

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V06230354

Renalcellekarcinom og venøs tumortrombe

Jakob Mejdahl Bentin¹, Imran Jamal Iversen², Lisbeth Bredahl Rosengaard³, Jens Juel Thiis² & Per Bagi¹

1) Afdeling for Urinvejskirurgi, Center for Kræft og Organsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Afdeling for Hjerter- og Lungekirurgi, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Afdeling for Bedøvelse, Operation og Intensiv Behandling, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V06230354

HOVEDBUDSKABER

- For renalcellekarcinomer (RCC) er tumortrombe (TT) i v. cava inferior (IVC) en negativ prognostisk faktor.
- Klassifikation baseres på tumorudbredelse i IVC.
- Nefrektomi med trombektomi er den primære intenderede kurative behandling og kan resultere i længere overlevelse selv ved metastatisk sygdom.

Renalcellekarcinomer (RCC) udgør 2-3% af alle kræfttilfælde i Danmark med en årlig incidens lige over 1.000 og stigende inden for de seneste år [1-3]. Der ses tilsvarende udvikling i Europa og Nordamerika. Mere end 80% af nydiagnosticerede patienter med RCC opereres, heraf mere end halvdelen med nyrebevarende indgreb.

Overlevelsen efter nyrecancer er stigende i Danmark og på internationalt niveau med en 30-dages perioperativ mortalitet på 0,4%, etårsoverlevelse på 89% og en femårsoverlevelse på 63% [2]. Hos 3-10% af patienter med RCC invaderes v. cava inferior (IVC) med tumortrombe (TT), og heraf ses kranial udbredelse til højre atrium (RA) hos 2-36% [4-19]. TT kan ændre den venøse drænages hæmodynamik og er associeret med øget risiko for lymfeknudespredning og metastasering [9, 20]. TT er en signifikant negativ prognostisk faktor og anbefales fjernet, hvis det er teknisk muligt [3, 21].

Tilstedeværelsen af TT er associeret med mere aggressive tumorer, højere Fuhrman-gradering, lymfeknudespredning og fjernmetastaser, højere risiko for recidiv samt kortere cancerspecifik overlevelse [19]. Der er uenighed om, hvorvidt graden af udbredelse af TT i IVC er en selvstændig prognostisk markør, nyere litteratur finder ingen sammenhæng [5, 8, 10, 14, 22].

SYMPTOMER

Mere end halvdelen af RCC er tilfældige fund og asymptomatiske.

Hos patienter med RCC og TT er der ofte ingen specifikke symptomer, men TT kan medføre diskrete kliniske tegn fra varicocele, dilaterede superficielle abdominale vener og ødematøse nedre ekstremiteter

