentin, men, udover lavmolekylært cytokeratin, cytokeratin 7, epitel membran antigen (EMA) og CD117 (c-KIT). Af nogle opfattes samlerørskarcinomet og det medullære karcinom som intrarenale urotelkarcinomer, hvilket også afspejles i deres immunfænotype, idet der udover de nævnte markører kan være positiv cytokeratin 20 og cytokeratin 5/6 (8;9).

Der er ingen immunhistokemiske markører, der klart differentierer kromofobt renalcellekarcinom fra onkocytom (10-12).

Genetik og arvelighed

De fleste renalcellekarcinomer er sporadiske. Det estimeres, at 5-10 % er arvelige (13).

Der er i dag identificeret 7 gener, som er associeret med arvelige renalcellekancersyndromer (13).

Table 1. Hereditary Renal Cancer Syndromes		
Syndrome	Histology	Gene
von Hippel-Lindau	Clear cell Renal cysts	<i>VHL</i>
Hereditary papillary renal cell carcinoma	Type 1 papillary	<i>MET</i>
Birt-Hogg-Dubé	Chromophobe Hybrid-oncocytic Clear cell Oncocytoma Renal cysts	<i>BHD</i>
Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma	Type 2 papillary Renal cysts	<i>FH</i>
Tuberous sclerosis	Angiomyolipoma Clear cell Oncocytoma	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>
Succinate dehydrogenase B-associated renal cancer	Clear cell Chromophobe Type 2 papillary Oncocytoma	<i>SDHB</i>

Abbreviation: FH, fumarate hydratase.

Familiære renalcellekancersyndromer. Tabel fra (13).

Ptt. med von Hippel-Lindau syndrom (VHL) har en mutation i *VHL*-genet på den korte arm af kromosom 3 og udvikler clearcelle renalcellekarcinom. 70-85 % af sporadisk forekommende clearcelle renalcellekarcinomer har en genabnormitet af VHL-type (2;13;14).

Arvelig papillært renalcellekarcinom type 1 er vist at være associeret med en mutation i *c-Met protoonkogenet*, og ptt. med type 1 papillært renalcellekarcinom har samme abnormitet (2;13).

Ptt. med syndromet hereditær leiomyomatose udvikler type 2 papillært renalcellekarcinom. Disse ptt. og ptt. med sporadisk forekommende type 2 papillært renalcellekarcinom har mutation i genen, som koder for *fumarat hydrasen* (13;15).

Birt-Hogg-Dubé (BHD) er et syndrom associeret med dannelse af multiple onkocytære nyretumorer, både onkocytomer, kromofobe renalcellekarcinomer og hybridtumorer, men også clearcelle renalcellekarcinomer (13;16;17). Disse ptt. har genabnormitet i *BHD*-genet på den korte arm af kromosom 17. Sporadisk forekommende onkocytomer har bl.a. abnormiteter på kromosom 1 (18).

Kromofobt renalcellekarcinom er endvidere karakteriseret ved ekstensive tab af kromosomer, hyppigst monosomi 1, 2, 6, 10, 13, 17 og 21 (1).

Mutationer i genet kodende for *succinat dehydrogenase B* er vist at være associeret med clearcelle, kromofobe og papillær type 2 renalcellekarcinomer (13). En særlig variant af clear celle karcinomet (med granulært cytoplasma) er associeret med mutationer i SDHB (19).

Patienter med tuberøs sklerose har mutationer i generne *TSC1* og *TSC2* og udvikler clearcelle renalcellekarcinomer (13).

REKOMMANDATION

Familier, hvor to 1. grads slægtninge har nyrecancer, bør tilbydes genetisk rådgivning.

Molekylære markører i renalcellekarcinomer

Tre nyligt publicerede oversigtsartikler opsummerer de diagnostiske og prognostiske molekulære markører af betydning for forståelsen af udvikling af og behandling af renalcellekarcinomer (4;14;20). Talrige markører er undersøgt, men ingen af disse har endnu vundet indpas til rutinemæssig klinisk brug. De vigtigste er VHL-genet, CA9/CAIX, VEGF, PDGF, HIF1a, mTOR, p53, Ki67, CXR3, CXR4, MMP-2, MMP-9, IGF2, EpCAM, vimentin, fascin, livin og survivin (14).

Gradering af RCC

Der har i tidens løb været anvendt forskellige graderingssystemer til renalcellekarcinomer. Fuhrmans graderingssystem (21) med 4 grader anbefales i dag af de fleste (3;22-24). Det blev udviklet på basis af 103 clearcelle renalcellekarcinomer og er en ren cytomorfologisk gradering baseret på kernemorfologi. Der arbejdes med 4 grader. Grad 1 har små ensartede runde kerner på størrelse med en erytrocyt uden nukleoler. Grad 2 har lidt større, let uensartede kerner med indistinkte nukleoler, der kun kan ses ved stor forstørrelse. Grad 3 har store uregelmæssige kerner med hyperkromasi og distinkte nukleoler, der kan ses ved lille forstørrelse. Grad 4 har store pleomorfe uregelmæssige kerner med klumpet kromatin og distinkte nukleoler.

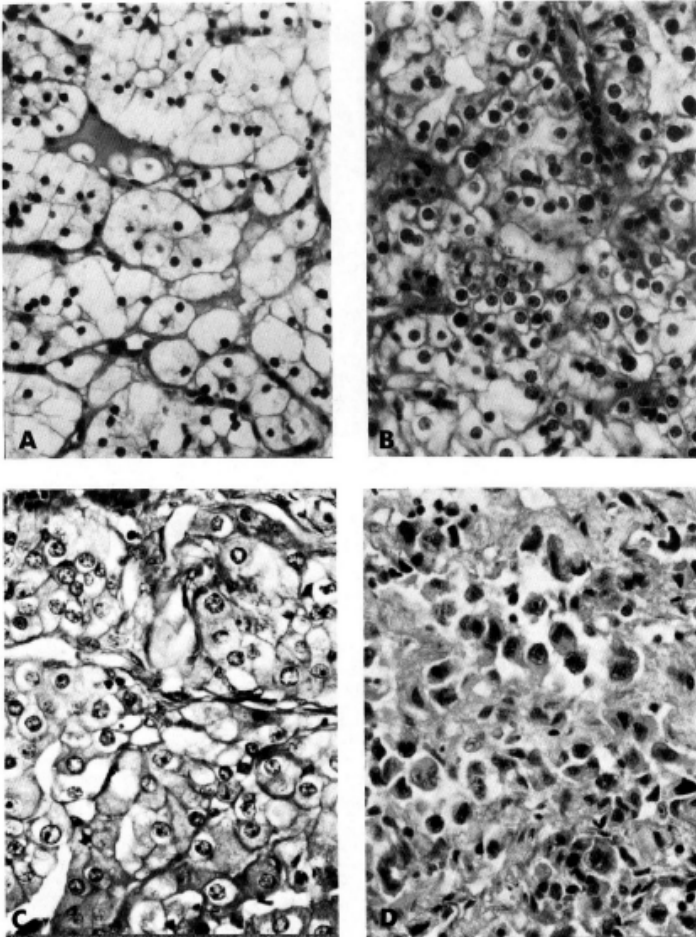


FIGURE 1
 (A) Grade 1 renal cell carcinoma. There is a solid arrangement of clear cells which exhibit regular, uniform round nuclei comparable in size to the red blood cells seen in the field. Nucleoli are absent. (B) Grade 2 renal cell carcinoma. Solid sheet of cells with nuclei varying in size, generally larger than in the grade 1 tumors. The nuclear outlines are slightly irregular and nucleoli are frequently visible at high power. (C) Grade 3 renal cell carcinoma. Cells exhibit large nuclei with hyperchromasia along with marked variability in size and shape. Nucleoli are large and conspicuous. (D) Grade 4 renal cell carcinoma. Solid clusters of cells which have large pleomorphic nuclei, with extremely irregular outlines, often multilobed and with chromatin clumping and conspicuous nucleoli.

Fuhrman grad 1-4. Figur fra (21).

Graderingen har vist sig at have god prognostisk information (25-27) og reproducerbarhed (28;29). Det anbefales også anvendt til papillære renalcellekarcinomer, mens det diskuteres, hvorvidt det kan anvendes på det kromofobe renalcellekarcinom, der cytologisk kan være af høj malignitetsgrad (grad 3-4), mens dets biologiske opførsel er relativt godartet, hvorfor et andet graderingssystem er foreslået for denne tumortype (30;31).

REKOMMANDATION

Fuhrmans graderingssystem bør anvendes ved alle typer renalcellekarcinomer.

Andre histologiske prognostiske faktorer

Nekrose er en prognostisk indikator, der indgår i flere prognostiske indices med formålet at opdele ptt. i grupper med lav, intermediær og høj risiko. Der angives varierende definitioner på nekrose. Flere angiver, at nekrose er til stede, hvis den udgør mindst 10% makroskopisk og dette bekræftes mikroskopisk (32;33). I andre arbejder angives nekrose til stede som kvalitativt mål (til stede/ikke til stede).

Sarkomatoid vækst er en negativ prognostisk parameter (5;6).

Intratumorale neutrofile granulocytter i områder uden nekrose er en netop beskrevet negativ prognostisk faktor (34).

TNM-stadium

Den vigtigste anatomiske prognostiske faktor er TNM-stadium. Nedenstående klassifikation er fra 2009 og taget i anvendelse 1. januar 2010 (35) med en mindre korrektion i maj 2011. Et p foran T, N og M betyder 'patologisk' eller 'postkirurgisk'.

T0	Ingen primærtumor
T1	Tumor \leq 7 cm og begrænset til nyren
T1a	Tumor \leq 4 cm og begrænset til nyren
T1b	Tumor $>$ 4 cm og begrænset til nyren
T2	Tumor $>$ 7 cm og begrænset til nyren
T2a	Tumor \leq 10 cm og begrænset til nyren
T2b	Tumor $>$ 10 cm og begrænset til nyren
T3	Tumor udenfor nyren, men ikke i samsidig binyre eller gennem fascia renalis (Gerotas fascie)
T3a	Invasion i perirenalt fedt inkl. fedt i sinus renalis eller makroskopisk i vena renalis inkl. dennes muskelholdige grene
T3b	Makroskopisk invasion i vena cava inferior (eller dennes væg) under diafragma
T3c	Makroskopisk invasion i vena cava inferior (eller dennes væg) over diafragma
T4	Invasion gennem fascia renalis (Gerotas fascie) eller invasion i samsidig binyre
Tx	Stadium ikke fastlagt/kan ikke fastlægges
N0	Ingen lymfeknuder metastaser påvist mikroskopisk
N1	Regionale lymfeknudemetastase påvist mikroskopisk
Nx	Lymfeknuder ikke undersøgt/lymfeknudestatus ukendt
M1	Mikroskopisk verificerede fjerne metastaser

I TNM 2009 præciseres det, at pM0 og pMx ikke længere skal anvendes.

T-stadium

I TNM 2009 opereres med cut off værdier for tumorstørrelse ved 4, 7 og 10 cm. Disse værdier er kontroversielle og under overvejelse, og i et andet arbejde angives tillige værdierne 3 og 5 cm som klinisk betydende (36).

Spredning udenfor nyren sker gennem kapslen samt ind i sinus renalis, her både som direkte spredning og som spredning i kar (hovedsageligt vener, sjældnere i lymfekar). I et arbejde omhandlende 175 konsekutive nefrektomier, hvor udtagning af overgangen mellem tumor og sinus renalis var gjort ekstensivt (totalindstøbt i 50 tilfælde og i de øvrige 125 mindst 5 snit) er det vist, at spredning til sinus renalis er den hyppigste spredningsvej både til sinusfedt og i muskelholdige mindre grene af vena renalis (37). 120 af disse 175 var clearcelle renalcellekarcinomer, og af disse havde 59 (49,2 %) spredning til sinus renalis. Af disse havde 30 (25 %) også invasion gennem den fibrøse kapsel perifert. Ingen havde kun kapselinvasion. Ingen tumorer under 1 cm havde sinusinvasion, af tumorer 1,1-4 cm havde 15% sinusinvasion, af tumorer 4,1-7 cm havde 68% sinusinvasion, mens 97% af tumorer >7 cm havde sinusinvasion. Et tidligere arbejde af samme forfatter omhandlende de første 100 af nævnte serie viser sammenhængen mellem størrelse og sinus invasion for hhv. alle typer renalcellekarcinom og clearcelle renalcellekarcinom (38). Disse 2 arbejder er summeret i skemaform i nedenstående tabel 4 (39).

TABLE 4. Relationship Between Tumor Size and the Presence of Renal Sinus Invasion

Tumor Diameter (cm)	% Renal Sinus Invasion		
	Clear Cell RCC (n = 73, 2004) ⁴	All Cases (n = 100, 2004) ⁴	Clear Cell RCC (n = 122, 2005) ⁵
≤1.0	0	0	0
> 1.0-2.0	20.0	16.6	10.0
> 2.0-3.0	18.1	14.3	11.1
> 3.0-4.0	22.2	16.6	25.0
> 4.0-5.0	47.1	38.5	61.2
> 5.0-6.0	100	60.0	71.4
> 6.0-7.0	71.4	71.4	75.0
> 7.0	100	81.8	97.0

Adapted from Figures 6 and 7, *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1594-16004 and Table 2, *J Urol.* 2005;174:1199-1202.

Tumorstørrelse og sinus renalis invasion. Figur fra (37).

Et arbejde der sammenligner en nefrektomiudskæringsprotokol med særlig opmærksomhed på tumor-sinus renalis overgangen med en historisk serie af nefrektomier, som var udskåret uden særlig fokus på denne parameter, viste, at førstnævnte protokol fandt signifikant ($p < 0,001$) flere tilfælde med vaskulær spredning i kar i sinus renalis, vena renalis eller vena cava inferior, idet der fandtes spredning i 40 af 69 (58 %) tilfælde mod 69 af 176 (39 %) i den historiske serie (40).

Et arbejde har sammenlignet effekten af supplerende udskæring med særligt fokus på sinus renalis hos 33 ptt. med pT1, som døde med metastatisk sygdom, og 33 ptt., som ikke fik metastatisk sygdom (kontroller). 42% af ptt. med metastatisk sygdom havde uerkendt sinus renalis invasion mod 6% af kontrollerne. 58% med metastatisk sygdom havde endvidere invasion i små vener mod 21% af kontrollerne. I alt 67% af ptt. med metastatisk sygdom havde enten sinus renalis invasion eller invasion i små vener mod 21% af kontrollerne (41).

Der er forskellige anbefalinger til, hvor mange snit, der skal tages ud fra tumor-sinus overgangen. Et arbejde (40) anbefaler mindst 10 snit, men totalindstøbning, såfremt der ikke påvises karinvasion

i de primært udtagne snit. Et andet (38) anbefaler 5 snit omfattende de mest suspekte områder. Et tredje (42) anbefaler 1 snit pr. cm, tumor-sinus overgangen andrager.

REKOMMENDATION

Ved udskæring af en nefrektomi bør sinus renalis - tumor overgangen være totalindstøbt eller repræsenteret ved mindst 5 snit.

N-stadium

Regionale lymfeknuder er lymfeknuder i hilus samt abdominale paraaortiske og paracavale lymfeknuder.

M-stadium

Fjernmetastasering sker hæmatogent til bl.a. lunger, lever, knogler, bløddede, pleura, binyre, hjerne samt ikke-regionale lymfeknuder.

Håndtering af en nefrektomi (radikal eller partiel) Urologens opgave

Præparatet fremsendes optimalt intakt og ufikseret. Evt. vacuum, hvis lang transportvej/-tid.

Oplysninger om klinisk T-, N- og M-stadium.

Markering af vena renalis' resektionsrand.

Såfremt der er tæt relation til områder med muligt efterladt tumorvæv skal dette markeres.

Såfremt hilusfedtet omfatter en regional lymfadenektomi, skal dette fremgå af rekvisitionen.

Håndtering af en nefrektomi (radikal eller partiel)

Patologens opgave

Håndtering ved modtagelsen

Vena renalis' resektionsrand identificeres.

Områder med mulig ikkefri resektionsrand identificeres og blækmarkeres.

Flækning med kapslen intakt let asymmetrisk medalt fra hilus gående lateralt. Yderligere dybe fikseringsfremmende snit fra den derved opståede flade med 1 cm mellemrum horisontalt gennem tumor.

Pelvis og ureter opklippes.

Der udtages evt. væv til biobank eller andre specialundersøgelser. Anbefalinger fra den Danske CancerBiobank om håndtering af væv bør følges (43).

Makroskopisk beskrivelse bør omfatte

Nyren: Mål i 3 dimensioner.

Tumor: Størrelse (max diameter)

Lokalisation

Udseende: farve, nekrose (skal kvantiteres i %), homogenicitet osv

Udbredning: sinus renalis, fibrøs kapsel, fascia renalis, karspredning (adhærent eller fri trombe), binyreinvolvering, resektionsrand(-e)

Ikke tumorbærende nyrevæv

Fedt/lymfeknuder: Antal lymfeknuder/tumornoduli identificeret makroskopisk

Snitudtagning bør omfatte

Mindst 1 snit pr. cm, som tumors største diameter andrager. Dog mindst 3 snit.

