

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V10220587

# Nyrekræft

Nessn Azawi<sup>1, 2</sup>, Mette Holm<sup>3</sup>, Jon Røikjær Henriksen<sup>4</sup>, Anne Kirstine Hundahl Møller<sup>5</sup> & Lars Lund<sup>6, 7</sup>

1) Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet 3) Urologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 5) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 6) Urinvejskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2023;185: V10220587

Nyrekræft omfatter overvejende renalcellekarcinom (RCC (75-80%)), som er udgået fra nefronerne. Uroteliale cancere er også hyppigt lokaliseret i nyrerne (15-20%), sjældnere ses andre former samt metastaser [1].

Nyrekræft udgør 2-3% af alle kræfttilfælde, den aldersstandardiserede incidens for mænd i Danmark var 10,7 i 1961 og 18 i 2016. Mænd rammes dobbelt så hyppigt som kvinder, incidensen er stigende med alderen, og de fleste diagnosticeres i alderen 55-75 år. Dødeligheden af nyrekræft i Danmark var i 2016 6,1 pr. 100.000 for mænd og 3,9 for kvinder. Overlevelsen er stigende i Danmark fra en femårsoverlevelse på 21% (1967-1971) til 64% (2012-2016), noget af forklaringen på denne forbedring skyldes stage migration, idet næsten halvdelen diagnosticeres tilfældigt [2].

### HOVEDBUDSKABER

- Incidensen af nyrekræft er stigende og forsat den mest dødelige urologiske kræftform.
- Hovedparten af de kirurgiske indgreb foregår med nefronsparende kirurgi.
- Overlevelse er stigende pga. bedre onkologisk behandling.

Ætiologien til RCC er ikke sikkert afklaret, men disponerende faktorer er tobaksrygning, adipositas og hypertension. De fleste tilfælde af RCC opstår sporadisk, mens blot 3% optræder med en genetisk prædisponering [3]. Hvis man har en førstegradsslægtning, som har eller har haft RCC, vil ens egen risiko for at udvikle RCC øges 2-3 gange. Henvisning til genetisk udredning bør overvejes ved bilateral eller multifokal RCC, tidlig debut < 45 år og to eller flere slægtninge med RCC. Den hyppigste histologiske type er clear cell-RCC [3,4].

Formålet med denne artikel er at give et overblik over behandlingen af RCC i Danmark.

### SYMPTOMER OG UDREDNING

RCC er karakteriseret ved at give relativt sene og uspecifikke symptomer som træthed, vægttab og påvirket almentilstand. Kardinalsymptomet er hæmaturi og optræder hos over halvdelen af de patienter, der har symptomer. RCC opdages tilfældigt hos halvdelen af patienterne. Ved begrundet mistanke om nyrekræft indgår patienten i et kræftpakkeforløb med cystoskopi og flerfaset CT af abdomen.

Patienter med nydiagnosticeret nyrekræft diskuteres ugentligt på en tværfaglig multidsiplinær (MDT)-konference. Her gennemgår man sygehistorie, CT-billeder, renografi og histologisvar. På den måde sikres det

bedste behandlingstilbud til den individuelle patient [2].