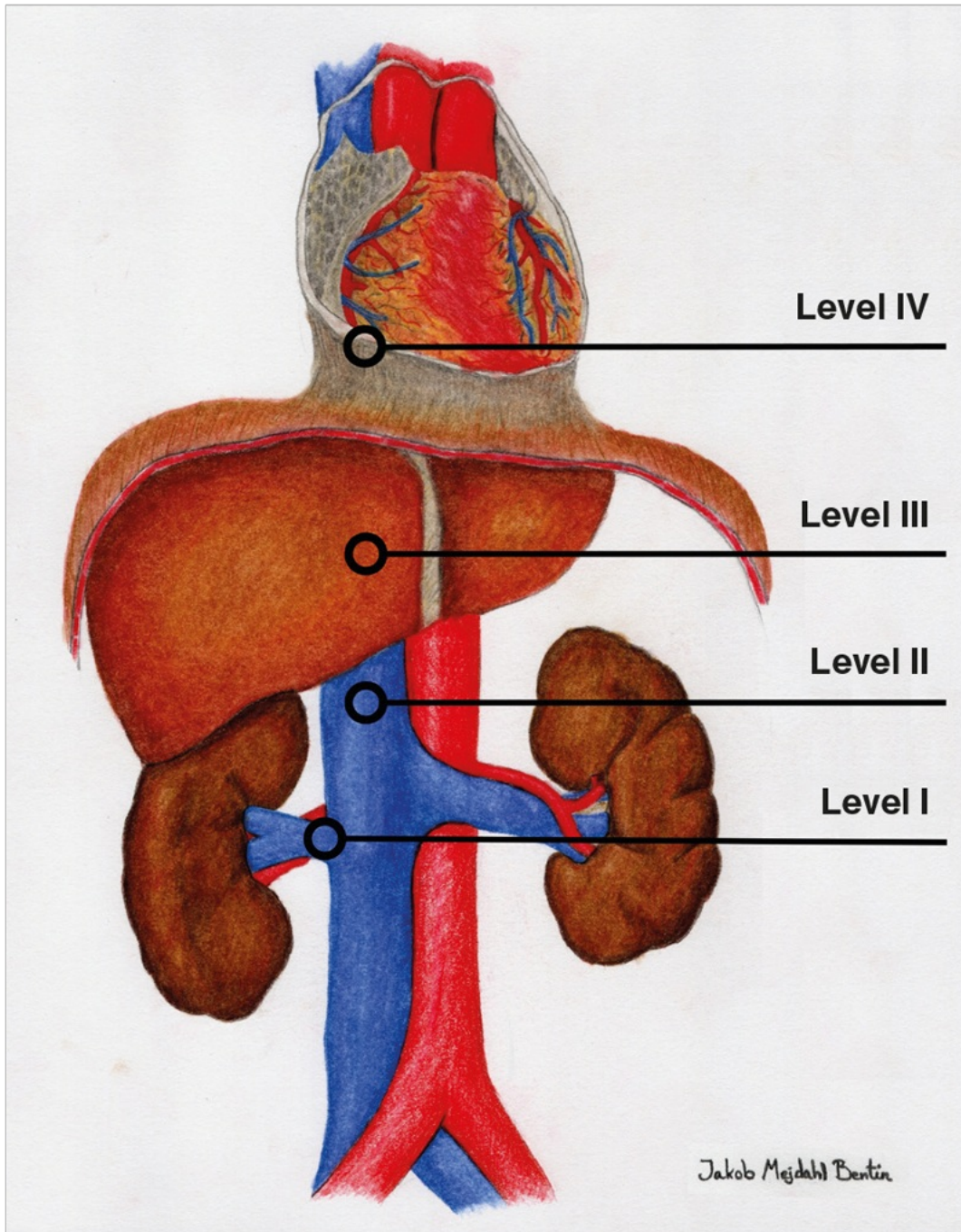
progredierende til alvorlige og potentielt livstruende symptomer i form af lungeembolier, dissemineret intravaskulær koagulation og kardiell, renal og hepatisk dysfunktion [2, 5, 11, 17].

KLASSIFICERING

RCC med TT klassificeres efter Union for International Cancer Control (UICC)'s tumor-node-metastasis (TNM)-klassifikation som T3 ved ekstrarenal spredning inden for Gerotas fascie samt relevante karinvasion, der subkategoriseres som: T3a-tumorer har udbredelse til v. renalis eller dens segmentale grene, T3b-tumorer har udbredelse til infradiafragmale IVC, og T3c-tumorer har udbredelse til supradiafragmale IVC eller invaderer væggen af IVC [23].

TT kan inddeles i fire kategorier baseret på den nødvendige dissektion for at fjerne tromben: level I med mindre udbredelse end 2 cm i IVC; level II med infrahepatisk IVC-udbredelse; level III med retrohepatisk infradiafragmatisk IVC-udbredelse; og level IV med supradiafragmatisk IVC-udbredelse inklusive atrial udbredelse (se **Figur 1**).

FIGUR 1 Inddeling af tumortrombe i v. cava inferior efter niveau.