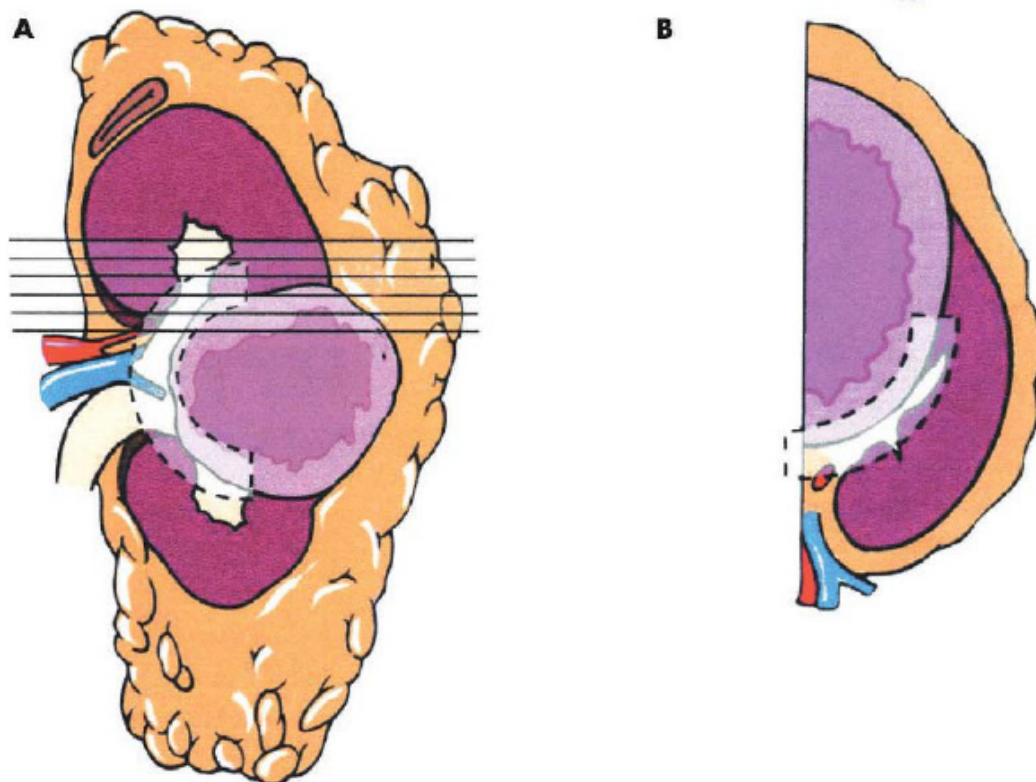
Disse skal belyse

Tumor-sinus renalis overgangen (figur A og B fra (40)) med

overgangen totalindstøbt

eller

1 snit pr. cm, overgangen måler, dog mindst 5 snit, fra de mest invasionssuspekterede områder



Tumors nærmeste relation til

- fibrøs kapsel
- fascia renalis
- evt. binyre
- resektionsrand i perirenalt/peripelvint fedt

Snit fra områder med nekrose og mistænkt sarkomatoid vækst

Hvis karinvasion med tumortrombe, skal disse områder indstøbes

Resektionsrand i vena renalis

Snit fra ikke tumorbærende nyrevæv langt fra tumor

Lymfeknuder/tumornoduli i hilusfedt eller hvis sendt separat som lymfadenektomi

- En lymfeknude er karakteriseret som en nodulær ansamling af lymfatisk væv med sinusgange. Kapseltilstedeværelse er ikke et obligat krav (44).
- Et metastatisk infiltrat, der har form som lymfeknude (afrundet) opfattes som lymfeknudemetastase, mens et uregelmæssigt metastatisk infiltrat opfattes som diskontinuert tumorspredning (35).

Mikroskopisk beskrivelse bør omfatte

Tumortype jvr. WHO 2004

om nødvendigt karakteristik vha. immunhistokemi

Fuhrman grad

Sarkomatoid vækst (skønnet andel på basis af makroskopi og mikroskopi i %)

Nekrose (skønnet andel på basis af makroskopi og mikroskopi i %)

Mikroskopisk verifikation af makroskopisk mistænkt karinvasion

Mikroskopisk karinvasion udover dette

pT, pN, evt. pM-stadium

Leibovich score (se også s. 69)

er en sum af 5 histologiske parametre: pT-stadium (0-4), pN-stadium (0-2), tumorstørrelse (0-1), Fuhrman grad (0-3) og nekrose (0-1). Dvs. score kan være mellem 0 og 11.

Leibovich score bygger på TNM 2002, men kan uden problemer anvendes ud fra TNM 2009.

pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-4	4
pNx-pN0	0
pN1	2
Tumorstørrelse < 10 cm	0
Tumorstørrelse ≥ 10 cm	1
Fuhrman grad 1-2	0
Fuhrman grad 3	1
Fuhrman grad 4	3
Ingen nekrose	0
Nekrose	1

Marginstatus

hvis påvist karinvasion er dette også resektionsrand i vena renalis
hvis partiel nefrektomi er dette også den kirurgiske margin mod nyreresten

Forandringer i ikke tumorbærende nyrevæv (45;46).

REKOMMENDATION

Patologirapporten bør indeholde oplysninger om tumortype (WHO), Fuhrman grad, tumordiameter, evt. nekrose og/eller sarkomatoid vækst, pT-, pN- og evt. pM-stadium, Leibovich score, forandringer i ikketumorbærende nyrevæv, indgrebets radikalitet og præparattype.

Håndtering af en metastasektomi

Makroskopisk beskrivelse bør omfatte

Type af resektat

Mål på metastasen(-erne)

Bedømmelse af den kirurgiske resektionsrand.

Snitudtagning bør omfatte

Mindst 1 snit pr. cm maximum tumordiameter omfattende nærmeste relation til den kirurgiske resektionsrand.

SNOMED-kodning

Den landsdækkende nyrekancerdatabase trækker som de øvrige urologiske cancerdatabaser data fra patobanken www.patobank.dk via Landregister for Patologi (LRP) (47).

Derfor anbefales en struktureret minimumskodning. Se kodevejledningen Kodning af neoplastiske nyrelæsioner ud for afsnittet T71 Nyre i den danske SNOMED www.patobank.dk.

REKOMMENDATION

Patoanatomiske besvarelser omhandlende nyrecancer bør følge kodevejledningen på www.patobank.dk

Referenceliste

- (1) Tumours of the Kidney. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, editors. WHO Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004. p. 9-88.
- (2) Flanigan RC. Renal tumors: the good, the bad, and the ugly. *Int J Urol* 2007 Jul;14(7):575-80.
- (3) Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology; 2009.
- (4) Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):634-43.
- (5) Cangiano T, Liao J, Naitoh J, Dorey F, Figlin R, Belldgrun A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* 1999 Feb;17(2):523-8.
- (6) de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 Mar;25(3):275-84.
- (7) Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20;23(12):2763-71.
- (8) Sibony M, Vieillefond A. [Non clear cell renal cell carcinoma. 2008 update in renal tumor pathology]. *Ann Pathol* 2008 Oct;28(5):381-401.
- (9) Vyberg M. *Anvendt Immunhistokemi*. 7 ed. København: Bioanalytikeruddannelsen; 2007.
- (10) Shen SS, Krishna B, Chirala R, Amato RJ, Truong LD. Kidney-specific cadherin, a specific marker for the distal portion of the nephron and related renal neoplasms. *Mod Pathol* 2005 Jul;18(7):933-40.
- (11) Adley BP, Gupta A, Lin F, Luan C, Teh BT, Yang XJ. Expression of kidney-specific cadherin in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol* 2006 Jul;126(1):79-85.
- (12) Kuehn A, Paner GP, Skinnider BF, Cohen C, Datta MW, Young AN, et al. Expression analysis of kidney-specific cadherin in a wide spectrum of traditional and newly recognized renal epithelial neoplasms: diagnostic and histogenetic implications. *Am J Surg Pathol* 2007 Oct;31(10):1528-33.
- (13) Linehan WM. Genetic basis of bilateral renal cancer: implications for evaluation and management. *J Clin Oncol* 2009 Aug 10;27(23):3731-3.
- (14) Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, Moch H. Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):851-63.
- (15) Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997 May;16(1):68-73.
- (16) Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell* 2005 Aug;8(2):143-53.
- (17) Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002 Aug;2(2):157-64.
- (18) Lindgren V, Paner GP, Omeroglu A, Campbell SC, Waters WB, Flanigan RC, et al. Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):602-4.

- (19) Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt LS, Neckers L, Bottaro DP, et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med* 2010;61:329-43.
- (20) Yan BC, Mackinnon AC, Al-Ahmadie HA. Recent developments in the pathology of renal tumors: morphology and molecular characteristics of select entities. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Jul;133(7):1026-32.
- (21) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-63.
- (22) Kirkali Z, Algaba F, Scarpelli M, Trias I, Selvaggi FP, Van PH. What does the urologist expect from the pathologist (and what can the pathologists give) in reporting on adult kidney tumour specimens? *Eur Urol* 2007 May;51(5):1194-201.
- (23) Che M, Grignon DJ. Handling and reporting of tumor-containing kidney specimens. *Clin Lab Med* 2005 Jun;25(2):417-32.
- (24) Algaba F, Trias I, Scarpelli M, Boccon-Gibod L, Kirkali Z, Van PH. Handling and pathology reporting of renal tumor specimens. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):437-43.
- (25) Montironi R, Mikuz G, Algaba F, Lopez-Beltran A, Hamilton PW, Parkinson C. Epithelial tumours of the adult kidney. *Virchows Arch* 1999 Apr;434(4):281-90.
- (26) Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1090-5.
- (27) Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'Amico A, Piloni S, Rubilotta E, et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001;67(2):130-4.
- (28) Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N, Dal BM, et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):663-9.
- (29) Lang H, Lindner V, de FM, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005 Feb 1;103(3):625-9.
- (30) Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007 Jun;31(6):957-60.
- (31) Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Moch H, Young A, Stricker H, Lyles R, et al. A Novel Nuclear Grading Scheme for Chromophobe Renal Cell Carcinoma (ChRCC); Prognostic Utility and Comparison with Fuhrman's Nuclear Grade (FNG). *Mod Pathol* 2006;19(1S):154A.
- (32) Pflanz S, Brookman-Amissah S, Roigas J, Kendel F, Hoschke B, May M. Impact of macroscopic tumour necrosis to predict survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(6):507-13.
- (33) Lee SE, Byun SS, Oh JK, Lee SC, Chang IH, Choe G, et al. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1332-7.
- (34) Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordmark M, Lundbeck F, von der MH. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4709-17.
- (35) TNM Classification of Malignant Tumours. 7 ed. John Wiley & Sons; 2009.
- (36) Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003 Aug;30(3):467-80.

- (37) Thompson RH, Leibovich BC, Chevillie JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1218-21.
- (38) Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004 Dec;28(12):1594-600.
- (39) Grignon D, Paner GP. Renal cell carcinoma and the renal sinus. *Adv Anat Pathol* 2007 Mar;14(2):63-8.
- (40) Griffiths DF, Nind N, O'Brien CJ, Rashid M, Verghese A. Evaluation of a protocol for examining nephrectomy specimens with renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2003 May;56(5):374-7.
- (41) Thompson RH, Blute ML, Krambeck AE, Lohse CM, Magera JS, Leibovich BC, et al. Patients with pT1 renal cell carcinoma who die from disease after nephrectomy may have unrecognized renal sinus fat invasion. *Am J Surg Pathol* 2007 Jul;31(7):1089-93.
- (42) Fleming S, Griffiths DF. Best Practice No 180. Nephrectomy for renal tumour; dissection guide and dataset. *J Clin Pathol* 2005 Jan;58(1):7-14.
- (43) Cancerbiobank. <http://www.danskcancerbiobank.dk/> 2009 Available from: URL: <http://www.danskcancerbiobank.dk/>
- (44) Schmidt MB, Engel UH, Mogensen AM, Petersen LN, Bulow S, Wied U, et al. [Resection time and number of detected colorectal lymph nodes in resection specimens with carcinoma]. *Ugeskr Laeger* 2009 Aug 24;171(35):2458-62.
- (45) Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S, Rennke HG, Nose V. Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure. *Am J Surg Pathol* 2006 May;30(5):575-84.
- (46) Bonsib SM, Pei Y. The non-neoplastic kidney in tumor nephrectomy specimens: what can it show and what is important? *Adv Anat Pathol* 2010 Jul;17(4):235-50.
- (47) Danske Regioner. Patologidatabank. <http://www.patobank.dk/> 2009 Available from: URL: <http://www.patobank.dk/>

6. BILLEDDIAGNOSTIK

Diagnostiske modaliteter

I løbet af de seneste fem til ti år, er den intravenøse urografi i vidtgående omfang forsvundet som en hyppig radiologisk undersøgelse (1) og er blevet erstattet af CT-skanning, både ved diagnostik af nyresten og ved udredning af patienter med hæmaturi.

Ved anvendelse af multidetektor CT-skanning er anvendeligheden af CT-skanning øget og finder også anvendelse ved vaskulære problemstillinger i urologien, herunder udredning af potentielle nyredonorer og nyrerecipienter.

CT-skanning

Moderne CT-skanning kan udføres hurtigt og effektivt. Det er på nye skannere muligt at tilrettelægge skanningen i forhold til injektion af kontraststof, så patienter kan skannes både i kontraststoffets arterie-, vene- og udskillelsesfase(2).

Der er ikke tvivl om at CT-urografi i øjeblikket er den mest effektive udredning af patienter med hæmaturi – og i øvrigt en lang række andre urologiske problemstillinger (3).

MR-skanning

MR-skanning har som modalitet udviklet sig i et noget mere behersket tempo end CT-skanning, men er i tiltagende grad en attraktiv modalitet, også ved billeddiagnostik i forbindelse med urologiske problemstillinger (4–6).

MR-skanning er ekvivalent med CT-skanning ved stadieinddeling af nyretumorer, men har en noget mindre sensitivitet for sten i nyrer og urinveje, som hos patienter med nydiagnosticeret hæmaturi er en væsentlig differentialdiagnose (3,7,8) .

Nyere undersøgelser antyder, at det i et vist omfang kan være muligt at karakterisere nyretumorer histologisk ved hjælp af deres udseende på forskellige typer af MR-billeddannelse (sekvenser) eller ved hjælp af dynamisk kontrastundersøgelse (9,10).

Risikoen for nefrogen scleroserende fibrose (NSF) ved anvendelse af gadoliniumholdigt MR-kontraststof på patienter med svært nedsat nyrefunktion har begrænset anvendelsen af MR hos denne kategori af patienter, hvor MR-skanning tidligere blev anset som attraktiv (11,12).

Den væsentligste begrænsning for anvendelse af MR-skanning som rutinemetode ved udredning af hæmaturopatienter er kapaciteten for MR-skanninger.

Ultralyd og kontraststofassisteret ultralyd

Ultralydundersøgelse forbliver en værdifuld teknik, både ved udredning af de patienter, der ikke kan udredes effektivt med CT- eller MR-skanning og som vejledning for placering af nefrostomier og for biopsitagning.

Ultralyd er velegnet til påvisning af tumorer i nyrenes parenkym, men i mindre grad til påvisning af tumorer i nyrebækken og ureteres. Anvendelse af kontraststof ved ultralydskanningen øger sensitiviteten for tumorer, men kræver nogen erfaring at anvende (13–15).

Ultralydskanning bruges desuden som vejledning ved biopsi fra tumorer i nyrene. Der foretages ikke rutinemæssigt biopsi af nyretumorer, men for patienter med tumorer med usædvanlig morfologi kan biopsi være nødvendigt. Den stigende anvendelse af minimalt invasive teknikker til behandling af små tumorer øger behovet for præoperativ biotisk verificering af disse. Inoperable tumorer kræver endvidere histologisk verifikation inden iværksættelse af medicinsk onkologisk behandling.

Nuklearmedicinske undersøgelser

Nuklearmedicinske undersøgelser anvendes til nærmere karakterisering af nyrefunktionen samt til påvisning af knoglemetastaser. Hverken den europæiske (16) eller japanske rekommandation (17) for udredning af nyrecancer rekommanderer dog rutinemæssig udredning for knoglemetastaser hos patienter, der ikke er symptomatiske for disse. Knoglemetastaser kan påvises ved andre undersøgelser, fx både MR- og CT-skanning, hvor det generelt kan anbefales at anvende MR-skanning ved mistanke om metastaser til columna.

Anvendelse af PET/CT ved diagnostik af nyrecancer har ikke vundet indpas, specielt fordi en høj andel af nyrecancer ikke udviser forøget optag af deoxyglucose. Heller ikke ved evaluering af metastatisk sygdom har PET/CT vundet indpas, igen fordi manglende optag af deoxyglucose ikke udelukker tilstedeværelsen af malignitet i suspekterede forandringer (18–20).

Ved responsevaluering i tumorer eller metastaser, som behandles med angiogenesehæmmere, er PET/CT derimod en mulig evalueringmetode hos patienter, hvor der kan påvises deoxyglucoseoptagelse ved behandlingens begyndelse (21).

Der foreligger desuden enkeltstående rapporter om, at andre bærestoffer for tracers end deoxyglucose kan være af betydning ved evaluering af respons, fx 11-C acetat (22).

CT-skanning

Ved udredning af hæmaturi er det nødvendigt at udføre mindst en skanning uden anvendelse af kontraststof med henblik på påvisning af urinvejssten. Det er desuden nødvendigt at skanne nyren mens parenkymet er fuldt opalificeret af kontraststof (venefase) og urinvejsystemet, når det er fyldt med kontraststof (udskillelsesfase).

Det er muligt at tilrettelægge CT-skanningen så de to sidste betingelser kan opfyldes samtidig ved at indgive intravenøst røntgenkontraststof i to omgange (split-bolus skanning) (23).

I forbindelse med indførelsen af CT-urografi er det en bekymring, at patienterne risikerer at blive udsat for en unødigt høj strålingsdosis (24). Der eksisterer ikke et konsensus om patientselektion til CT-urografi. Der er tegn på, at den tekniske udvikling vil medføre, at strålingsdosis for CT-urografier vil være faldende (25).

Anvendelse af furosemid ved CT-urografi

En række undersøgelser peger på at diagnostikken af tumorer i pelvis og ureter bliver væsentligt bedre ved anvendelse af furosemid (typisk omkring 8-12 mg som engangsbolus 5-10 minutter før skanning i ekskretionsfase) (2,26,27). Der er ikke i øjeblikket konsensus om anvendelse af furosemid. Det kan anbefales at afdelinger, som udfører mange CT-urografier overvejer at tage teknikken i brug.

Hvis patienten ikke kan tåle en CT-skanning på grund af nedsat nyrefunktion

Hvis patienten på grund af nedsat nyrefunktion ikke kan få udført en CT-skanning med kontraststof er der ikke i øjeblikket alternativer, som har sammenlignelige sensitivitets og specificitets profiler med CT-skanning. MR-skanning uden anvendelse af kontraststof er et alternativ, ligesom ultralyd, måske med anvendelse af ultralydkontraststof. Konsensus på de respektive afdelinger, vedrørende anvendelsen af disse teknikker er nødvendig, idet både MR-skanning og kontrastunderstøttet ultralyd er teknikker som kræver betydelig ekspertise.

Patienter som ikke længere har en nyrefunktion kan under alle omstændigheder CT-skannes med anvendelse af kontraststof. Hos disse patienter anbefales at MR-kontraststof kun anvendes efter nøje overvejelse. [Sundhedsstyrelsens anbefalinger. Endnu ikke offentliggjort].

Patienter med nyrecancer, som hverken tåler CT- eller MR-kontraststof kan udredes for spredning til lungerne med CT-skanning uden anvendelse af kontraststof (28).