## LOKALISERET SYGDOM

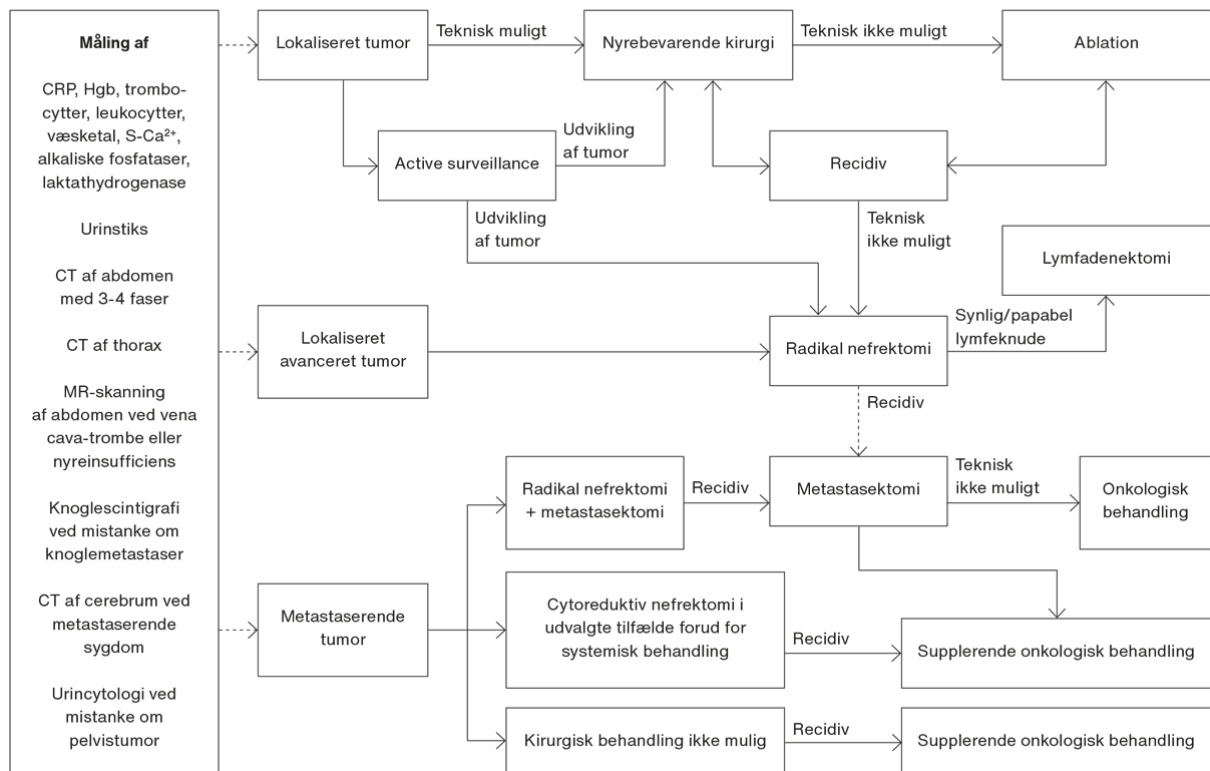
### Kirurgisk behandling

Operation er den eneste potentielt kurative behandling af nyrekræft. Afhængigt af tumorstørrelse, udbredelse, lokalisation, evt. metastaser og komorbiditet har man forskellige behandlingsmuligheder.

Gennem de seneste ti år er partiel nefrektomi (PN) i form af nyrebevarende operation anbefalet, når det er teknisk muligt, og i dag udgør PN > 50% af operationerne for RCC [2, 5, 6].

Nefrektomi foretages nu langt overvejende laparoskopisk/håndassisteret laparoskopisk, hvilket er forbundet med kortere indlæggelsestid samt lavere morbiditet og mortalitet end den åbne nefrektomi. I alt 77% af nefrektomierne foretages laparoskopisk inkl. robotassisteret procedure [6], og man anvender de samme kirurgiske principper som ved det klassiske åbne indgreb. Den kirurgiske behandlingsalgoritme fremgår af **Figur 1**. Laparoskopisk/håndassisteret nefrektomi kan udføres selv med store tumorer som et dagkirurgisk indgreb ved selekterede patienter [7-9]. Patienten udskrives om muligt dagen efter til ambulant histologisvar, hvor der kan oprettes en individuel opfølgningsplan (**Tabel 1**). Lymfeknudejernelse anvendes ved radiologisk eller klinisk mistanke om N1-sygdom [5].