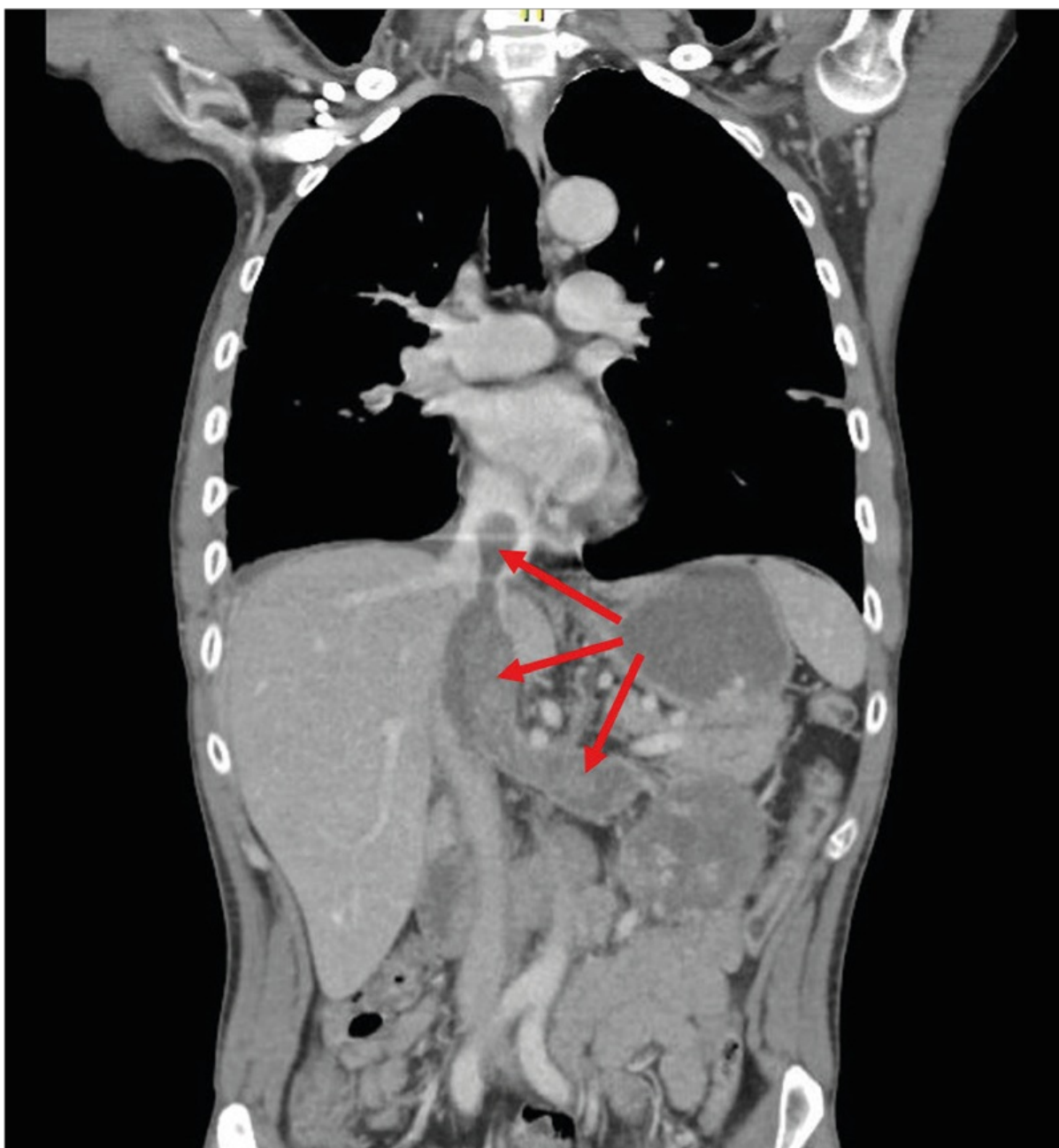


UDREDNING

Alle patienter med mistanke om eller ved anden undersøgelse påvist nyrekræft stadiet inddeles med CT af thorax og abdomen med arteriefase over nyrer og lever samt venefase over thorax og abdomen. Hvis der er mistanke om TT, skal denne udredes nærmere, da detaljeret præoperativ diagnose inklusive vurdering af udbredelse og afgrænsning af TT er nødvendig for planlægning af eventuel operation. **Figur 2** viser en

TT på CT.