MR-skanning

MR-skanning er et alternativ til CT-urografi, hvor sensitiviteten for nyresten dog er noget reduceret, ligesom modaliteten er uegnet til at påvise metastatisk sygdom i thorax (3).

Hos patienter, hvor der er tvivl om udbredningen af en tumortrombe i vena cava, kan MR-skanning anvendes til kortlægning af tumortromben, Multidetektor CT-skanning er vist at være lige så effektivt (8,29,30).

Hvis en patient ikke kan gives kontraststof (hverken røntgenkontraststof eller MR-kontraststof) er diffusionsvægtet MR-skanning et muligt alternativ til karakterisering af processer i nyrene (9).

Supplerende undersøgelser ved påvist nyrecancer

Alle patienter, som får påvist cancer eller hvor radiologiske undersøgelser giver stærk mistanke om cancer, bør have foretaget en supplerende CT-skanning af thorax med henblik på metastatisk sygdom. Undersøgelsen kan eventuelt udføres som lavdosisskanning. Det er ikke specifik evidens for at CT-skanning i forhold til konventionel røntgen af thorax fører til en forbedring af patienternes overlevelse eller behandling (31). Derimod er der væsentlig evidens for, at CT-skanning er meget mere sensitiv for tumorer i lungerne end konventionel røntgen af thorax (28,31-33).

Udredning af patienter, hvor der er rejst mistanke om nyrecancer ved en anden undersøgelse

Disse patienter er i langt de fleste tilfælde undersøgt med ultralyd hvor der er påvist en forandring, som kan være en nyrecancer.

Hos disse patienter er CT-skanning også et førstevalg. Undersøgelsen kan udføres som en CT-urografi som anført ovenfor. Anvendelsen af en undersøgelse af nyreregionen i arteriefase vil gøre en vurdering af muligheder for partiel resektion lettere.

Opfølgning af patienter med komplet resektion af nyrecancer

Risikoen for recidiv efter komplet resektion af små nyretumorer er lille, det anbefales derfor at opfølgingsprogrammer fastsættes for den enkelte patient ud fra en konkret vurdering (16,34) af recidivrisikoen. European Association of Urology guidelines (16) anbefaler opfølgning med ultralyd og røntgenundersøgelse af thorax ved lav risiko, men ikke rutinemæssig CT-skanning. Hos patienter med mistanke om recidiv (symptomer) udføres CT-skanning.

Opfølgning/kontrol af patienter i onkologisk behandling

De fleste onkologiske patienter følges i skemalagte programmer. Det er derfor ikke nødvendigt at fastsætte retningslinjer for dette.

Patienter med særlig risiko for nyrecancer

Forholdene for disse patienter (fx patienter med von Hippel-Lindau) fastlægges i forbindelse med referenceprogrammer for de enkelte særlige risikogrupper.

Patienter med små tumorer (<3-4 cm)

Den tiltagende anvendelse af CT-skanning har medført at der opdages flere små nyretumorer. Billeddiagnostisk frembyder disse tumorer problemer med hensyn til klassifikation (35).

En række undersøgelser har vist, at det er forsvarligt at observere patienterne (36–40). Observationsskanninger kan udføres med CT eller MR. CT-skanningerne bør udføres i venefase.

Nyrecyster

Nyrecyster er et radiologisk og kirurgisk problem, fordi der er et væsentlig overlap mellem udseendet af benigne cyster og cystiske carcinomer, som kræver kirurgisk behandling (41).

Som regel er det muligt at karakterisere cystiske forandringer i nyrene som enten simple cyster eller cyster, der kræver kirurgi (41).

Der er imidlertid en restgruppe, hvor der er tvivl om, hvorvidt der er tale om en benign eller malign læsion hvor man vil være tilbøjelig til at følge patienten i stedet for at tilbyde kirurgi.

I denne kategori af patienter kompliceres billedet yderligere af, at der ikke er væsentlig videnskabelig dokumentation hverken for intervallet mellem kontroller, modaliteten, som skal anvendes eller varigheden af kontrolprogrammet (41).

Diagnostik

De fleste nyrecyster findes tilfældigt i forbindelse med andre undersøgelser, som regel CT-skanninger af abdomen. I de fleste tilfælde er det muligt at karakterisere cysterne som simple, hvor hverken yderligere udredning eller opfølgning er nødvendig.

Hos en række patienter, findes nyrecyster i forbindelse med kontrol af andre cancersygdomme, også hos disse patienter er cysterne som regel simple og kræver ikke yderligere billeddiagnostik, ligesom patienterne i de fleste tilfælde allerede indgår i et kontrolprogram, hvorfor dette heller ikke er nødvendigt.

Der er påvist en god korrelation mellem ultralyd med kontraststof og CT-klassifikation af cyster (42). Et lignende forhold findes for MR og CT-skanning (43), der er derfor ikke grundlag for at rekommandere den ene metode frem for den anden, hverken ved diagnostik eller kontrol. Der foreligger ingen dokumentation for at multidiagnostik er nødvendig, d.v.s. at der ikke er indikation for at anvende mere end en modalitet ved karakterisering.

Det generelle indtryk af ultralyd og MR ved diagnostik af cystiske nyrelæsioner er, at begge teknikker synes at klassificere en lidt større andel af patienterne i en dårligere prognostisk gruppe.

Diagnostiske undersøgelser

Som anført, kan både CT, ultralyd og MR anvendes ved klassifikation af cystiske processer i nyren. En undersøgelse med henblik på karakterisering af en cyste, der ikke umiddelbart kan karakteriseres som benign skal kunne svar på: Om der er opladning, om der er septa, og om der er forkalkning.

Det kræver, at der anvendes kontraststof ved undersøgelsen med alle tre modaliteter.

Klassifikation af nyrecyster

Nyrecyster kan klassificeres efter flere kriterier, det almindeligste er udviklet af Bosniak (44), som inddeler cystiske nyrelæsioner i en række klasser. I den daglige praksis, er det imidlertid manges opfattelse at dette system komplicerer kommunikationen om cysterne og beslutningerne om, hvad der skal gøres ved dem.

Det er derfor hensigtsmæssigt, at radiologen tager stilling til om cysten er simpel og kan ignoreres, om den er ikke-simpel men heller ikke oplagt malign og skal følges op, eller om cysten (den cystiske tumor) er oplagt malign og skal fjernes.

Hvis man beslutter, at en cyste skal observeres, er det ligeledes hensigtsmæssigt, at opfølgingsprogrammet tilrettelægges med det samme.

Kriterier for simple cyster

Tynd væg. Ingen opladning (d.v.s. mindre end 10 Hounsfield enheder (HU) mellem tomskanning og nefrografisk fase). Vandigt indhold (d.v.s. at CT-densiteten ikke afviger væsentligt fra vand).

Tynd væg betyder at væggen enten ikke eller kun lige akkurat er synlig.

Opladning mindre end 10 HU er en næsten 100% sikker parameter for benignitet. Selvom enkelte cystiske renalcellecarcinomer kan oplade mindre end 10 HU er dette ekstremt sjældent.

Opladning på mere end 15 HU er næsten lige så sikkert et kendetegn for en malign læsion. Forkalkninger skal være afgrænsede og glatte. Mængden af forkalkninger skal være lille og der må ikke forekomme en bløddelskomponent sammen med forkalkningen.

Kriterier for maligne cyster

Tydelig væg eller nodulus, som lader op (>15 HU). Uregelmæssig væg eller uregelmæssige septa, uregelmæssige forkalkninger. Dynamisk kontrastkinetik (d.v.s. at indholdet lader op i arterie- eller venefase i forhold til tomskanning og udviser udvaskning i senere faser, fx udskillelsesfase. Dog skal man være opmærksom på, at der specielt i arteriefasen kan forekomme pseudoopladning, som følge af den meget forøgede kontrastintensitet i nyreparenkymet.

Ved vurdering af patienter skal man være opmærksom på, at nogle af de parametre, som karakteriserer den maligne cyste også findes ved inflammatoriske og infektiøse tilstande. Det er derfor nødvendigt, at inddrage klinikken i overvejelserne om diagnostik.

Tabel 1. Andel af maligne tumorer efter Bosniakklasse (45). N=109.

Klasse	I + II	IIF	III	IV
Andel maligne	0%	0%	59%	100%

Nogle af kategori IIF var stadig under opfølgning, da artiklen blev publiceret.

Opfølgning

Cyster, som ikke sikkert kan klassificeres som enten benigne eller maligne kan følges. Opfølgingsprogrammerne er ikke veldefinerede, men de fleste anbefaler kontrol med 3-6 mdr interval i et år og herefter årlig kontrol i fem år. Der er ingen videnskabelig dokumentation for hverken intervallet mellem undersøgelserne eller varigheden af opfølgingsprogrammet (41).

Nogle forfattere anbefaler hyppigere kontroller og et længerevarende opfølgingsprogram hos yngre personer. Der findes heller ikke en overbevisende videnskabelig dokumentation for dette.

For patienter, som ikke kan endeligt klassificeres, anbefales opfølgning med tre til seks måneders interval i et år, herefter årlige kontroller i fem år. Opfølgningen kan foregå med CT, MR eller ultralyd (41).

Kontrol af nyrecyster skal kunne påvise *ændringer* i forhold til tidligere undersøgelser, typisk nyttilkomne noduli i cystens væg, nyttilkommen opladning i septa eller nyttilkomne diffuse forkalkninger.

Tabel 2. Oversigtsskema (Deskriptiv og Bosniak klassifikation anført).

Klassifikation	Væg	Septa	Forkalkning	Opladning	Densitet
Simpel I – II	Tynd	Få (2-3) hårfine	Få, tynde, velafgrænsede	< 10 HU	≤ 20 HU
Overvåges IIF	Tynd	Flere, hårfine	Få, tynde, velafgrænsede	< 15 HU	> 20 HU
Malign III – IV	Tyk	Tykke eller opladning	Uregelmæssig	> 15 HU	n/a

For cyster med høj densitet (>20 HU) kan cysten klassificeres som simpel, hvis cysten er homogen og ikke har andre parametre der giver anledning til at klassificere cysten som ikke-simpel eller malign (6).

Referenceliste

1. Pabon-Ramos W, Caoili E, Cohan R, Stephens T, Francis I, Ellis J, et al. Excretory urography: trends in clinical use and diagnostic yield. *Abdominal Imaging*. 2009(Online 27 June 2009):1–5.
2. Sadow CA, Silverman SG, O’Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an academic medical center. *Radiology*. 2008;249(1):195.
3. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? *Radiology*. 2009 Feb;250(2):309–23.
4. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*. 2008 Aug;28(4):985–1003.
5. Renken NS, Krestin GP. Magnetic resonance imaging of the kidney. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*. 2005;26:153–61.
6. Kawashima A, Glockner JF, King BF. CT urography and MR urography. *Radiol. Clin. North Am*. 2003 Sep;41(5):945–61.
7. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Feb;29(1):64–8.
8. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, et al. Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 Jun;28(3):333–9.
9. Zhang J, Tehrani YM, Wang L, Ishill NM, Schwartz LH, Hricak H. Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging--a preliminary experience. *Radiology*. 2008 Maj;247(2):458–64.
10. Sun MRM, Ngo L, Genega EM, Atkins MB, Finn ME, Rofsky NM, et al. Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes-- correlation with pathologic findings. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):793–802.
11. Altun E, Semelka RC, Cakit C. Nephrogenic systemic fibrosis and management of high-risk patients. *Acad Radiol*. 2009 Jul;16(7):897–905.
12. Vivier P-H, Dacher J-N. Contrast medium issues in MR urography. *Acad Radiol*. 2009 Jun;16(6):772.
13. Quaia E, Bertolotto M, Cioffi V, Rossi A, Baratella E, Pizzolato R, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Okt;191(4):1239–49.
14. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*. 2008 Jun;27(6):875–85.
15. Ascenti G, Gaeta M, Magno C, Mazziotti S, Blandino A, Melloni D, et al. Contrast-enhanced second-harmonic sonography in the detection of pseudocapsule in renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jun;182(6):1525–30.
16. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard J-J, et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur. Urol*. 2007 Jun;51(6):1502–10.
17. Fujioka T, Obara W. Evidence-based clinical practice guidelines for renal cell carcinoma (Summary--JUA 2007 Edition). *Int. J. Urol*. 2009 Apr;16(4):339–53.

18. Vercellino L, Bousquet G, Baillet G, Barré E, Mathieu O, Just P-A, et al. 18F-FDG PET/CT imaging for an early assessment of response to sunitinib in metastatic renal carcinoma: preliminary study. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2009 Feb;24(1):137–44.
19. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur. Urol.* 2007 Jun;51(6):1511–1520; discussion 1520–1521.
20. Bouchelouche K, Oehr P. Positron emission tomography and positron emission tomography/computerized tomography of urological malignancies: an update review. *J. Urol.* 2008 Jan;179(1):34–45.
21. Majhail NS, Urbain J-L, Albani JM, Kanvinde MH, Rice TW, Novick AC, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3995–4000.
22. Maleddu A, Pantaleo MA, Castellucci P, Astorino M, Nanni C, Nannini M, et al. 11C-acetate PET for early prediction of sunitinib response in metastatic renal cell carcinoma. *Tumori.* 2009 Jun;95(3):382–4.
23. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol.* 2006 Dec;16(12):2670–86.
24. Noroozian M, Cohan RH, Caoili EM, Cowan NC, Ellis JH. Multislice CT urography: state of the art. *British Journal of Radiology.* 2004;77(Special Issue 1):S74.
25. Yanaga Y, Awai K, Funama Y, Nakaura T, Hirai T, Roux S, et al. Low-dose MDCT urography: feasibility study of low-tube-voltage technique and adaptive noise reduction filter. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Sep;193(3):W220–229.
26. Roy C, Jeantroux J, Irani FG, Sauer B, Lang H, Saussine C. Accuracy of intermediate dose of furosemide injection to improve multidetector row CT urography. *European Journal of Radiology.* 2008;66(2):253–61.
27. Kemper J, Regier M, Stork A, Adam G, Nolte-Ernsting C. Improved visualization of the urinary tract in multidetector CT urography (MDCTU): analysis of individual acquisition delay and opacification using furosemide and low-dose test images. *J Comput Assist Tomogr.* 2006 Okt;30(5):751–7.
28. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999 Jul 10;354(9173):99–105.
29. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R, Esler S, Bolton DM. Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int.* 2005 Aug;96(3):291–5.
30. Türkvatan A, Akdur PO, Altinel M, Olçer T, Turhan N, Cumhuri T, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with multidetector CT. *Diagn Interv Radiol.* 2009 Mar;15(1):22–30.
31. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1993 Okt;150(4):1112–4.
32. Davis SD, Westcott J, Fleishon H, Geftter WB, Henschke CI, McLoud TC, et al. Screening for pulmonary metastases. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology.* 2000 Jun;215 Suppl:655–62.
33. Nemanic S, London CA, Wisner ER. Comparison of thoracic radiographs and single breath- hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *J. Vet. Intern. Med.* 2006 Jun;20(3):508–15.
34. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Leibovich BC, et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2003 Dec; 170(6 Pt 1):2225–32.
35. Bach AM, Zhang J. Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol. Clin. North Am.* 2008 Nov;35(4):593–604; vi.

36. Hsu RM, Chan DY, Siegelman SS. Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade, and histologic subtype. 2004;182.
37. Curry NS. Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management. American Journal of Roentgenology. 1995;164(2):355–62.
38. Silverman SG, Lee BY, Seltzer SE, Bloom DA, Corless CL, Adams DF. Small (≤ 3 cm) renal masses: correlation of spiral CT features and pathologic findings. American Journal of Roentgenology. 1994;163(3):597–605.
39. Levine E, Huntrakoon M, Wetzel LH. Small renal neoplasms: clinical, pathologic, and imaging features. American Journal of Roentgenology. 1989;153(1):69–73.
40. Curry NS, Schabel SI, Betsill Jr WL. Small renal neoplasms: diagnostic imaging, pathologic features, and clinical course. Radiology. 1986;158(1):113–7.
41. Hartman DS, Choyke PL, Hartman MS. From the RSNA refresher courses: a practical approach to the cystic renal mass. Radiographics. 2004 Okt;24 Suppl 1:S101–115.
42. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. Radiology. 2007 Apr;243(1):158–65.
43. Siegel C. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. J. Urol. 2005 Mar;173(3):924.
44. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. Radiology. 1986 Jan;158(1):1–10.
45. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. AJR Am J Roentgenol. 2000 Aug;175(2):339–42.

7. KLINIK

Symptomer

Nyrecancer er i stigende grad et tilfældigt fund (1) karakteriseret ved at give relativt sene og uspecifikke symptomer som træthed, vægttab og påvirket almentilstand. Hos mere end halvdelen af patienterne forekommer dog hæmaturi, hvorimod den ”klassiske triade” – hæmaturi, palpabel udfyldning og smerter i nyrelogen – kun forekommer i 10 % af tilfældene (1) (Faktaboks 1). Hæmaturi (mikroskopisk eller makroskopisk) samt begrundet mistanke om nyrecancer indgår i hæmaturi pakkeforløbet som blev indført 1. november 2008 (2). I denne pakke er nøje beskrevet udredningsforløb samt den tid der maksimalt må gå inden patienten undersøges, udredes og behandles.

FAKTABOKS 1

- Sygdommen er karakteriseret ved få og ukarakteristiske symptomer, ofte er sygdommen tilfældigt fund
- Hyppigst forekommer hæmaturi.
- Flankesmerter er næsthyppigste symptom.
- Den ”klassiske triade” – hæmaturi, smerter og palpabel udfyldning – forekommer kun i 10% af tilfældene og er ofte forbunden med fremskreden sygdom
- Forhøjede levertal, forhøjet sænkning, hypercalcæmi samt hypertension kan være led i et paraneoplastisk syndrom.
- Vægttab, træthed, feber og anæmi er ofte associeret med metastatisk sygdom.
- Smerter i ryg, hofte, ekstremiteter samt thoraxvæg ses ved knoglemetastaser.
- Neurologiske symptomer og hovedpine ses ved CNS-metastaser.
- Hoste og dyspnø ses ved lungemetastaser.