**FIGUR 1** Kirurgisk behandlingsalgoritme.



**TABEL 1** Individuel opfølgningsplan efter et dagkirurgisk indgreb ved selekterede patienter.

Behandling	Risikoniveau	Opfølgningstidspunkt								
		6 mdr.	12 mdr.	18 mdr.	24 mdr.	30 mdr.	36 mdr.	48 mdr.	60 mdr.	7 og 9 år
RN/PN	<i>Lavt</i> Leibovich-score <sup>a</sup> 0-2 og R0		CT				CT		CT	
RN/PN/ablation <sup>b</sup>	<i>Middel</i> ≥ 1 af følgende: Leibovich-score <sup>a</sup> 3-5 PN Ablation	CT	CT		CT		CT	CT	CT	
	<i>Højt</i> ≥ 1 af følgende: Leibovich-score <sup>a</sup> > 5 Sarkomatoid/rabdoid R-pos N1	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	
	Alle patienter									CT

PN = partiel nefrektomi; R-pos = positiv resektionsrand; R0 = negativ resektionsrand; RN = radikal nefrektomi.

a) Summen af 5 histologiske parametre. Leibovich-scoren er en prognostisk scoringsskala til vurdering af prognosen for patienter med nyrekræft. Scoren går fra 0 til 11, hvor en højere score indikerer en højere risiko for spredning og død.

b) Kryo- og radiofrekvensbehandling.

## Nefronsparende behandling

### *Partiel nefrektomi*

PN anvendes i stigende grad som førstevalgsbehandling, når det er teknisk muligt ved tumorer < 7-9 cm. PN kan udføres laparoskopisk/robotassisteret eller åbent, baseret på kirurgens ekspertise og færdigheder.

Robotassisteret og laparoskopisk PN er forbundet med kortere hospitalsindlæggelser og mindre blødning end åben PN [5]. Nationalt er den postoperative morbiditet på 4% og den postoperative mortalitet på 0,4% inden for 30 dage stabilt lav og på internationalt niveau [2].

### *Ablationsbehandling*

Ablationsbehandling anvendes til patienter, hvor PN ikke er muligt, eller hvor høj alder, komorbiditet, kompleksitet i form af bilaterale tumorer, kun én nyre, nedsat nyrefunktion og genetisk betingede multiple tumorer nødvendiggør den mest skånsomme behandling. Denne modalitet anbefales ikke til patienter med tumorer > 4 cm [5].

Behandlingen kan foretages perkutant eller laparoskopisk, og destruktionsmetoderne kan være med kryobehandling, radiofrekvens (RFA)-behandling eller behandling med high intensity focused ultrasound [5].

Ved kryobehandling indføres frysenåle og temperaturnåle således, at man kan se, at man kommer < minus 40 °C, idet man ved, at kræftcellerne dør ved denne temperatur. Der fryses i to omgange af ti minutters varighed. Ved RFA anvender man varme op til ca. 50 °C, hvilket medfører henfald af kræftcellerne. Ved RFA bruger man ikke temperaturnåle, da man ved, hvor lang tid tumoren skal opvarmes.

### *Active surveillance*

Det er vist radiologisk, at nyretumorer < 4 cm vokser langsomt (0,3 cm/år), samt at der hos hver tredje ikke sker nogen vækst. Derfor kan man ved selekterede patienter med f.eks. høj alder og/eller svær komorbiditet vælge at observere patienterne klinisk og radiologisk. Dog har 1-2% af patienter med en tumor < 3 cm metastaser på diagnosetidspunktet.

Active surveillance giver kun mening hos patienter, hvor man ser et behandlingspotentiale på længere sigt, hvis behovet skulle vise sig (væksthastighed eller symptomer), ellers kan patientforløbet afsluttes [2].

## METASTASERENDE SYGDOM

### Kirurgisk behandling til metastatisk renalcellekarcinom

#### *Cytoreduktiv nefrektomi*

Det er dokumenteret, at nefrektomi ved metastatisk sygdom kan medføre regression af metastatiske læsioner, om end det er et sjældent fænomen (1%). I æraen, hvor IL-2-baseret immunterapi blev anvendt, anbefalede man cytoreduktiv nefrektomi (CN) til patienter med god performancestatus før behandling.

Om end studierne måtte lukkes pga. dårlig rekruttering, har man konkluderet, at der ikke var en overlevelsesgevinst ved CN før tyrosinkinasehæmmere (TKI). Beslutningen om CN skal altid tages på en MDT-konference [10].