Nyrerne fungerer som endokrine kirtler (f.eks. prostaglandiner, 1,25-Dihydroxychole-calciferol og erythropoietin), og ved nyrecancer kan der påvises en øget produktion af en lang række hormoner som f.eks. parathormon (PTH), glucagon, HCG og insulin (1). En lang række paraneoplastiske og serologiske symptomer er derfor beskrevet. Efter faldende hyppighed kan ses: Forhøjet CRP, hypertension, anæmi, vægttab, feber, abnorm leverfunktion, forhøjede basiske fosfater, hypercalcæmi, polycytæmi, konfusion og neuromyopati (1). Arteriel hypertension kan skyldes øget reninsekretion og vil i de tilfælde svinde efter nefrektomi (3).

Hypertension kan dog også være sekundær til f.eks. hypercalcæmi, cerebrale metastaser og polycytæmi (1;3). Abnorme leverenzzymer findes hos ca. 30 % af patienterne. Sjældnere – ca. 5-7 % - ses Stauffers syndrom, som omfatter hepatosplenomegali, forhøjede basiske fosfater, α -2-globuliner og evt. ikterus (4). Det drejer sig om forandringer, som er reversible efter nefrektomi, men selvfølgelig skal levermetastaser udelukkes. Hypercalcæmi evt. ledsaget af cerebral konfusion kan forekomme hos op til 20 % af patienterne (5). Den kan skyldes sekretion fra tumor af peptider med PTH-virkning. Hypercalcæmien vil i sådanne tilfælde forsvinde efter nefrektomi, men igen skal evt. metastaser udelukkes. Polycytæmi, som skyldes øget sekretion af erythropoietin, er relativt sjælden (1-5 %). Anæmi ses oftere, og er tit tegn på avanceret sygdom. Et nytstående varicocele specielt på højre side kan også være tegn på RCC med tumortrombe obstruerende vena spermatica interna (1)

Metastatisk sygdom er til stede hos 30 % af patienterne på diagnosetidspunktet og vil endvidere udvikles hos 30-50 % af de patienter, der behandles med initialt kurativt intenderet nefrektomi. Dette vil medføre at cirka 50 % af alle nyrekraftpatienter på et tidspunkt får metastatisk sygdom (1). Efter faldende hyppighed findes metastaser i lunger, lymfeknuder, knogler, lever, CNS, binyrer, kontralaterale nyre og hjerte (1).

Udredning

Ved mistanke om nyrecancer er CT scanning med kontrast den bedste undersøgelse (1). Hvis man finder en nyretumor bør CT scanning af thorax foretages pga. hyppig metastasering til mediastinale lymfeknuder og lunger (1). Der kan suppleres med ultralydsscanning, idet ultralyd er velegnet til at skelne cyste fra solid tumor (6-9).

Knogle-scintigrafi bør foretages ved mistanke om knoglemetastasering.

Præoperativ grovnålsbiopsi af solide nyretumorer kan udføres mhp. at få den eksakte histologiske diagnose (10;11). Ved metastasemistanke bør der tages biopsi fra såvel primær tumor som metastase (1;12). Da incidensen af nyretumorer stiger vil antallet af benigne tumorer også stige. Små tumorer kan med fordel biopteres (12), og vil, ved bekræftet malignitet, ofte være velegnet til nyrebevarende behandling. En stor amerikansk undersøgelse viser, at ca.16% af alle radikale nefrektomier nu er benigne, og man må tilråde øget brug af biopsi i tvivlstilfælde, hvis det får konsekvens, for at undgå unødigt operation og den større morbiditet og mortalitet som ses hos nefrektomerede patienter som følge af kronisk nyreinsufficiens og kardiovaskulære lidelser (13). MR af abdomen bruges ved mistanke om cava tumor trombe (14) samt ved påvirket creatinin eller kendt kontrast allergi. PET-scanning kan være til hjælp specielt ved mistanke om recidiv i lymfeknuder, men er ikke diagnostisk sikker og har ingen rutinemæssig placering i udredningen. Der er nu udviklet håndholdte prober som kan hjælpe kirurgen peroperativt med at lokalisere evt. små cancere eller metastaser (15). Det bruges i stigende grad ved udredning af nyrecyster (15).

CT-scanning af cerebrum udføres kun hvis der er klinisk mistanke om metastasering.

Urincytologi ved mistanke om uroteltumor udgående fra pelvis.

Blodprøver: SR/CRP, Hb, leukocytter, differentialetælling, trombocytter, væsketal, levertal, ion-Ca.

Renografi/Crom-EDTA clearance udføres ved behov for nærmere afklaring af samlet nyrefunktion og funktionsfordeling.

Kirurgisk behandling

Behandlinger

- Nefrektomi (laparoskopisk, hånd-assisteret laparoskopisk, åben operation)
- Embolisering
- Nyrebevarende kirurgi (partiell nefrektomi, enukleation) og ablativ behandling (HIFU, RFA, Kryo)
- Watch-full waiting
- Kirurgi ved metastaserende sygdom

A) KIRURGI VED LOKALISERET TUMOR

Eneste potentielt kurative behandling af lokaliseret nyrecancer er operation. *Laparoskopisk nefrektomi* er et etableret minimalt invasivt indgreb, hvor overlevelsen er identisk med åben nefrektomi, men morbiditeten er lavere og forbundet med kortere indlæggelsestid og rekonvalescens (1;16) Den laparoskopiske metode anvender samme kirurgiske principper som den åbne operation, idet man skal have tidlig kontrol over nyrens karstilk, inden man manipulerer med tumor. Metoden anvendes rutinemæssigt på alle danske urologiske afdelinger som foretager nefrektomi (1). Resultaterne kan ses i den laparoskopiske database (www.urologi.dk). Den klassiske åbne radikale nefrektomi frem for simpel nefrektomi blev beskrevet af Robson 1969 (17). Ved den radikale operation opsøges nyrens karstilk som det første, og den tidlige afbrydelse af nyrens karforsyning forventes at nedsætte risikoen for hæmatogen spredning af cancerceller ved den senere manipulation af nyren. Herefter fjernes nyre og binyre en bloc med intakt Gerota's fascie og fedtkapsel. Selv hvis nyrecanceren skulle have spredt sig til fedtkapslen, er tumor måske fjernet i sundt væv, og operationen indebærer – korrekt udført – en ”automatisk” fjernelse af lymfeknuder i nyrehilus og langs perifere del af nyrekarrene.

B) LYMFEKNUDEDISSEKTION OG ADRENALEKTOMI

Lymfeknudemetastaser er forbundet med en dårlig prognose og ved lymfeknudemetastaser er frekvensen af fjerne metastaser høj, 80 % har således lungemetastaser (1;18). Lymfeknuder større end 1,5 cm er patologiske.

Udvidet lymfeknudedissektion anbefales ikke hos patienter, hvor der ikke er klinisk mistanke om lymfeknudemetastaser. En opgørelse fra en randomiseret EORTC undersøgelse, der belyser betydningen af retroperitoneal lymfadenektomi, har vist en lav frekvens (3,3 %) af retroperitoneale lymfeknudemetastaser, som ikke kunne påvises billeddiagnostisk eller palpatorisk peroperativt (19). Patientpopulationen bestod dog overvejende af T1 tumorer.

Hvis der derimod præ- eller peroperativt er mistanke om lymfeknudemetastaser, bør disse fjernes, når det er teknisk muligt m.h.p. forbedret staging. Hos patienter med lymfeknudemetastaser er der påvist en forbedret overlevelse og bedre respons på immunoterapi, hvis der foretages udvidet lymfeknudedissektion. Hos lymfeknude positive patienter, som får foretaget cytoreduktiv nefrektomi m.h.p. efterfølgende immunoterapi anbefales derfor udvidet lymfeknudedissektion langs de centrale kar, når det er teknisk muligt (20).

Det er endnu uafklaret, om udvidet lymfeknudedissektion hos mellem- og højrisiko patienter uden klinisk mistanke om lymfeknudemetastaser vil medføre en forbedring af prognosen.

Ved store tumorer kan med fordel anvendes thorako-abdominal adgang. Ipsilateral binyremetastaser forekommer sjældent (5 %) og er da ofte forbundet med dissemineret sygdom og dårlig prognose (21). Samsidig adrenalectomi er kun indiceret ved præoperativ radiologisk påvisning af binyremetastaser (22).

C) EMBOLISERING

Renal embolisation kan være et alternativ som behandling af patienter med høj operativ risiko og som palliation ved blødning og smerter fra en nyrecancer (23). Denne metode anvendes også hos patienter, som skal have foretaget resektion af store knogle metastaser. Der ses ingen gavn af embolisering inden rutine radikal nefrektomi (24). Behandling udføres kun på få afdelinger i Danmark.

REKOMMANDATION

Kirurgi er den eneste kurative behandling af nyrecancer (level A). Udvidet lymfadenektomi anbefales ikke hos patienter uden klinisk mistanke om metastaser. Udvidet lymfadenektomi anbefales hos udvalgte patienter. Af hensyn til korrekt staging, bør det ved nefrektomi tilstræbes at medtage lymfeknuder ved nyrehilus til histologisk undersøgelse.

Ipsilateral adrenalektomi foretages kun ved billediagnostisk påvist metastase (level B).

Embolisering som palliation anbefales ved patienter uegnet til større kirurgi med massiv hæmaturi eller lokale smerter (level C).

D) NYREBEVARENDE KIRURGI (HEMINEFRECTOMI OG ABLATION)

Nyrebevarende kirurgi kan foretages åbent, perkutant eller laparoskopisk assisteret og kan anvendes ved solitære, op til 2-7 cm og klart lokaliserede tumorer (16;25). Absolut indikation for partiel nefrektomi er anatomisk eller funktionelt en-nyret eller bilateralt RCC. Relativ indikation er tumor i den bedst fungerende nyre samt arvelige former for RCC med en høj risiko for at udvikle en tumor i den kontralaterale nyre. Ved selekterede patienter kan man lave nefronsparende kirurgi på tumorer op til en diameter på 7 cm, og opnå lige så gode resultater som ved radikal operation (26).

Nylige studier viser at de to operationstyper (åben eller laparoskopisk partiel nefrektomi) er ligeværdige mht. mortalitet. Dog er der lavere postoperativ morbiditet ved laparoskopisk partiel nefrektomi (27).

Hvis tumoren er reseceret fuldstændigt, og den kirurgiske margen er >1 mm, er der ikke øget risiko for at få lokalrecidiv. Ved større tumorer, som er behandlet med nefronsparende kirurgi, skal man være mere overvågen mhp. opfølgning, idet der er en let øget risiko for intrarenalt recidiv. Kort iskæmitid er væsentlig for bevarelse af nyrefunktionen, og iskæmitiden bør holdes under 35 minutter for at undgå varigt tab af nyrefunktion (30). Flere studier har også vist, at rhabdomyolyse, som kan opstå ved afklemning af blodforsyningen til nyren, har betydning for nyrefunktionen. En positiv histologisk margin, har ikke indflydelse på overlevelsen, men patienterne skal følges nøje. Dette var resultaterne efter en positiv margin hos 77 patienter ud af en serie på 1344 patienter (28). Alle var blevet fulgt mediant 3,5 år (28).

PADUA score (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score) er et enkelt anatomisk system som kan forudsige risiko for evt. komplikationer ved partiel nefrektomi. Det er et vigtigt system til at vejlede patienter om evt. komplikationer forud for en evt. partiel nefrektomi (29).

Laparoskopisk assisteret kryobehandling anvendes i stigende grad, og der er nu opfølgingsdata på 8-10 år (30). Andre minimalt invasive teknikker i form af radiofrekvens ablation (RFA) (31), laser

eller high intensity focused ultrasound ablation (HIFU) (32), kan udføres i selekterede tilfælde på specielle centre, hvor teknikken beherskes. Der er lavet en stor metaanalyse for kryobehandling og RFA (33), som viser, at gentagen behandling var hyppigere efter RFA (8.8%) end Kryo (1.3%), samt at recidiv og metastasefrekvens er højere efter RFA (12.5%, 2.5%) end efter kryobehandling (5.2%, 1 %). Laparoskopisk assisteret kryobehandling har vist sig at have en lavere komplikations- og recidiv frekvens end de øvrige termale ablationsformer.

Mulige indikationer kan være små tilfældigt opdagede perifert beliggende tumorer, tumorer hos patienter med betydende komorbiditet, med genetisk betingede multiple tumorer, med nedsat nyrefunktion eller med bilaterale tumorer.

Kirurgiske komplikationer og risici.

Partiel nefrectomi.

Komplikation i en eller anden grad ses hos ca. 15 % efter operationen og kan være blødning, urin fistel, ureterobstruktion, nyreinsufficiens og infektion. Kun 3 % kræver åben reoperation.

Åben kirurgi:

Komplikationer efter åben kirurgi ses i ca. 20 % af tilfældene og den operative mortalitet er 2 %. Udover en systemisk komplikation som f.eks AMI, pneumoni, lungemboli etc. bør man altid være opmærksom på, om der er sket en skade på tarmkanalen, samt om operation er foregået i nærheden af pancreashalen medførende en fistel, pneumothorax, blødning eller infektion.

Laparoskopisk kirurgi:

Der ses komplikationer i ca. 8-10 % og konvertering i ca. 6 % af tilfældene. Mortaliteten < end 1 %. Den hyppigste komplikation er blødning samt tarmperforation som i ca. 70 % af tilfældene ikke bliver erkendt peroperativt.

REKOMMANDATION

Nefron-bevarende kirurgi er en etableret kurativ behandling af patienter med renalcellecarcinom (level B). Nefron-bevarende kirurgi som behandling af tumorer fra 2-7 cm kan udføres på centre med den fornødne kirurgiske ekspertise. Indikation for ablationsbehandling er små tilfældigt opdagede perifert beliggende tumorer, patienter med genetisk betingede multiple tumorer, énnyrede patienter, patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med bilaterale tumorer.

E) AKTIV OVERVÅGNING (ACTIVE SURVEILLANCE)

En undersøgelse fra SEER med 25000 ptt. har vist, at nyretumorer < 4 cm vokser radiologisk med ca. 0,35 cm/år, samt at der ved cirka 30 % ikke sker nogen vækst (34). Halvdelen af disse patienter gennemgik en operation og hos over 90 % blev der diagnosticeret en cancer. Ved selekterede patienter f.eks. høj alder og svær co-morbiditet kan man således vælge at følge patienterne med kliniske og radiologiske undersøgelser. Hvis der så sker progression af sygdommen, anbefales behandling.

F) KIRURGI VED METASTATISK SYGDOM

Kirurgisk resektion af solitære metastaser er associeret med 5-års overlevelse på 35-50% (35). Ved solitære metastaser bør behandlingen derfor være radikal fjernelse af metastasen. Hvis den solitære metastase diagnosticeres simultant med selve nyretumoren, skal der foretages både nefrektomi og radikal fjernelse af den solitære metastase. Kirurgisk resektion af restforandringer efter systemisk immunterapi eller tyrosinkinasehæmmerbehandling er et vigtigt behandlingsprincip, som resulterer i langtidsoverlevelse og potentiel helbredelse (36). Cirka 30 % af patienterne har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Det er dokumenteret, at nefrektomi ved metastatisk sygdom kan medføre regression af metastatiske læsioner, omend det er et sjældent fænomen (1 %)(37). Forestillingen om den store primære nyretumors mulige immunsupprimerende effekt har medført studier, der har belyst betydningen af debulking nefrektomi før immunterapi. Flere ikke-randomiserede studier har vist en bedre overlevelse blandt patienter, behandlet med IL-2, som havde fået foretaget nefrektomi sammenlignet med patienter, som havde nyretumoren in situ (38). Imidlertid viser flere andre opgørelser, at en del patienter (22-77 %) efter nefrektomi ikke påbegyndte den planlagte immunterapi pga. kirurgiske komplikationer eller hurtig tumorprogression (39) – og den påviste overlevelsesgevinst kan således blot være et resultat af patientsektion (40;41). I dag anbefales det, at cytoreduktiv nefrektomi efterfulgt af systemisk behandling kun udføres hos patienter med metastatisk nyrecancer, som dels er uden sygdomssymptomer (performance status 1 og 2) og dels ikke har CNS-, knogle- eller levermetastaser.

G) KIRURGI VED VENEINVASION

Tumorthrombeekstension spændende fra v. renalis til hjertet forekommer hos 15-36 % af patienter med nyrecancer (42-44). Thromben når i 20-30 % af tilfældene til atriet og i sjældne tilfælde til lungekredsløbet. Flere studier har vist, at patienter med RCC med karindvækst, men uden andre tegn til spredning har samme overlevelse som patienter uden karindvækst, hvis thromben kan fjernes radikalt ved nefrektomi (43-46). Andre har derimod vist, at veneindvækst er en stærkt negativ prognostisk faktor (41;47;48). Meget tyder imidlertid på, at RCC med tumorthrombe er forbundet med højere grad af kapselgennemvækst, højere gradering, højere grad af mikroinvasion og hyppigere lymfeknudemetastasing. Denne øgede biologiske aggressivitet er mere afgørende for prognosen end tilstedeværelsen af tumorthrombe eller dennes udbredning (49-51). Komplet thrombektomi er afgørende. Man må anbefale thrombektomi, når dette er teknisk muligt. Nyere undersøgelser tyder på at kombineret kirurgi og immunterapi har bedre prognose end kirurgi alene (52;53).

REKOMMANDATION

Aktiv overvågning bør indgå som en mulighed hos patienter i høj alder eller med betydende comorbiditet. Solitære metastaser fjernes, når teknisk muligt. Debulking nefrektomi anbefales hos udvalgte patienter med mRCC i god performance status. Fjernelse af resttumor efter onkologisk behandling bør overvejes. Tumorthromber i større kar bør fjernes, når teknisk muligt.

FAKTABOKS 2

T 1a	Nefronsparende kirurgi	Åben Laparoskopisk Perkutant	Standard Anbefales på specielle centre Anbefales på specielle centre
	Radikal nefrektomi	Laparoskopisk	Standard ved selekterede patienter
T 1b-T2	Radikal nefrektomi	Laparoskopisk Åben	Standard Undtagelse og med større morbiditet
T3-T4	Radikal nefrektomi	Åben Laparoskopisk	Standard for de fleste ptt. Mulig ved selekterede patienter
T1-T4, N+, M0	Radikal nefrektomi	Åben Laparoscopisk	Standard for de fleste pat.. Lymfadenektomi hvis muligt Hvis teknikken til lymfadenektomi beherskes
T1-T4, N0, M+	Radikal nefrektomi	Laparoskopisk Åben	Metastasektomi hvis muligt
T1-T4, N+, M+	Debulking nefrektomi	Åben Laparoscopisk	Standard Lymfadenektomi og metastasektomi hvis muligt Mulig ved selekterede patienter

Referenceliste

- (1) Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. Campbell's Urology. 8 ed. 2002. p. 2672-732.
- (2) Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kræft i blære og nyrer. 2009.
- (3) Suffrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug;7(3):158-71.
- (4) Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* 1978 Apr;119(4):468-71.
- (5) 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 Feb;145(2):248-50.
- (6) Bosniak MA. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Sep;169(3):819-21.
- (7) Aronson S, Frazier HA, Baluch JD, Hartman DS, Christenson PJ. Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification. *Urol Radiol* 1991;13(2):83-90.
- (8) Bosniak MA. The small (less than or equal to 3.0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis, and controversies. *Radiology* 1991 May;179(2):307-17.
- (9) Silverman SG, Lee BY, Seltzer SE, Bloom DA, Corless CL, Adams DF. Small (<3 cm) renal masses: correlation of spiral CT features and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1994;163(3):597-605.
- (10) Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000 Feb;163(2):408-17.
- (11) Le Bret T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1184-8.
- (12) Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1003-11.
- (13) Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1317-23.
- (14) Francis IR. Detection, staging and surveillance in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2006;6:168-74.
- (15) Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin Radiol* 1997 Jul;52(7):510-5.
- (16) Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6.
- (17) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969 Mar;101(3):297-301.
- (18) Klatter T, Lam JS, Shuch B, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Surveillance for renal cell carcinoma: why and how? When and how often? *Urol Oncol* 2008 Sep;26(5):550-4.
- (19) Blom JH, Van PH, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de PL, 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 Editorial by Urs E. Studer and Frederic D. Birkhauser on pp. x-y of this issue. *Eur Urol* 2008 Oct 1.
- (20) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2076-83.
 - (21) Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, Nativ O, Goldwasser B. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995 Sep;46(3):316-20.
 - (22) Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):458-64.
 - (23) Hom D, Eiley D, Lumerman JH, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. *J Urol* 1999 Jan;161(1):24-7.
 - (24) Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003 Aug;92(3):240-4.
 - (25) Lane BR, Novick AC. Nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2007 May;99(5 Pt B):1245-50.
 - (26) Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2601-6.
 - (27) Feder MT, Patel MB, Melman A, Ghavamian R, Hoenig DM. Comparison of open and laparoscopic nephrectomy in obese and nonobese patients: outcomes stratified by body mass index. *J Urol* 2008 Jul;180(1):79-83.
 - (28) Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2158-63.
 - (29) Tyrirtzis SI, Papadoukakis S, Katafigiotis I, Adamakis I, Anastasiou I, Stravodimos KG, et al. Implementation and external validation of Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score for predicting complications in 74 consecutive partial nephrectomies. *BJU Int* 2011 Oct 7.
 - (30) Stein RJ, Kaouk JH. Renal cryotherapy: a detailed review including a 5-year follow-up. *BJU Int* 2007 May;99(5 Pt B):1265-70.
 - (31) McDougal WS. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007 May;99(5 Pt B):1271-2.
 - (32) Marberger M. Ablation of renal tumours with extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2007 May;99(5 Pt B):1273-6.
 - (33) Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer* 2008 Nov 15;113(10):2671-80.
 - (34) Crispen PL, Viterbo R, Fox EB, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance. *Cancer* 2008 Mar 1;112(5):1051-7.
 - (35) Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998 Jun;16(6):2261-6.
 - (36) Donskov F. Interleukin-2 based immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lægeforeningens Forlag*; 2007.

- (37) Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977 Oct;118(4):538-42.
- (38) Beldegrun A, Shvarts O, Figlin RA. Expanding the indications for surgery and adjuvant interleukin-2-based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000 Feb;6 Suppl 1:S88-S92.
- (39) Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995 Jul;154(1):32-4.
- (40) Rackley R, Novick A, Klein E, Bukowski R, McLain D, Goldfarb D. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 1):1399-403.
- (41) Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997 Nov;158(5):1675-8.
- (42) Ljungberg B, Stenling R, Osterdahl B, Farrelly E, Aberg T, Roos G. Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1681-4.
- (43) Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991 Jan;145(1):20-3.
- (44) Pagano F, Dal BM, Artibani W, Pappagallo G, Prayer GT. Renal cell carcinoma with extension into the inferior vena cava: problems in diagnosis, staging and treatment. *Eur Urol* 1992;22(3):200-3.
- (45) Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986 Apr;27(4):291-301.
- (46) Sanchez de la MP, Zudaire JJ, Robles JE, Rosell D, Aguera L, De CF, et al. Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors. *Eur Urol* 1991;19(4):284-90.
- (47) Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990 Mar;143(3):468-73.
- (48) Van PH, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997 Jul;158(1):45-9.
- (49) Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997;31(1):40-8.
- (50) Naitoh J, Kaplan A, Dorey F, Figlin R, Beldegrun A. Metastatic renal cell carcinoma with concurrent inferior vena caval invasion: long-term survival after combination therapy with radical nephrectomy, vena caval thrombectomy and postoperative immunotherapy. *J Urol* 1999 Jul;162(1):46-50.
- (51) Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony T, Fahmy W, Gunham M, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003 Jan;61(1):89-92.
- (52) Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003 Mar;169(3):909-16.
- (53) 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 May;177(5):1703-8.

8. ONKOLOGISK BEHANDLING

Indledning

De behandlingsmæssige muligheder ved metastaserende renalcellecarcinom (mRCC) er forbedret markant de seneste år. MRCC blev tidligere betragtet som en af de mest behandlingsresistente kræftsygdomme. På nuværende tidspunkt har mindst 15 lægemidler dokumenteret effekt ved sygdommen, heraf er 9 lægemidler blevet godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur, (EMA), Lægemiddelstyrelsen og af den amerikanske Food and Drug Administration, (FDA), og adskillige stærke kandidater er i pipelinen.

Dette er en situation, der for blot få år siden var helt utænkelig. Der er derfor grundlag for en betydelig forstærket indsats mod sygdommen.

Ved lokal avanceret og metastatisk sygdom er behandlingen medicinsk med cytokinerne interleukin-2 (IL-2) og interferon-alpha (IFN- α) samt de nye angiogenesehæmmere, men også kirurgisk intervention kan være relevant. Deltagelse i forsøgsprotokol skal opmuntres. Særligt karakteristisk for sygdommen er, at stråleterapi og kemoterapi har en ringe virkning.

Potentiel helbredelse ved metastatisk sygdom er mulig ved behandling med kirurgi samt interleukin-2.

Adjuverende behandling

30-50 % af de patienter, som debuterer med og behandles for lokaliseret sygdom vil på et senere tidspunkt udvikle metastaser. En række adjuverende studier har derfor været gennemført, dog hidtil med skuffende resultat. En række adjuverende studier med de nye biologiske lægemidler er aktuelt under afprøvning.

Flere ældre studier har belyst betydningen af adjuverende *lokaliseret* strålebehandling (Tabel 1). Disse studier viste ingen effekt af strålebehandling på recidivrate eller overlevelse, tværtimod var tendensen en ikke-signifikant bedre 5-års overlevelse i observations-armen i forhold til stråleterapi-armen. Dette var også tilfældet i et dansk studie af Mogens Kjær, som endvidere viste uacceptabel toksicitet i stråleterapi-armen med 19 % toksiske dødsfald ¹. Adjuverende strålebehandling kan således ikke anbefales (level 2).

Tabel 1. Randomiserede studier, der belyser betydningen af stråleterapi i kombination med nefrektomi

Forfatter	Timing	Dosis	Antal pt	5-års overlevelse
Van der Werf-Messing ²	Præoperativ	30Gy	64	28 % (NS)
Cancer 1973		Observation	62	28 %
Juusela ³	Præoperativ	33Gy	38	47 % (NS)
Scan J Urol Nephrol 1977		Observation	50	63 %
Finney ⁴	Adjuverende	55Gy	52	36 % (NS)
Br J Urol 1973		Observation	48	47 %
Kjær ¹	Adjuverende	50Gy	32	50 % (NS)
IJROBP 1987		Observation	33	62 %

NS, ikke signifikant

Betydningen af adjuverende systemisk behandling er blevet belyst i flere randomiserede studier (Tabel 2). Ingen af disse studier har vist positiv effekt på overlevelsen. Tabellen afspejler historikken i udvikling af potentielle lægemidler ved nyrecancer, fra afprøvning af medroxyprogesteronacetat⁵, afprøvning af autologe tumorceller i kombination med Bacillus Calmette-Guérin (BCG)⁶, til afprøvning af immunterapi med interferon^{7,8}, interleukin-2⁹, og kemo-immunterapi¹⁰, samt vaccination^{11,12}. Med en enkelt undtagelse¹¹ har studierne generelt været uden signifikant effekt på recidivrate eller overlevelse, tværtimod har tendensen været en ikke-signifikant kortere 5-års overlevelse i intervention-armen i forhold til observations-armen (Tabel 2). Det adjuverende studie med kemo-immunterapi (IL-2, IFN, 5-FU) af Atzpodien et al viste endda en signifikant kortere 5-års overlevelse i forhold til observation (58 % vs 76 %, $p=0.028$)¹⁰. Endvidere måtte afprøvning af adjuverende thalidomid afbrydes efter inklusion af blot 46 patienter pga signifikant forkortet recidiv-fri overlevelse i forhold til observation (29 % vs 69 %, $p=0,02$)¹³.

Disse skuffende resultater har tidligere givet anledning til stor nihilisme på det adjuverende område ved RCC. Adjuverende systemisk behandling udenfor protokol kan således ikke anbefales (level 1 og 2). Resultaterne understreger endvidere vigtigheden i afprøvning af nye lægemidler i randomiserede studier.

Tabel 2. Randomiserede studier, der belyser betydningen af adjuverende systemisk behandling

Forfatter	Behandling	Stadie	Antal pt	5-års recidiv-fri overlevelse	5-års overall overlevelse
Pizzocaro ⁵ J Urol 1987	MPA Observation	M0	58 62	67 % (NS) 73 %	
Galligioni ⁶ Cancer 1996	ATC + BCG Observation	I-III	60 60	63 % (NS) 72 %	69 % (NS) 78 %
Pizzocaro ⁷ JCO 2001	IFN- α Observation	II - III	123 124	57 % (NS) 67 %	66 % (NS) 67 %
Messing ⁸ JCO 2003	IFN- α NL Observation	III-IV	140 143	37 % (NS) 41 %	51 % ($p=0.09$) 62 %
Clark ⁹ JCO 2003	IL-2 Observation	III-IV + M1 (NED)	33 36	32 % (NS)* 45 %	80 % (NS)* 86 %
Atzpodien ¹⁰ Br J Ca 2005	IL-2/IFN/5-FU Observation	III-IV + M1 (NED)	135 68	42 % (NS) 49 %	58 % ($p=0.028$) 76 %
Jocham ¹¹ Lancet 2004	Autolog vaccine Observation	I-III	177 202	77 % ($p=0.02$) 68 %	Ikke oplyst
Wood C ¹² Lancet 2008	HSPCC96 vacci Observation	I-IV	409 409	62 % (NS)¶ 60 %	81 % (NS) 80 %
Margulis ¹³ Urology 2009	Thalidomid Observation	II-IV	Efter 46 pt lukket præmaturot	29 % ($p=0.02$)* ¶ 69 %	77 % (NS) * 76 %

MPA, medroxyprogesteronacetat; ATC, Autolog tumor celler; BCG, Bacillus Calmette-Guérin; NED, no evidence of disease opnået efter nefrektomi + resektion af solitær metastase;

NS, ikke signifikant; * 3-års data; ¶ Recidiv-fri overlevelse

Indenfor de sidste 5 år har nye biologiske targeterede lægemidler imidlertid vist effekt ved metastatisk sygdom (se senere), og dette har skabt ny forhåbning om etablering af en effektiv adjuverende behandling ved RCC og høj risiko for recidiv. Blandt igangværende adjuverende studier er følgende de vigtigste

- ASSURE (randomisering mellem sunitinib, sorafenib eller placebo). Lukket for inklusion.
- SORCE (randomisering mellem sorafenib 3 år, sorafenib 1 år eller placebo).
- S-TRAC (randomisering mellem sunitinib eller placebo). Lukket for inklusion.
- ARISER (randomisering mellem antistof cG250 mod CAIX eller placebo).
- PROTECT (randomisering mellem pazopanib eller placebo).

REKOMMANDATION

Danske patienter med lokaliseret RCC og høj risiko for recidiv bør spørges til at deltage i randomiserede adjuverende studier med afprøvning af de nye biologisk targeterede lægemidler. Adjuverende progesteron, BCG, interferon, interleukin-2, kemo-immunterapi, vaccination, thalidomid eller strålebehandling kan ikke anbefales (level 1 og 2)

Systemisk behandling ved metastatisk sygdom

Kemoterapi og hormonterapi

RCC er resistent overfor kemoterapi. Yagoda et al¹⁴ evaluerede 4093 patienter behandlet i 83 studier med 74 kemoterapeutika (enkeltstof eller kombinationer), publiceret mellem 1983 og 1993. Der blev rapporteret en objektiv respons rate på 6 %, herunder en CR-rate på 1 %. Tilsvarende blev 33 kemoterapipræparater afprøvet i perioden 1990 til 1998 i 51 fase II studier omfattende 1347 patienter¹⁵. Ingen form for kemoterapi eller hormonterapi producerede tilfredsstillende responsrater (< 10 % og meget kort responsvarighed) eller overlevelsesserater der legitimerer deres brug ved mRCC, og kan derfor ikke anbefales (level 2).

Immunterapi

Interleukin-2 (IL-2) blev identificeret i 1976¹⁶, klonet i 1983¹⁷, godkendt til behandling af mRCC af de danske myndigheder i 1989 og FDA i 1992. Begrundelse for godkendelsen var IL-2's evne til at inducere dramatisk og varig tumorsvind hos en lille del af behandlede patienter. IL-2 er i dag fortsat det eneste lægemiddel ved mRCC, der er rapporteret at kunne producere varig remission, og er dermed det eneste lægemiddel der kan medføre potentiel helbredelse. IL-2 virker ved at bindes til IL-2-receptoren på immunceller, især T-celler og natural killer (NK) celler, som derved aktiveres og udfører tumordrab.

Interferon (IFN) blev identificeret i 1957¹⁸, klonet i 1980 og første gang anvendt i 1983 til patienter med mRCC¹⁹. Virkningsmekanismen er en anti-proliferativ tumor effekt, aktivering af visse immunforsvarsceller samt en øgning af tumorcellens antigenpræsentation²⁰

Effekten af IFN som enkeltstof behandling blev i et Cochrane review opgjort til 3.6 måneder forlænget median overlevelse samt 27 % reduktion i 1-års mortaliteten²¹. Kombination af IFN og IL-2 medfører signifikant forbedret respons rate samt signifikant forbedret progressions fri overlevelse (PFS)²².

De vigtigste fase III immunterapi-studier ved mRCC er opsummeret i Tabel 3. Interleukin-2 kan gives i høj, intermediær samt lav dosis og kan administreres bolus-iv, kontinuerlig-iv samt subkutant (sc). Kombinationen med ”høj dosis” og ”bolus” IL-2 er den absolut mest toksiske kombination, samt muligvis også den mest effektive kombination, idet flere studier har vist varig komplet respons hos signifikant flere patienter behandlet med høj dosis bolus IL-2 end lavere dosis eller sc IL-2, uden at dette dog har påvirket overall overlevelsen^{23,24}. Kombinationen lavdosis og sc IL-2 kan tåles af en langt større gruppe af patienter end høj dosis iv IL-2, og kan gives som hjemmebehandling og administreres af patienten selv.

Som det fremgår af tabel 3, vil cirka 15 % af patienter med mRCC behandlet med interleukin-2 baseret immunterapi opnå 5-års overlevelse. Heraf vil godt halvdelen være potentielt helbredte^{25,26}. Dette er et vigtigt behandlingsresultat. Danske erfaringer med interleukin-2 baseret immunterapi er på dette niveau^{25,27-29}. En forudsætning for disse gode resultater er en aggressiv holdning til fjernelse af eventuelle resttumorer efter immunterapi hos patienter med eklatant respons. Patienter med MSKCC dårlig prognose har ikke gavn af IL-2 behandling²⁹.

Trods disse resultater er behandling med interleukin-2 og interferon imidlertid kontroversiel, dels pga manglen på placebo-kontrollerede studier, dels pga toksisiteten i relation til behandlingen, og dels pga manglen på valide faktorer til selektion af patienter til IL-2 baseret immunterapi. Et 4-armet fransk studie hos patienter med mRCC i intermediær prognose kunne ikke påvise signifikant gavnlig effekt af cytokinbehandling i forhold til progesteron behandling³⁰. Et stort EORTC studie med randomisering mellem IFN, IL-2, 5-FU versus IFN viste en signifikant øget responsrate (24 % vs 16 %) i kemo-immunterapi armen, men hverken forskel i PFS eller overlevelse³¹.

Andre immunologiske behandlingsprincipper er allogene knoglemarvstransplantation (graft versus tumor)³² samt dendritcellevaccination^{33,34}.

Indenfor de sidste par år er der opnået en forbedret forståelse af aktiverende og hæmmende receptorer på immuncellernes overflade og denne forståelse er omsat til nye immunologiske lægemidler, som virker meget lovende. Således blev ved GU-ASCO 2011 præsenteret de endelige resultater fra et fase I studie med et nyt anti-PD-1 antistof, der viste 31 % responsrate, herunder komplet respons (McDermott J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 7; abstr 331)). Behandling med anti-CTLA-4 antistof har tilsvarende vist lovende resultater³⁵. Flere lignende lægemidler forventes i kliniske protokoller de kommende år.

REKOMMENDATION

Det anbefales, at behandling med kurativt intenderet interleukin-2 og interferon-alfa fortsat tilbydes til selekterede patienter med mRCC i god og intermediær MSKCC prognosegruppe. Behandlingen kan gives subcutant som hjemmebehandling.

Patienter med eklatant behandlingsrespons på IL-2 baseret immunterapi bør tilbydes kirurgi af evt restsygdom (level 2).