CN før systemisk behandling kan fortsat anbefales i følgende tilfælde: 1) Til patienter i god almentilstand (performancescore = 0-1) med stor primær tumor og lavt metastasevolumen uden spredning til Centralnervesystemet, knogler eller lever, 2) til patienter, som har symptomer fra deres primærtumor i form af hæmaturi eller smerter og [5] 3) i kliniske forsøg.

### Onkologisk behandling til metastatisk renalcellekarcinom

Behandling af metastatisk renalcellekarcinom (mRCC) følger nationale og internationale guidelines afhængig af undertype, IMDC prognosegruppe og behandlingslinje.

**TABEL 2** Risikofaktorer ifølge Hengs kriterier.

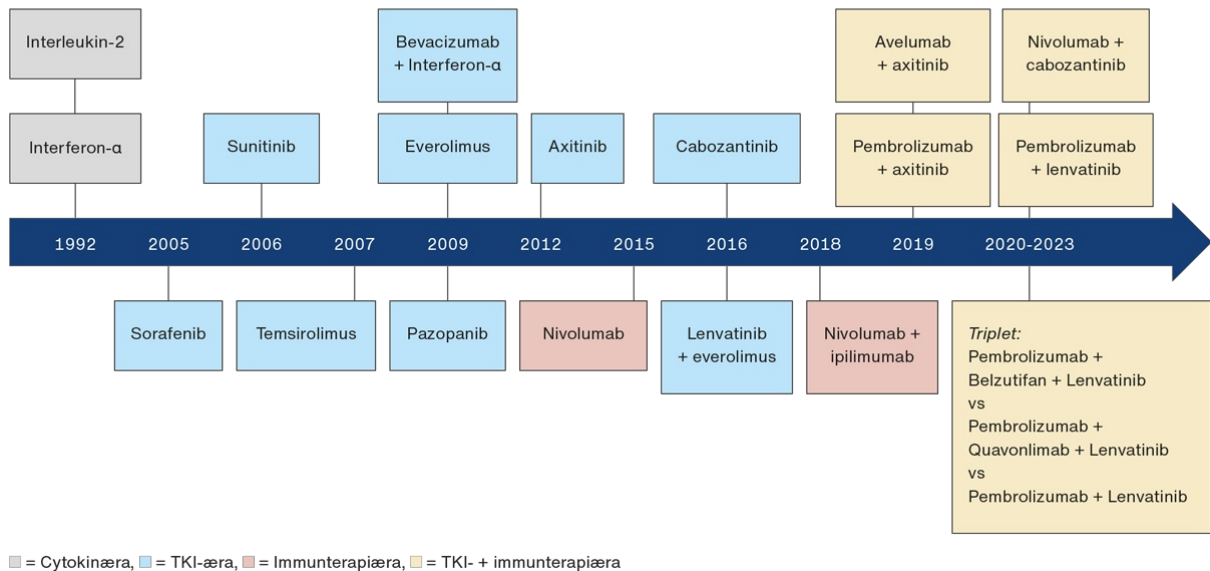
Risikofaktor <sup>a</sup>	Prognosegruppe	Generel medianoverlevelse, mdr.	
		1.-linjebehandling	2.-linjebehandling
0	God	43,2	35,3
1-2	Intermediær	22,5	16,6
3-6	Dårlig	7,8	5,4

a) Point: hæmoglobin (lav = 1), neutrofilocytter (høj = 1), trombocytter (høj = 1), Ca<sup>2+</sup> (høj = 1), performancestatus ( $\geq 2 = 1$ ), tid fra diagnose (< 1 år = 1).

Medicinsk behandling af RCC er i historisk perspektiv relativt nyt, da mRCC er resistent for konventionel kemoterapi. I 1989 blev immunterapi i form af cytokiner (interleukin-2 og interferon-alfa) godkendt i Danmark og i 1992 i USA, men det store gennembrud inden for den medicinske behandling kom først i 2005, hvor den første tyrosinkinasehæmmer (TKI) (sorafinib) blev godkendt til behandling af mRCC, og siden da er mange nye TKI undersøgt og godkendt.