Tabel 3. Randomiserede studier, der belyser betydningen af immunterapi ved metastatisk sygdom

Forfatter	Behandling	Antal pt	Response Rate	Median overl. (mdr)	Tid til PD/PFS (mdr)	1-års overl.	5-års overl.
Gleave ³⁶ NEJM 1998	IFN-gamma Placebo	90 91	4,4 % 6,6 %	12,2 15,7	1,9 1,9	50 % 50 %	-
MRC ³⁷ Lancet 1999	IFN-alfa MPA	167 168	14 % ** 2 %	8,5 6,0	4,0 ** 3,0	43 % ** 31 %	-
Pyrhönen ³⁸ JCO 1999	IFN-alfa + VLB VLB	79 81	16,5 % ** 2,5 %	16,9 ** 9,5	3,2 ** 2,2	58 % ** 38 %	4 % 0 %
Negrier ^{22,39} NEJM 1998	IL-2 iv + IFN-alfa IL-2 iv IFN-alfa	140 138 147	18,6 % ** 6,5 7,5 %	17 12 13	20 % ** § 15 % 12 %	-	10 % 12 % -
Yang ²⁴ JCO 2003	IL-2, højdosis iv IL-2, lavdosis iv IL-2, sc	96 93 94	21 % ** 11 % 10 %	17 17 17	Flere varige CR i højdosis gruppen.	65 % 65 % 65 %	20 % 15 % 10 %
McDermott ²³ JCO 2005	IL-2, højdosis iv IL-2 sc + IFN-alfa	96 96	23,2 ** 9,9	17,5 13,0	3,1 3,1	-	20 % 18 %
Negrier ³⁰ Cancer 2007	IL-2 sc + IFN-alfa IL-2 sc IFN-alfa MPA	122 125 122 123	10,9 % 4,1 % 4,4 % 2,5 %	16,8 15,3 15,2 14,9	3,8 3,4 3,4 3,0	-	-
Gore ³¹ Lancet 2010	IFN IFN, IL-2, 5-FU	502 504	16 % p=0.004 24 %	18,7 18,5	5,5 5,3	-	-

** , signifikant forskel, MPA, medroxyprogesteronacetat, VLB, vinblastin, §, data er 1-års progressionfri overlevelse

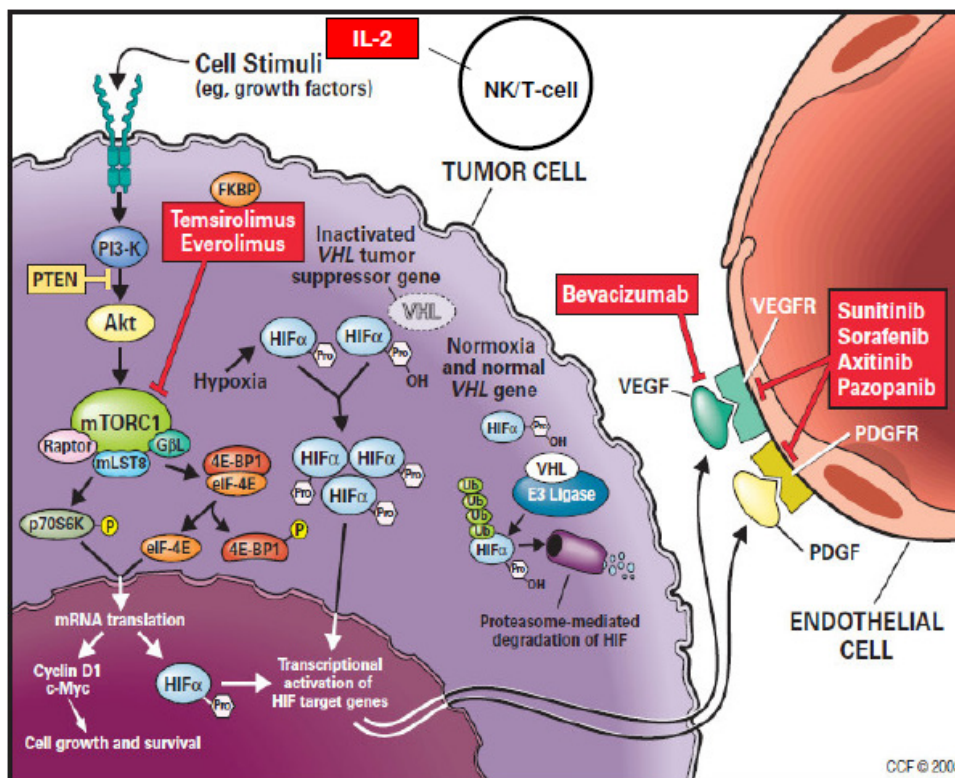
Nye biologiske lægemidler ved metastatisk sygdom

De seneste års fremskridt inden for molekylærbiologien har medført en betydelig øget viden om de biologiske forhold der leder til udvikling, vækst og metastasering af nyrekræft, - samt været frugtbar for udvikling af nye lægemidler⁴⁰⁻⁴². Von Hippel-Lindau tumor suppressionsgenet (VHL), som optræder på kromosom 3p25, er muteret eller inaktiveret hos 100 % af arvelig clear celle RCC og hos 50-85 % af sporadisk clear celle RCC. I januar 2011 blev identificeret et nyt vigtigt tumorsuppressor-gen, PBRM1⁴³. Mutation eller methylering af VHL imiterer en hypoksisk (iltmangel) tilstand i kernen, således at proteinkomplekset pVHL ikke dannes og/eller ikke kan nedbryde hypoxia-inducible factorerne (HIF-1 α , HIF-2 α and HIF-3 α) hvilket medfører HIF akkumulation i cellen.

Dette resulterer i øget transkription af adskillige gener, som har betydning for

- angiogenese, dvs nydannelse af blodkar (vascular endothelial growth factor, VEGF; platelet-derived growth factor, PDGF),
- tumor proliferation, dvs vækst af tumor (transforming growth factor- α , TGF- α),
- metabolisme, dvs øget energiomsætning (glucose transporter, Glut 1; carbonic anhydrase IX, CAIX; erythropoietin, EPO) og
- immunsuppression dvs inaktivering af immunsystemet (interleukin-6, IL-6)^{41,44 45}.

Tabel 4 samt nedenstående figur fra Lancet⁴² giver et overblik over de vigtigste lægemidler og deres biologiske target.



Tabel 4. Nye biologiske lægemidler ved mRCC

Target	Lægemiddel
VEGF/VEGFR inhibition	Sunitinib Sorafenib Bevacizumab Axitinib AMG 706 Pazopanib
Raf inhibition	Sorafenib
mTOR inhibition	Temsirolimus Everolimus
Tie 2 inhibition	AMG 386
Integrin inhibition	M200 (Volociximab)
Akt/MAP kinase inhibition	Perifosine
c-Met inhibition	ARQ 197 XL880

Den nye targeterede biologiske æra begyndte i 2003 med publicering af effekt med bevacizumab ved mRCC⁴⁶. Siden er det gået stærkt. Ved ASCO 2004 blev for første gang nogen sinde ved mRCC præsenteret et studie med respons rate på 40 %, og de følgende år er en lang række positive studier blevet præsenteret. I alt er indtil nu publiceret 15 randomiserede studier, heraf er 10 placebo-kontrollerede, inkluderende i alt 6734 patienter – se Cochran review⁴⁷.

I Danmark blev sorafenib og sunifinib godkendt af Lægemiddelstyrelsen august 2006, temsirolimus november 2007, bevacizumab + interferon-alfa december 2007, everolimus 2009 samt pazopanib 2010. Flere lægemidler vil formentlig blive godkendt de kommende år. Dette har ændret den kliniske praksis for mRCC. I det følgende vil blive gennemgået de vigtigste nye lægemidler, for overblik se tabel 5 og 6.

Et vigtigt prognostisk stratificeringsværktøj er blevet udviklet af Robert Motzer fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) og bruges nu konsekvent til behandlingsallokering ⁴⁸.

Følgende 5 risikofaktorer for kort overlevelse er blevet identificeret:

- Karnofsky performance status 70 eller lavere;
- Fravær af nefrektomi;
- Hemoglobin < normal;
- Corrigeret calcium > 10 mmol/dL (=forhøjet ioniseret calcium);
- LDH >1,5 gange øvre normalområde.

Disse 5 risikofaktorer oversættes til følgende 3 risikogrupper.

Patienter i god prognosegruppe:	0 risikofaktorer
Patienter i intermediær prognosegruppe:	1-2 risikofaktorer
Patienter i dårlig prognosegruppe:	3-5 risikofaktorer

Sunitinib (Sutent)

Sunitinib er en multi tyrosin kinase hæmmer. Således hæmmes platelet-derived growth factor receptor (PDGFR α og PDGFR β), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), c-KIT, FLT-3, coloni stimulerende faktor (CSF-1R) og neurotrophic factor receptor (RET) ⁴⁹. Samlet er virkningsmekanismen for sunitinib hæmning af angiogenese og tumorproliferation.

Et stort randomiseret fase III studie hos tidligere ubehandlede patienter med clear cell mRCC er blevet gennemført ⁵⁰. I alt 750 patienter med metastatisk clear cell RCC blev randomiseret til behandling med sunitinib eller IFN- α (Tabel 5). 90 % af patienterne havde tidligere nefrektomi. 94 % tilhørte god eller intermediær MSKCC prognosegruppe. Objektiv respons var 39 % for sunitinib vs 8 % for IFN- α . Median PFS var 11 måneder for sunitinib vs 5 måneder for IFN- α . Hazard ratio for progression var 0,42 (0,32-0,54; p<0,001) ⁵⁰. Opdaterede resultater viste median overlevelse på 26,4 måneder for sunitinib behandlede patienter vs 21,8 måneder for IFN- α behandlede patienter (p=0,051) samt respons rate 47 % for sunitinib vs 12 % for IFN ⁵¹.

Sunitinib viste effekt for patienter i alle MSKCC risikogrupper, dog var antallet af patienter i dårlig prognosegruppe meget lille (kun 6 %).

Dette er den første mediane overlevelse > 2 år observeret ved mRCC. Flere patienter randomiseret til IFN- α fik efter progression behandling med sunitinib eller anden behandling, og når disse patienter blev censureret var median overlevelsen 26,4 måneder for sunitinib vs 20 måneder for IFN- α (p=0,036) ⁵¹.

Sunitinib gives peroralt 50 mg daglig i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause indtil progression eller uacceptabel toksisitet.

Hyppige bivirkninger til sunitinib er træthed, stomatitis, hånd-fod syndrom, hypertension, hypothyreoidisme.

Resultaterne foreligger endvidere fra to fase II studier med patienter (n=169) med clear cell mRCC, som var progredieret efter tidligere cytokinbehandling, og som blev givet sunitinib som anden linie behandling. Objektiv respons rate var 45 %, median respons varighed var 11,9 måneder og median PFS var 8,4 måneder^{52,53}.

Et mindre retrospektivt studie (n=53) har evalueret effekten af sunitinib og sorafenib hos non-clear cell mRCC. Objektiv respons rate var 10 %, median PFS 8,6 måneder og median overlevelsen 19,6 måneder⁵⁴.

Data fra sunitinib expanded access programmet (N=4564) indeholdende data fra patienter der pga comorbiditet og prognostiske faktorer ofte ikke opfylder kravene til deltagelse i randomiserede studier viste median PFS 10,9 måneder samt median overlevelse 18,4 måneder⁵⁵. Ligeledes viste expanded acces programmet at det var sikkert og effektivt at give sunitinib til patienter med hjernemetastaser og non-clear cell histologi⁵⁶.

Sunitinib givet som genbehandling efter progression på tidligere sunitinib behandling har i et mindre studie (N=23) vist 22 % respons rate og 7,2 måneder PFS⁵⁷.

REKOMMENDATION

Baseret på disse data anbefales sunitinib som første linje behandling til ubehandlede patienter med clear cell mRCC (level 1), som anden linje behandling efter tidligere cytokinbehandling (level 2) og som første linje behandling til patienter med non-clear cell mRCC (level 2), (Tabel 6).

Sorafenib (Nexavar)

Sorafenib er en tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer flere isoformer af Raf kinase (c-Raf og b-Raf) samt VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt3 og c-kit. Samlet er virkningsmekanismen for sorafenib hæmning af angiogenese og tumorproliferation.

Et stort placebo-kontrolleret randomiseret fase III studie hos tidligere cytokinbehandlede patienter med clear cell mRCC er blevet gennemført (tabel 5). I alt 905 patienter blev randomiseret mellem sorafenib 400 mg oralt to gange daglig vs placebo. 94 % af patienterne var nefrektomerede. Alle patienter havde god eller intermediær MSKCC prognosegruppe. Patienter behandlet med sorafenib havde PFS på 5,5 måneder vs 2,8 måneder for patienter behandlet med placebo ($p < 0,0001$). Hazard ratio for progression var 0,44 (0,35-0,55; $p < 0,01$)⁵⁸. Respons raten var 10 % for sorafenib og 2 % for placebo. Der var ingen signifikant overlevelsesforskel, formentlig pga confounding i forbindelse med cross-over.

Et efterfølgende første linje randomiseret fase II studie hos tidligere ubehandlede patienter (n=189) med mRCC har imidlertid ikke vist forskel mellem sorafenib eller IFN- α . Median PFS var 5,7 måneder for sorafenib vs 5,6 måneder for IFN- α ⁵⁹

Bivirkninger til sorafenib er træthed, diarre, hånd-fod syndrom, hypertension, dvs af samme type som for sunitinib men generelt mindre udtalt.

REKOMMANDATION

Sorafenib anbefales som anden linje behandling efter tidligere cytokinbehandling (level 1) eller til selekterede ubehandlede patienter med clear cell mRCC (level 2), (Tabel 6).

Temsirolimus (Torisel)

Temsirolimus er en specifik hæmmer af mammalian target of rapamycin (mTOR) protein. mTOR regulerer cellevækst og angiogenese.

Et stort randomiseret fase III studie hos tidligere ubehandlede patienter med clear cell og non-clear cell mRCC og tilstedeværelse af mindst 3 af 6 risikofaktorer (< 1 år fra diagnose til randomisering; Karnofsky performance status 60 eller 70; hemoglobin < normal; korigeret calcium > 2.5 mmol/L; LDH >1,5 gange øvre normalområde; > 1 metastaselokalisation) er blevet gennemført⁶⁰ (tabel 5). I alt 66 % havde tidligere nefrektomi og 81 % havde clear cell mRCC.

Patienterne blev randomiseret til IFN- α (N=207), temsirolimus 25 mg (n=209) eller kombinationen af temsirolimus 15 mg og IFN- α (n=210). Temsirolimus blev givet iv ugentlig over 30-60 minutter indtil progression eller uacceptabel toxicitet. Overlevelse var primære endepunkt. Median overall overlevelse var 10,9 måneder for patienter behandlet med temsirolimus vs 7,3 måneder for patienter behandlet med IFN (HR 0,73; 0,58-0,92; p=0,008)⁶⁰. Kombinationsbehandling med temsirolimus og IFN gav samme overlevelse som behandling med IFN. PFS var 5,5 måneder for patienter behandlet med temsirolimus vs 3,1 måneder for patienter behandlet med IFN (p<0,001) vs 4,7 måneder for kombinationsbehandlingen.

Bivirkninger inkluderede anæmi, træthed, dyspnø, pneumonitis, samt forhøjelse af blod kolesterol, -lipid og -glykose.

REKOMMANDATION

Temsirolimus anbefales som første linje behandling til højrisiko patienter med clear celle histologi samt til mRCC patienter med non-clear celle histologi (level 1), (Tabel 6).

Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab er et anti-VEGF-A recombinant monoclonalt antistof, som binder og neutraliserer alle isoformer af cirkulerende VEGF-A. Virkningsmekanismen er således angiogenesehæmning.

Bevacizumab var den første angiogenesehæmmer, der viste ”proof of principle” ved mRCC²⁴. I et mindre randomiseret fase II studie, blev 116 patienter med mRCC, som var refraktære til IL-2 behandling, randomiseret til bevacizumab 3 mg/kg (n=37), bevacizumab 10 mg/kg (n=39) eller placebo (n=40). Højddosis bevacizumab resulterede i en respons rate på 10 % vs 0 % for placebo. Tid til progression blev signifikant forlænget for højddosis bevacizumab til 4,8 måneder vs 2,5 måneder for placebo (p<0,001)²⁴. Overlevelsen var ikke signifikant forskellig.

Bivirkninger til bevacizumab var især hypertension, proteinuri, hæmaturi, og næseblødning.

Efterfølgende blev et randomiseret, placebo-kontrolleret phase III studie gennemført i Europa hos tidligere ubehandlede clear cell mRCC (tabel 5) ⁶¹. I alt 649 patienter blev randomiseret til bevacizumab 10mg/kg + IFN- α eller placebo + IFN- α . Alle patienter var nefrektomerede. 84 % havde god eller intermediær MSKCC prognose. Bevacizumab + IFN- α medførte signifikant øget respons rate (31 % vs 13 %) og signifikant øget PFS (10,2 vs 5,4 måneder) ⁶¹. Patienter i MSKCC dårlig prognosegruppe havde ingen gevind af behandlingen. Der var ingen signifikant overlevelsesforskel.

I USA blev et tilsvarende studie gennemført, dog uden placebo ⁶². I alt 732 patienter blev randomiseret til bevacizumab 10mg/kg + IFN- α eller IFN- α alene. Alle patienter havde clear cell komponent, 85 % havde tidligere nefrektomi. 90 % havde god eller intermediær MSKCC prognose. Bevacizumab + IFN medførte signifikant øget respons rate (25,5 % vs 13,1 %) og signifikant øget PFS (8,5 vs 5,2 måneder) ⁶². Patienter i MSKCC dårlig prognosegruppe havde ingen gevind af behandlingen. Der var ingen signifikant overlevelsesforskel.

REKOMMENDATION

Baseret på disse data anbefales bevcizumab + IFN- α som første linie behandling til ubehandlede patienter med clear cell mRCC og god/intermediær MSKCC prognose (level 1). Bevacizumab anbefales som anden linie behandling efter tidligere cytokinbehandling (level 2), (Tabel 6).

Everolimus (Afinitor)

Everolimus er en oral hæmmer af mTOR, dvs. hæmmer af cellevækst og angiogenese Dosis er 10 mg daglig.

Et placebo-kontrolleret randomiseret phase III studie med everolimus (n=272) versus placebo (n=138) er blevet gennemført hos patienter med clear cell mRCC behandlet med én eller to VEGF tyrosin kinase hæmmere (Tabel 5) ⁶³. 96 % havde gennemført tidligere nefrektomi. Patienterne havde modtaget megen tidligere behandling, således sunitinib (46 %), sorafenib (28 %), både sunitinib og sorafenib (26 %), samt IFN (51 %), IL-2 (22 %), kemoterapi (13 %), bevacizumab (9 %). Everolimus medførte signifikant øget PFS (4,9 vs 1,9 måneder, HR 0,3; 0,22-0,4; p<0,0001) ⁶³. Ved progression skete der overkrydsning fra placebo til everolimus. Median overlevelse var således uden forskel 14,8 vs 14,4 måneder ⁶⁴.

En efterfølgende subgruppe analyse viste PFS 5,4 måneder hos patienter behandlet med én tidligere VEGF hæmmer og PFS 4,0 måneder hos patienter behandlet med to tidligere VEGF hæmmere ⁶⁵.

De mest almindelige bivirkninger ved everolimus omfatter stomatitis, mundsår, infektioner, træthed, hoste, diarré, hududslet, pneumonitis, samt forhøjet glucose, lipid og kolesterol i blodet.

REKOMMENDATION

Everolimus anbefales som anden eller tredje linie behandling til patienter med clear celle mRCC efter progression på tidligere VEGF tyrosinkinasehæmmer behandling (level 1), (Tabel 6).

Pazopanib

Pazopanib er en tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF- α , PDGFR- β , samt c-kit. Samlet er virkningsmekanismen hæmning af angiogenese.

Et dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret randomiseret fase III studie hos patienter med mRCC, der var tidligere ubehandlede (N=233) eller som havde fejlet én tidligere cytokinbehandling (N=202) er blevet gennemført (tabel 5). Patienterne havde alle clear celle histologisk komponent.

100 % af patienterne var nefrektomerede og 97 % havde god eller intermediaær MSKCC prognosegruppe. I alt 435 patienter blev randomiseret 2:1 mellem pazopanib (N=290) 800 mg oralt en gang daglig vs placebo (N=145).

Responsraten var signifikant forhøjet 30 % ved patienter behandlet med pazopanib versus 3 % ved placebo.

PFS var signifikant forlænget med pazopanib sammenlignet med placebo i den samlede studiepopulation (median PFS 9,2 mod 4,2 måneder; HR 0,46, 95 % CI 0,34-0,62, $p < 0,001$), i den tidligere ubehandlede gruppe (median PFS 11,1 mod 2,8 måneder; HR 0,40, 95 % CI 0,27-0,60, $p < 0,001$) og den tidligere cytokinbehandlede gruppe (median PFS 7,4 mod 4,2 måneder, HR, 0,54, 95 % CI 0,35-0,84, $p < 0,001$). Den gennemsnitlige varighed af respons var længere end 1 år.

De mest almindelige bivirkninger var diarré, forhøjet blodtryk, ændring af hårfarve, kvalme. Der var ingen tegn på klinisk betydningsfulde forskelle i livskvalitet mellem pazopanib eller placebo ⁶⁶.

REKOMMENDATION

Baseret på disse data anbefales pazopanib som første linje behandling til ubehandlede patienter med clear celle mRCC (level 1) og som anden linje behandling efter tidligere cytokinbehandling (level 1), Tabel 6).

Axitinib

Axitinib er en oral tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Samlet er virkningsmekanismen hæmning af angiogenese.

Resultaterne fra et randomiseret fase III studie til sammenligning af effekt og sikkerhed axitinib versus sorafenib som andenlinje behandling for mRCC er blevet publiceret ⁶⁷.

Patienterne havde clearcelle mRCC, målbare, progressiv sygdom efter en førstelinje behandling med sunitinib (54 %), cytokiner (35 %), bevacizumab (8 %), temsirolimus (3 %), dvs alle typer godkendte første linje behandlinger. PS var 0 eller 1 og 33 % tilhørte MSKCC dårlig prognosegruppe. Nefrektomistatus var ikke angivet.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til axitinib, administreret med en startdosis på 5 mg dagligt, med dosisøgning til 7 mg dagligt og derefter til 10 mg to gange dagligt, hvis tolereret, eller sorafenib 400

mg to gange daglig. Axitinib-dosis blev øget over 5 mg to gange daglig hos 37 % af patienter randomiseret til axitinib

I alt 723 patienter blev randomiseret til enten axitinib (n = 361) eller sorafenib (n = 362).

I den samlede analyse var median PFS 6,7 måneder (95 % CI 6,3-8,6) for axitinib vs 4,7 måneder (95 % CI 4,6-5,6) for sorafenib, HR 0,665 (p <0,0001).

I subgruppeanalysen var PFS signifikant bedre for axitinib i både den forudgående cytokin subgruppe (12,1 vs 6,5 måneder, p <0,0001) og den forudgående sunitinib undergruppe (4,8 vs 3,4 måneder, p = 0,0107). I den forudgående temsirolimus subgruppe var PFS 10,1 måneder for axitinib vs 5,3 måneder for sorafenib, denne forskel var dog ikke signifikant pga lavt antal patienter i hver gruppe (N=12).

Objektiv responsrate var 19,4 % for axitinib versus 9,4 % for sorafenib (P = 0,0001) ⁶⁷

Bivirkninger til axitinib var kvalme, træthed, svækkelse, forhøjet blodtryk, stemmeændring og nedsat stofskifte.

Da virkningen således er bedre og bivirkningsprofilen er anderledes end sorafenib, som er en aktiv og godkendt behandling, er axitinib et behandlingsalternativ.

Axitinib blev 2012 godkendt af FDA og af EMA.

REKOMMENDATION

Baseret på disse data anbefales axitinib som anden linje behandling efter svigt af tidligere behandling ved mRCC, (level 1) Tabel 6).

Pipeline

En pipeline af lovende potente lægemidler er til stede for mRCC. Tabel 4 navne og targets på lægemidler, hvoraf adskillige allerede er i klinisk afprøvning. Resultaterne vil blive rapporteret de kommende år.

Udfordringer

På nuværende tidspunkt har mindst 15 lægemidler dokumenteret effekt ved sygdommen⁶⁸, heraf er 9 lægemidler blevet godkendt af EMA, den danske lægemiddelstyrelse og af FDA. Dette er en situation, der for blot få år siden var helt utænkelig. Tabel 6 giver et overblik over anbefalet behandlings algoritme.

Behandlingerne med de nye biologiske lægemidler skal gives kontinuerligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Der ses yderst sjældent komplet respons og yderst sjældent blivende effekt ved behandlingspausering. Behandlingerne er således ikke kurative.

Der vil for mange patienter ved valg af behandling være flere alternative behandlingsmuligheder (table 6). Sideløbende med patientbehandlingen skal derfor fokuseres på gennemførelse af translational forskning mhp. at kunne identificere biomarkører for respons og resistens, således at den rigtige behandling kan selekteres til den rigtige patient.

Hovedparten af de nye studier er udført hos patienter med clear cell mRCC. Behandling af non-clear cell mRCC er et focusområde, som ideelt gøres gennem deltagelse i studier.

Nefrektomiraten hos patienter i ovenstående studier er meget høj; sunitinib (90 %), sorafenib (94 %), temsirolimus (66 %), bevacizumab + IFN (100 % og 85 %) samt everolimus (96 %). Således er effekten af disse nye biologiske lægemidler hovedsageligt vist i en nefrektomeret patientpopulation. Subgruppeanalyser viser dog ikke tegn til dårligere effekt af VEGF targetteret behandling hos ikke nefrektomerede patienter. Cytoreduktiv nefrektomi er fortsat en integreret del af behandlingsstrategien for selekterede patienter. Der pågår studier der søger at belyse betydningen af timing af kirurgien, enten upfront eller delayed ⁶⁹.

Der er i tabel 6 ikke foretaget en vurdering af hvilken behandling der i den enkelte situation ville være den optimale. I løbet af de kommende år vil der komme svar på en lang række spørgsmål gennem randomiserede studier. Nedenfor er nævnt de vigtigste studier.

1: Spørgsmål: Hvilken første linje behandling er den mest optimale?

COMPARZ evaluerer førstelinje sunitinib med førstelinje pazopanib hos tidligere ubehandlede patienter.

TIVO-1 evaluerer førstelinje tivozanib med førstelinje sorafenib hos tidligere ubehandlede patienter.

2. spørgsmål: *Hvilken sekvens af lægemidler er den mest optimale?*

AXIS evaluerer axitinib med sorafenib efter progression på førstelinje behandling.

TEM vs Sorafenib evaluerer temsirolimus versus sorafenib efter progression på førstelinje sunitinib.

RECORD-3 evaluerer førstelinje everolimus med skift til sunitinib ved progression med førstelinje sunitinib med skift til everolimus ved progression

PISCES evaluerer blindet patientpreference for alternerende pazopanib/sunitinib

3 spørgsmål: *Kan lægemidlerne kombineres?*

INTORACT evaluerer bevacizumab/interferon med bevacizumab/temsirolimus

RECORD-2 evaluerer bevacizumab/interferon med bevacizumab/everolimus

BeST evaluerer bevacizumab med bevacizumab/temsirolimus med bevacizumab/sorafenib med sorafenib/temsirolimus

Tabel 5. Studier, der belyser betydningen af targetteret behandling ved metastatisk sygdom

Studie	Design	Antal pt	Respons Rate	Median overlevelse (måned)	PFS (mdr)	1-års overl.
Yang ⁴⁶	Bevacizumab, højdosis	39	10 %	Ingen forskel	4,8 (p<0,001)	Ingen forskel
NEJM 2003	Bevacizumab, lavdosis	37	0 %		3,0	
2. linie. RDBPC	Placebo	40	0 %		2,5	
Escudier ⁵⁸	Sorafenib	451	10 % (0 % CR)	19,3	5,5 (p<0.001)	65 %
NEJM 2007	Placebo	452	2 %	15,9	2,8	58 %
2. linie. RDBPC						
Motzer ^{50,51}	Sunitinib	375	47 % (3 % CR)	26,4 (p=0.036)	11 (p<0,001)	78 %
NEJM 2007	IFN- α	375	12 % (1 % CR)	20	5	70 %

1. linie						
Hudes ⁶⁰	IFN- α	207	4,8 %	7,3	3,1	35 %
NEJM 2007	Temsirolimus	209	8,6 %	10,9 (p=0,008)	5,5 (p<0,001)	48 %
1. linie	IFN- α + Temsirolimus	210	8,1 %	8,4	4,7	-
kun poor prognosis						
Escudier ⁶¹	IFN + bevacizumab	327	31 (p=0.0001)	23	10,2 (p<0,0001)	-
Lancet 2007	IFN + placebo	322	12	21	5,4	-
1. linie. RDBPC						
Rini ⁶²	IFN + bevacizumab	369	26 (p<0.0001)	18	8.5 (p<0,0001)	Ikke givet
JCO 2008	IFN	363	13	17	5.2	
1. linie						
Motzer ⁶³	Everolimus	272	1 %	14,8	4.9 (p<0,0001)	Ikke givet
Lancet 2008	Placebo	138	0 %	14,4	1,9	
TKI-failure RDBPC						
Rini ⁶⁷	Axitinib	361	19 %	Ikke givet	6,7 (p<0,0001)	Ikke givet
Lancet 2011	Sorafenib	362	p=0,0001		4,7	
2.linie						
Sternberg ⁶⁶	Pazopanib	155	32 %	Ikke givet	11,2 (p<0,001)	Ikke givet
1. linje RDBPC	placebo	78	4 %		2,8	
Sternberg ⁶⁶	Pazopanib	135	29 %	Ikke givet	7,4 (p<0,001)	Ikke givet
2. linje RDBPC	placebo	67	3 %		4,2	

PFS, progression-fri overlevelse

RDBPC, Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie

Bevacizumab, Avastin®: monoklonalt antistof mod VEGF

Sunitinib, Sutent®: Tyrosin kinase hæmmer af PDGFR, VEGFR, c-KIT, FLT-3⁵⁰

Axitinib® : Tyrosin kinase hæmmer af VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR3

Sorafenib, Nexavar®, Tyrosin kinasehæmmer af RAF, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FLT-3, PDGFR- β , c-KIT⁵⁸

Temsirolimus, CCI-779, Torisel® Tyrosin kinasehæmmer af mTOR⁶⁰

Pazopanib (GW786034), tyrosinkinasehæmmer af VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-1/b og c-kit

Everolimus (RAD 001), tyrosinkinasehæmmer af mTOR

Øvrige behandlinger ved metastatisk sygdom

BIFOSFONAT-BEHANDLING VED KNOGLEMETASTASER

Cirka 30 % af patienter med mRCC udvikler knoglemetastaser⁷⁰. Hypercalcæmi er hyppig hos patienter med (29 %) og uden (44 %) knoglemetastaser. Knoglemetastaser er forbundet med betydelig morbiditet. Generelt kan det siges at antal og frekvens af skelet-relaterede events hos patienter med mRCC er lig niveauet hos patienter med metastatisk mammacancer⁷⁰. IL-2 baseret immunterapi har kun begrænset effekt ved udbredte knoglemetastaser.

Zometa reducerede signifikant skelet-relaterede events (defineret som patologisk fraktur, medullært tværsnit, samt behov for strålebehandling eller knoglekirurgi) i et studie på 773 patienter med lungecancer og andre solide tumorer⁷¹. I dette studie deltog 74 patienter med mRCC og en subgruppe analyse viste gavnlige effekt hos patienter med mRCC⁷². Således blev skelet-relaterede events reduceret med 50 % (Zometa, 37 % *versus* placebo, 74 %). Zometa medførte desuden forlænget tid til første skelet-relaterede event (p=0.006), forlænget tid til første patologisk fraktur (p=0.003) samt forlænget tid til progression af knoglemetastaser (p=0.014). Overlevelsen blev ikke påvirket⁷².

Data er således spinkle, Zometa 4mg iv hver 6. uge kan dog overvejes hos patienter med (udtalte) radiologisk verificerede knoglemetastaser,⁷³.

STRÅLEBEHANDLING VED METASTATISK SYGDOM

Ekstern strålebehandling er en god palliativ behandling ved smertegivende knoglemetastaser og symptomgivende hjernemetastaser. Endvidere gives strålebehandling ved medullært tværsnitssyndrom enten postoperativt eller primært hvis patienten ikke findes egnet til kirurgisk intervention.

STEREOTAKTISK STRÅLEBEHANDLING

Stereotaktisk strålebehandling har dokumenteret effekt både ved kranieelle og ekstra-kranieelle metastaser⁷⁴. Patienter med store tumorer (>6 cm) er ikke egnede til denne behandlingsmodalitet.

RADIOFREKVENS-ABLATION (RF-ABLATION)

Mere end 300 patienter med mRCC er nu beskrevet behandlet med RF-ablation i peer review-litteraturen⁷⁵. Levermetastaser har været den hyppigste henvisningsindikation. Lokalkontrol-raten er meget høj (79-100 %), men data fra langtids follow-up er ikke publiceret. Patienter med store tumorer (> 5cm) og/eller multiple metastaser er generelt ikke egnede til denne behandlingsmodalitet⁷⁵.

Tabel 6 Evidensbaseret behandlings algoritme af mRCC

Klinisk situation & risikofaktorer		Behandling (baseret på level 1 evidens)	Behandlings alternativer (level ≥ 2 evidens)
1. linje behandling	God og intermediær MSKCC prognosegruppe Clear cell komponent i histologi	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Pazopanib • Bevacizumab + IFN 	<ul style="list-style-type: none"> • HD IL-2 • IL-2/IFN-α • Sorafenib • Forsøgsprotokol • Observation
	MSKCC dårlig prognosegruppe Non-clear cell histologi	<ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Forsøgsprotokol
Efterfølgende behandling	Tidligere cytokiner	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Pazopanib • Sorafenib 	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Bevacizumab • Genbehandling
	Tidligere VEGF-hæmning	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Axitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Genbehandling • Forsøgsprotokol
	Tidligere mTOR-hæmning	<ul style="list-style-type: none"> • Forsøgsprotokol 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib

MSKCC; Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Level 1 evidens er anbefaling baseret på randomiserede kontrollerede studier og/eller meta-analyser. Level 2 evidens er anbefalinger baseret på lavere evidens end randomiserede kontrollerede studier.

Referenceliste

1. Kjaer, M., Frederiksen, P. L. & Engelholm, S. A. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **13**, 665-672 (1987).
2. Werf-Messing, B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. *Cancer* **32**, 1056-1061 (1973).
3. Juusela, H., Malmio, K., Alfthan, O. & Oravisto, K. J. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **11**, 277-281 (1977).
4. Finney, R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma--a clinical trial. *Br. J. Urol.* **45**, 258-269 (1973).
5. Pizzocaro, G. *et al.* Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J. Urol.* **138**, 1379-1381 (1987).
6. Galligioni, E. *et al.* Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* **77**, 2560-2566 (1996).
7. Pizzocaro, G. *et al.* Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J. Clin. Oncol.* **19**, 425-431 (2001).
8. Messing, E. M. *et al.* Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* **21**, 1214-1222 (2003).
9. Clark, J. I. *et al.* Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3133-3140 (2003).
10. Atzpodien, J. *et al.* Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br. J. Cancer* **92**, 843-846 (2005).
11. Jocham, D. *et al.* Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* **363**, 594-599 (2004).
12. Wood, C. *et al.* An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* **372**, 145-154 (2008).
13. Margulis, V. *et al.* Randomized trial of adjuvant thalidomide versus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. *Urology* **73**, 337-341 (2009).
14. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol.* **22**, 42-60 (1995).
15. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* **163**, 408-417 (2000).

16. Morgan, D. A., Ruscetti, F. W. & Gallo, R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* **193**, 1007-1008 (1976).
17. Taniguchi, T. *et al.* Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature* **302**, 305-310 (1983).
18. Isaacs, A. & Lindenmann, J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* **147**, 258-267 (1957).
19. Quesada, J. R., Swanson, D. A., Trindade, A. & Gutterman, J. U. Renal cell carcinoma: antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res.* **43**, 940-947 (1983).
20. Stebbing, J. & Gore, M. The current status of interferon-alpha treatment in advanced renal cancer. *BJU. Int.* **87**, 599-601 (2001).
21. Coppin, C. *et al.* Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001425 (2007).
22. Negrier, S. *et al.* Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1272-1278 (1998).
23. McDermott, D. F. *et al.* Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **23**, 133-141 (2005).
24. Yang, J. C. *et al.* Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3127-3132 (2003).
25. Donskov, F. Interleukin-2 based immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Dan. Med. Bull.* **54**, 249-265 (2007).
26. Rosenberg, S. A. Interleukin 2 for patients with renal cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **4**, 497 (2007).
27. Geertsen, P. F., Gore, M. E., Negrier, S., Tourani, J. M. & von der Maase H. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* **90**, 1156-1162 (2004).
28. Donskov, F. *et al.* Leukocyte orchestration in blood and tumour tissue following interleukin-2 based immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.* **53**, 729-739 (2004).
29. Donskov, F. & von der Maase, H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin. Oncol.* **24**, 1997-2005 (2006).
30. Negrier, S. *et al.* Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* **110**, 2468-2477 (2007).
31. Gore, M. E. *et al.* Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* **375**, 641-648 (2010).
32. Takahashi, Y. & Childs, R. W. Nonmyeloablative transplantation: an allogeneic-based immunotherapy for renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **10**, 6353S-6359S (2004).