Inden for de seneste 5-7 år er der sket yderligere markante fremskridt i den medicinske behandling af mRCC, hvor særligt immunterapi med checkpointhæmmere (CPI) enten givet alene, i kombination eller sammen med en TKI har forbedret både respons og overlevelse hos patienter med mRCC (Figur 2).

**FIGUR 2** Markante fremskridt i den medicinske behandling af metastatisk renalcelle-karcinom (mRCC), hvor især immunterapi med checkpointhæmmere enten givet alene, i kombination eller sammen med en tyrosinkinasehæmmer (TKI) har forbedret både respons og overlevelse hos patienter med mRCC.



## Risikogrupper

Risikostratificering af patienter med mRCC har betydning for både behandlingsvalg og prognose. Det mest anvendte prognostiske stratificeringsværktøj er en international mRCC database consortium model – IMDC, udviklet af Heng (Tabel 2) [11].

## Tyrosinkinasehæmmere

TKI'er er små molekyler, der blokerer virkningen af tyrosinkinase-receptorer, der er ansvarlige for tumorproliferation og angiogenese, hvor den vigtigste er vaskulær endotelial vækstfaktor, VEGF-receptoren.

I 2005-2006 blev behandling med TKI introduceret, og i dag er der i alt ni lægemidler godkendt i Danmark; sorafenib, sunitinib, pazopanib, tivozanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, everolimus og temsirolimus (Figur 2), som alle hæmmer VEGF-receptoren med forskellig affinitet og specificitet, men ligeledes i større eller mindre grad påvirker andre receptorer, hvilket kan forklare deres forskellige bivirkningsprofiler.

Studier har vist en progressionsfri medianoverlevelse på 9-11 mdr. ved behandling med TKI mod en progressionsfri medianoverlevelse på 4-6 mdr. ved placebo eller interferon-alfa og responsrater på ca. 30% mod ganske få procent i kontrolarmene [12, 13]. TKI har således bidraget til en markant bedring i respons og overlevelse hos patienter med mRCC. Efter introduktionen af immunterapi med CPI anvendes TKI primært i førstelinjebehandling til patienter, som har mRCC og tilhører en god prognosegruppe eller patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe, som ikke kan tåle immunterapi samt i 2.-3.-linjebehandling efter svigt af immunterapi eller anden TKI.

## Immunterapi

Immunterapi er en behandlingsform, hvor man udnytter kroppens eget immunforsvar til målrettet at bekæmpe kræften. Man kan aktivere immunapparatet enten ved at stimulere immuncellerne eller ved at blokere immunsystemets bremsemekanismer (immune checkpoints: cytotoxic T-lymphocyte associated antigen (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) og programmed death-ligand 1(PD-L1)).

I marts 2019 blev kombinationen af ipilimumab (CTLA-inhibitor) og nivolumab (PD-1-inhibitor) godkendt i

Danmark til patienter, som har mRCC og tilhører intermediaer eller dårlig prognosegruppe på baggrund af Checkmate214 studiet, hvor patienterne enten blev randomiseret til TKI (sunitinib) eller kombinationsimmunterapi [14]. Patienter, som var i intermediaer og dårlig prognosegruppe og fik kombinationsimmunterapi, havde signifikant bedre objektiv respons (42% vs. 26%) og median overall survival (47 vs. 26 mdr.) end patienterne, der fik sunitinib [14]. Monoterapi med nivolumab kan tilbydes til patienter i 2.-3.-linjebehandling efter svigt af TKI i 1.-2.-linjebehandling.

### *Kombinationsbehandling af tyrosinkinasehæmmere og immunterapi*

I de seneste år er der publiceret flere studier, hvor man har kombineret CPI med TKI f.eks. axitinib + pembrolizumab og lenvatinib + pembrolizumab med flotte resultater, der har vist høje responsrater på 60-70% [15-17] og længere progressionsfri og overall medianoverlevelse end TKI og CPI givet alene. Flere af ovenstående kombinationer er godkendt i udlandet, men endnu ikke i Danmark.

### *Bivirkninger ved medicinsk behandling*

TKI er en kontinuerlig tabletbehandling, hvor bivirkningerne kan være blødning, hypertension, diarré, kvalme, led- og muskelsmerter, ødemer, træthed, slimhinde og hudpåvirkning m.m. Ofte kan bivirkningerne gøres tålelige ved dosisreduktion.

Behandling med CPI gives som intravenøs behandling hver 3.-4. uge. Bivirkningerne er utilsigtet inflammation, hvor principielt alle organsystemer kan blive ramt. En stor del af patienterne oplever ingen eller kun milde bivirkninger, der kan være hudbivirkninger og tyreoiditis, men alvorligere tilstande med inflammation af tarm, lunger, hypofyse, nyrer, lever og hjerte kan forekomme og kræver hurtig og korrekt intervention.

## KONKLUSION

Der har været store fremskridt i behandlingen af RCC i det seneste årti. Tekniske fremskridt har betydet et skifte til primært laparoskopiske operationer, og brugen af partiel nefrektomi er blevet mere udbredt, hvilket har sænket morbiditeten, indlæggelsestiden og mortaliteten for patienter med lokaliseret sygdom. Derudover har indførelsen af TKI og CPI øget overlevelsen for patienter med metastatisk sygdom.

**Korrespondance** *Nessn Azawi*. E-mail: nesa@regionsjaelland.dk

**Antaget** 14. februar 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 3. april 2023

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V10220587

## SUMMARY

### Renal cancer

Nessn Azawi, Mette Holm, Jon Røijkær Henriksen, Anne Kirstine Hundahl Møller & Lars Lund

Ugeskr Læger 2023;185:V10220587

Approximately 1,000 patients are being diagnosed with renal cell carcinoma in Denmark each year, and 20% of these are metastatic at diagnosis. Renal mass biopsies, developing the diagnostic images improve the diagnosis process. Nephron sparing surgery has been the golden standard for the last decade. Robotic/laparoscopic

surgery and ablation therapy have shortened the post-hospital stay and led to a faster recovery. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy has improved overall survival in the last decade. Despite these great advances, more research is needed to achieve further improvement.

## REFERENCER

1. Partin AW, Drmochowski RR, Kavoussi LR et al, red. Campbell Walsh Wein Urology. 12th ed. Elsevier, 2022.
2. Nationale kliniske retningslinjer. [http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/DARENCA\\_retningslinjer\\_2021.pdf](http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/DARENCA_retningslinjer_2021.pdf) (21. feb 2023).
3. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol.* 2018;36:1891-8.
4. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17009.
5. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;S0302-2838(22)01676-1. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.006.
6. Dansk Renal Cancer Database. [https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686\\_darenca\\_aarsrapport\\_2020\\_final\\_anonymiseret\\_20210608.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_darenca_aarsrapport_2020_final_anonymiseret_20210608.pdf) (21. feb 2023).
7. Azawi NH, Christensen T, Dahl C, Lund L. Laparoscopic nephrectomy as outpatient surgery. *J Urol.* 2016;195:1671-6. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.088.
8. Azawi NH, Christensen T, Dahl C, Lund L. Pushing the envelope: laparoscopic nephrectomy as outpatient surgery. *Curr Urol Rep.* 2018;19:2. doi: 10.1007/s11934-018-0751-x.
9. Azawi NH, Christensen T, Dahl C, Lund L. Hand-assisted laparoscopic versus laparoscopic nephrectomy as outpatient procedures: a prospective randomized study. *Scand J Urol.* 2018;52:45-51. doi: 10.1080/21681805.2017.1387871.
10. van Houwelingen KP, van Dijk BA, Hulsbergen-van de Kaa CA et al. Prevalence of von Hippel-Lindau gene mutations in sporadic renal cell carcinoma: results from the Netherlands cohort study. *BMC Cancer.* 2005;5:57. doi.org/10.1186/1471-2407-5-57.
11. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27:5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
13. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
14. Albiges L, Tannir NM, Burotto M et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5:e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
15. Motzer RJ, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:888-98. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00290-X.
16. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y et al. lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384:1289300. doi.org/10.1056/NEJMoa2035716.
17. Powles T, Plimack ER, Soulières D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1563-73. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8.