33. Avigan, D. Dendritic cell-tumor fusion vaccines for renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **10**, 6347S-6352S (2004).
34. Berntsen, A., Geertsens, P. F. & Svane, I. M. Therapeutic dendritic cell vaccination of patients with renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* **50**, 34-43 (2006).
35. Yang, J. C. *et al.* Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J. Immunother.* **30**, 825-830 (2007).
36. Gleave, M. E. *et al.* Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1265-1271 (1998).
37. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* **353**, 14-17 (1999).
38. Pyrhonen, S. *et al.* Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* **17**, 2859-2867 (1999).
39. Negrier, S. *et al.* Long-term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant interleukin-2 in Europe. *Cancer J. Sci. Am.* **6 Suppl 1**, S93-S98 (2000).
40. Atkins, M. B. *et al.* Innovations and challenges in renal cancer: consensus statement from the first international conference. *Clin. Cancer Res.* **10**, 6277S-6281S (2004).
41. Cohen, H. T. & McGovern, F. J. Renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2477-2490 (2005).
42. Rini, B. I., Campbell, S. C. & Escudier, B. Renal cell carcinoma. *Lancet* **373**, 1119-1132 (2009).
43. Varela, I. *et al.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* **469**, 539-542 (2011).
44. Kaelin, W. G., Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin. Cancer Res.* **10**, 6290S-6295S (2004).
45. Rini, B. I., Rathmell, W. K. & Godley, P. Renal cell carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.* **20**, 300-306 (2008).
46. Yang, J. C. *et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 427-434 (2003).
47. Coppin, C., Kollmannsberger, C., Le, L., Porzolt, F. & Wilt, T. J. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU. Int.* **108**, 1556-1563 (2011).
48. Motzer, R. J. *et al.* Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **17**, 2530-2540 (1999).
49. Hutson, T. E. Sunitinib (SUTENT((R))) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* (2008).
50. Motzer, R. J. *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 115-124 (2007).
51. Motzer, R. J. *et al.* Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **27**, 3584-3590 (2009).

52. Motzer, R. J. *et al.* Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin. Oncol.* **24**, 16-24 (2006).
53. Motzer, R. J. *et al.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* **295**, 2516-2524 (2006).
54. Choueiri, T. K. *et al.* Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **26**, 127-131 (2008).
55. Gore, M. E. *et al.* Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* **10**, 757-763 (2009).
56. Gore, M. E. *et al.* Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* **117**, 501-509 (2011).
57. Zama, I. N. *et al.* Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer* **116**, 5400-5406 (2010).
58. Escudier, B. *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J Med.* **356**, 125-134 (2007).
59. Escudier, B. *et al.* Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1280-1289 (2009).
60. Hudes, G. *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J Med.* **356**, 2271-2281 (2007).
61. Escudier, B. *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* **370**, 2103-2111 (2007).
62. Rini, B. I. *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* **26**, 5422-5428 (2008).
63. Motzer, R. J. *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* **372**, 449-456 (2008).
64. Motzer, R. J. *et al.* Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* **116**, 4256-4265 (2010).
65. Calvo, E. *et al.* Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur. J. Cancer* **48**, 333-339 (2012).
66. Sternberg, C. N. *et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1061-1068 (2010).
67. Rini, B. I. *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* **378**, 1931-1939 (2011).
68. Haas, N. B. & Uzzo, R. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Curr. Oncol. Rep.* **10**, 245-252 (2008).
69. Chowdhury, S., Harper, P. G. & Choueiri, T. K. The role of cytoreductive nephrectomy for renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **5**, 698-699 (2008).

70. Zekri, J., Ahmed, N., Coleman, R. E. & Hancock, B. W. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* **19**, 379-382 (2001).
71. Rosen, L. S. *et al.* Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3150-3157 (2003).
72. Lipton, A., Zheng, M. & Seaman, J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* **98**, 962-969 (2003).
73. Lipton, A. *et al.* Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin. Cancer Res.* **10**, 6397S-6403S (2004).
74. Wersall, P. J. *et al.* Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother. Oncol.* **77**, 88-95 (2005).
75. Hines-Peralta, A. & Goldberg, S. N. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **10**, 6328S-6334S (2004).

9. KONTROL OG PROGNOSE

9a. Kontrol og prognostiske faktorer ved lokaliseret nyrecancer

Kontrol bør individualiseres til den enkelte cancerpatient og baseres på dokumenteret viden om prognostiske forhold. Hos de patienter der udvikler recidiv påvises dette indenfor 3 år hos 80-85 % af patienterne og for 90% af patienterne indenfor 5 år. Hyppigheden af kontrolundersøgelser må baseres på publicerede prognosticeringsalgoritmer.

De for tiden 3 bedste prognostiske algoritmer til at vurdere risiko for recidiv efter tumornefrektomi er:

- 1) Leibovich-algoritmen (1), der er lidt mere detaljeret og med anden score, men ellers med samme parametre som SSIGN (2)
- 2) UCLA's Integrated Staging System (UISS; 3)
- 3) Karakiewicz algoritme (4)

SSIGN (tumor stage, size, grade and necrosis) er eneste algoritme, der tager hensyn til, at sandsynligheden for recidiv aftager jo længere tid den recidivfri periode er (5, tabel 1).

En fjerde (og ældre) prognose algoritme publiceret af Kattan et al. (6) er ikke bedre end blot at anvende TNM stadie systemet alene og anbefales derfor ikke.

Score	% CSS (år)		
	1	5	10
0-1	100.0	98.6	95.1
2	99.6	94.9	87.0
3	97.2	88.9	77.6
4	97.8	82.3	70.4
5	93.2	69.6	58.5
6	91.9	67.2	50.4
7	81.0	44.9	27.2
8+	59.9	17.6	13.3

Leibovich og SSIGN er baseret på information om stadie, tumor størrelse, Fuhrman grad og tumor nekrose, men indeholder ingen kliniske parametre. Algoritmerne anvendes ved lokaliseret clear celle nyretumorer. Den prediktive værdi af SSIGN er 81-88 % vurderet ved ekstern validering (7-9).

UISS algoritmen stratificerer cancer-specifik mortalitet hos patienter med lokaliseret, loco-regional og metastatisk RCC i henholdsvis lav, medium eller høj risiko for recidiv (3,10). Algoritmens korrekthed er vurderet til 86 % og 82 % henholdsvis 2 og 5 år efter nefrektomi. Ekstern validering af algoritmen viser en prædiktiv værdi på 80 %, hvilket er væsentligt mere end TNM alene.

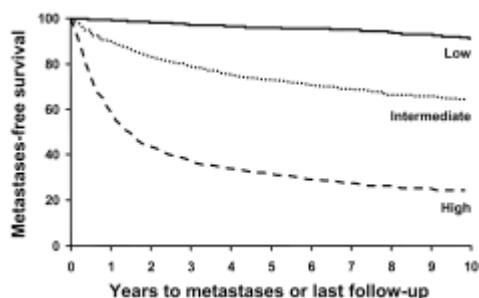
Karakiewicz algoritmen (4) er meget lig UISS algoritmen (3), men tumorstørrelse registreres som en kontinuer variabel og ECOG performance status er erstattet af en symptomklassifikation omfattende ingen symptomer, lokale symptomer eller systemiske symptomer. Disse ændringer øger den prædiktive styrke til 89 %. Dette svarer til en prædiktion måske kun lidt bedre eller blot svarende til UISS og Leibovich/SSIGN, men væsentligt bedre end for Kattannomogrammet.

Da ingen af algoritmerne er 100 % prædiktivt præcise arbejdes der på parakliniske metoder til at øge den prædiktive værdi (11).

Thompson et al. (5) har anvendt SSIGN algoritmen til at påvise at risiko for recidiv aftager jo længere tid der går uden recidiv efter nefrektomi. Tabel 1 fra nævnte studie viser dette, og at det kun er en beskedent andel af patienterne, der udvikler metastatisk sygdom i perioden mellem 5 og 10 år efter nefrektomi.

Leibovich et al. opdeler patienterne i lav, mellem og højrisko for recidiv (Tabel 2, Fig. 1), og det ses, at lavrisikogruppen har beskedent om nogen signifikant udvikling af recidiv mellem år 3 og år 5 i modsætning til mellem og højrisko grupperne. Dette kunne tale for at lavrisikogruppen skal ophøre med kontrol efter 3 år, mens de øvrige grupper fortsætter kontrol, men det er vurderet, at data ikke viser tilstrækkelig sikkerhed til en sådan konklusion.

Figur 1. Forudsigtelse af recidiv efter radikal nefrektomi grundet RCC



Leibovich algoritmen (og SSIGN) og UISS er ikke væsentligt forskellige i prognostisk styrke (12). Karakiewicz algoritmen er muligvis lidt bedre end de øvrige til at individualisere behandlingen, men synes lidt mere besværlig at anvende i praksis. Leibovich algoritmen udregnes på basis af histopatologiske data og leveres på histologibeskrivelsen fra patologisk afdeling. Dette synes at være den mest anvendelige og simple måde at estimere individuel risiko for recidiv efter nefrektomi grundet lokaliseret nyrecancer. Leibovich score er baseret på clearcelle renalcellekarcinomet og omfatter således ikke det papillære renalcellekarcinom. Andre studier har vist, at væsentlige dele af de prognostiske parametre fra Leibovich scoren også har prognostisk værdi for det papillære renalcellekarcinom (13). Det anbefales derfor, at anvende Leibovich score til planlægning af kontrol af alle patienter med lokaliseret nyrecancer uanset histologisk subtype.

FAKTABOKS 1

Lav risikogruppe (Leibovich score 0-2):

Median tid til progression 6,8 år.

Intermediær risikogruppe (Leibovich score 3-5):

Median tid til progression 2,2 år.

Høj risikogruppe (Leibovich score ≥ 6):

Median tid til progression 0,8 år.

Tabel 2. Leibovich algoritme til at forudsige progression efter nefrektomi hos pt med clear cell RCC

Faktor	Score
Primær tumor status iht TNM-2002	
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3a	4
pT3b	4
pT3c	4
pT4	4
Regional lymfeknude status iht TNM-2002	
pNx	0
pN0	0
pN1	2
pN2	2
Tumor størrelse (cm)	
< 10	0
≥ 10	1
Fuhrman grad	
1	0
2	0
3	1
4	3
Histologisk tumor nekrose	
Nej	0
Ja	1

Planlægning af kontrol baseres på Leibovich algoritmen efter følgende retningslinier:

Lav risiko: score 0-2: follow up årligt i 5 år.

Mellem risiko: score 3-5: follow up halvårligt i 3 år. Derpå årligt i 2 år. I alt 5 år.

Højs risiko: score >5 : follow up hver 3. måned i ét år. Derpå hver 6. måned i 2 år og derpå årligt i 2 år. Follow up kan øges til 10 år for tumorer med højeste score.

REKOMMENDATION

Ved lokaliseret nyrecancer tilrådes det efter total eller partiel nefrektomi at udføre nedenstående individualiseret planlægning af kontrol baseret på Leibovich algoritmen:

Lav risiko: Leibovich score 0-2: kontrol årligt i 5 år.

Mellem risiko: Leibovich score 3-5: kontrol halvårligt i 3 år. Derpå årligt i 2 år. I alt 5 år.

Høj risiko: Leibovich score >5: kontrol hver 3. måned i ét år. Derpå hver 6. måned i 2 år og derpå årligt i 2 år. kontrol kan øges til 10 år for tumorer med højeste score.

FAKTABOKS 2

- Kontrol af lokaliseret nyrecancer efter total eller partiel nefrektomi:
- Undersøgelser: CT af thorax og abdomen.
-
- Lav risiko tumor (Leibovich score 0-2): årligt i 5 år
- Mellem risiko tumor (Leibovich score 3-5): halvårligt i 3 år. Derefter årligt i 2 år.
- Høj risiko tumor (Leibovich score >5): hver 3. måned i ét år. Derpå hver 6. måned i 2 år og derpå årligt i 2 år. Kontrol kan øges til 10 år for tumorer med højeste score.

Referenceliste

1. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003 Apr 1;97(7):1663–71.
2. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002 Dec;168(6):2395–400.
3. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4559–66.
4. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK-H, Trinh Q-D, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1316–22.
5. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML, et al. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):477–80.
6. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):63–7.
7. Fujii Y, Saito K, Iimura Y, Sakai Y, Koga F, Kawakami S, et al. External validation of the Mayo Clinic cancer specific survival score in a Japanese series of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Oct;180(4):1290–5; discussion 1295–6.
8. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006 Apr;175(4):1235–9.
9. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):102–9.
10. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1649–57.
11. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):644–61.
12. Tan M-H, Kanesvaran R, Li H, Tan HL, Tan PH, Wong CF, et al. Comparison of the UCLA Integrated Staging System and the Leibovich score in survival prediction for patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1365–70.
13. Zucchi A, Novara G, Costantini E, Antonelli A, Carini M, Carmignani G, et al. Prognostic factors in a large multi-institutional series of papillary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012 Apr;109(8):1140–6.

9b. Prognostiske faktorer ved metastatisk nyrecancer

Performance status indeks tillader at klassificere patienterne i henhold til deres funktionsnedsættelse. Dette kan bruges til at sammenligne effektiviteten af forskellige behandlingsformer og til at vurdere prognosen hos den enkelte patient. Jo lavere score, jo dårligere overlevelse.

Det hyppigst anvendte indeks er **WHO Performance status (1)**:

Grad	ECOG/WHO
0	Fuldt aktiv, kan udføre de samme aktiviteter som før sygdommen uden begrænsning
1	Begrænset i fysisk anstrengende aktiviteter men oppegående og i stand til at udføre let eller stillesiddende arbejde, f.eks. let husarbejde eller kontorarbejde.
2	Oppegående og i stand til at udføre al egenomsorg, men ude af stand til at udføre arbejdsaktiviteter. Oppegående mere end 50 % af de vågne timer
3	Kun i stand til at udføre begrænset egenomsorg. Ligger i sengen eller sidder i en stol i mere end 50 % af de vågne timer
4	Komplet invalideret. Kan ikke udføre nogen form for egenomsorg. Kun sengeliggende eller sidder i en stol
5	Død

Karnofsky Performance Status:

Skala %	Beskrivelse
	I stand til normal aktivitet og at udføre arbejde, ingen specielle forholdsregler.
100	Normal, ingen klager, ingen tegn på sygdom.
90	I stand til normal aktivitet, mindre symptomer eller tegn på sygdom.
80	Normal aktivitet med besvær, nogle symptomer eller tegn på sygdom.
	Ikke i stand til at arbejde, er i stand til at bo hjemme og varetage de fleste personlige behov, varierende behov for hjælp.
70	Selvhjulpent, ude af stand til at udføre normale aktiviteter eller at arbejde.
60	Kræver lejlighedsvis hjælp fra andre, men i stand til at varetage de fleste personlige behov.
50	Kræver betydelig assistance og hyppig lægebehandling.
	Ikke i stand til at passe sig selv, kræver hospitalsbehandling eller tilsvarende institutionel behandling, sygdommen kan være hurtig fremadskridende.
40	Handicappet, kræver særlig omsorg og hjælp.
30	Alvorligt invalideret, hospitalsindlæggelse påkrævet, døden ikke er nært forestående.
20	Meget syg, hospitalsindlæggelse nødvendig, aktiv støttende behandling nødvendig.
10	Døende.
0	Død.

Der er følgende sammenhæng mellem WHO performance status og Karnofsky performance status

WHO performance status	Karnofsky performance status
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

Før immunterapi-æraen etablerede Elson den første prognostiske model ved mRCC baseret på performance status, sygdoms-frit interval, antal metastatiske sygdomslokaliseringer, væggtab samt tidligere kemoterapi (2).

Efterfølgende er en længere række prognostiske modeller blevet foreslået. Der er nu ved metastatisk nyrekræft internationalt konsensus om anvendelsen af Memorial Sloan Kettering Cancer Center prognostisk model, udviklet af Robert Motzer (3,4). Denne model er baseret på følgende 5 faktorer:

PROGNOSTISK FAKTOR	Observation	Point
Karnofsky performance score	80 til 100%	0
	70%	1
Hæmoglobin	≥ LLN	0
	<LLN	1
Laktatdehydrogenase	≤ 1,5 ULN	0
	> 1,5 ULN	1
Ioniseret calcium*	≤ ULN	0
	> ULN	1
Nefrektomi	Ja	0
	Nej	1

* Total calcium korrigeret for serum albumin =
(total calcium i mg / dl) - [0,707 * (serumalbumin i g / dl - 3,4)]

Favorabel riskogruppe: 0 risiko faktorer

Intermediær risikogruppe: 1-2 Risiko faktorer

Høj risikogruppe: ≥ 3 Risiko faktorer

Motzers MSKCC model kan i forbindelse med interleukin-2 baseret immunterapi suppleres med 3 uafhængige immunologiske risikofaktorer (højt antal blod neutrofile, intratumorale neutrofile og lavt antal intratumorale NK-celler) (5).

Tilsvarende kan Motzers MSKCC model suppleres i forbindelse med tyrosinkinasehæmmerbehandling med følgende 2 uafhængige risikofaktorer (højt antal blod neutrofile og forhøjede blodplader) (6).

Trods mange bestræbelser, er det på nuværende tidspunkt ikke lykkedes at identificere sikre og validerede biologiske prediktive eller prognostiske faktorer i relation til de targeterede behandlinger.

REKOMMANDATION

Ved metastatisk nyrecancer anbefales at risikostratificere patienter i henhold til Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostisk Model.

Referenceliste

1. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
2. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1988 Dec 15;48(24 Pt 1):7310–3.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530–40.
4. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):289–96.
5. Donskov F, Von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):1997–2005.
6. Heng DYC, 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 Dec 1;27(34):5794–9.