FIGUR 2 CT-billede af tumortrombe (pile) udgående fra venstresidig renalcellekarcinom og strækkende sig supradiafragmatisk.



MR-skanning kan bidrage med yderligere information i undersøgelsen af TT's venøse udbredelse og anbefales af flere til definering af eksistens og udbredelse af intrakaval sygdom [5, 9, 10, 17-20, 24, 25], dog er nyere CT-metoder sammenlignelige med MR [26]. Transøsofageal ekkokardiografi (TEE) anvendes til definering af en ekstensiv TT's kefale afgrænsning og kan desuden bruges intraoperativt til monitorering af TT [5, 10, 18-20]. UL-skanning er utilstrækkelig til at bestemme udbredelsen af TT [6, 19].

Før et indgreb, som eventuelt kræver hjerte-lunge-maskine og dermed relativt lavt perfusionstryk, er det nødvendigt præoperativt at udrede for betydende hjertesygdom med ekkokardiografi, hjerte-CT og eventuelt en koronar arteriografi.

KIRURGISK BEHANDLING

Radikal kirurgi med nefrektomi og trombektomi er den primære behandling hos egnede patienter og er den eneste behandling med intenderet kurativt sigte [5-8, 10-14, 18, 19, 25]. Det er afgørende for den kirurgiske strategi at sikre vaskulær kontrol med IVC, hvorfor fremgangsmåden afhænger af tumortrombens udbredelse [5, 9, 10, 12-14, 17-20, 25].

Kirurgisk behandling af TT i IVC er en højt specialiseret funktion, der i Danmark er normeret til 30 patienter årligt og foregår med omtrent ligelig fordeling på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital [27].

Level I

TT udbreder sig eventuelt kun minimalt i IVC og er sjældent adhærent. Nyrevenen afklemmes centralt for TT, der eventuelt må lukseres tilbage i v. renalis, og tang sættes på nyrevenen. Venen afskæres, og cavadefekten lukkes.

Level II

Ud over vaskulær kontrol kaudalt og fra kontralaterale nyrevene er det påkrævet at kontrollere IVC under leveren, hvilket kan kræve mere ekstensiv IVC-mobilisering, ofte med deling af venetilløb fra leveren. Når karkontrol er opnået, kan nyreveneostiet excideres cirkumferentielt, og TT kan ekstraheres og fjernes med nyren, hvorefter cavadefekten lukkes.

Level III

Den proksimale afgrænsning af retrohepatisk TT er afgørende for den operative strategi, men kan præoperativt være vanskelig at sikre præcist, og den kirurgiske strategi må eventuelt tilpasses, mens IVC fritlægges. Intraoperativ TEE anvendes til vurdering af TT's kranielle udbredelse og løbende monitorering for eventuel trombefraktur og -embolisering. Afgørende for teknikken er TT's afgrænsning i relation til levervenerne.

Ofte er det en fordel at indlede med at nefrektomere. Leveren mobiliseres, så der skaffes bred adgang til IVC retrohepatisk. IVC fritlægges og afklemmes afhængigt af TT's afgrænsning enten under levervenerne, over levervenerne eller torakalt, og kontralaterale nyrevene afklemmes. Der udføres Pringles manøvre, dvs. afklemning af l. hepatoduodenale, for at undgå massiv blødning fra leverens returflow. Nyreveneostiet afskæres, og TT ekstraheres.

Level IV

Level III-tromber, som ikke kan fjernes rent intraabdominalt, og de fleste level IV-tromber håndteres med en kombineret torakoabdominal tilgang. Der er to mål med torakal adgang: forhindring af embolisering til pulmonalarterier i tilfælde af tumortrombefraktur samt frigørelse af adhærent trombe fra atriet oftest i indløbet fra IVC. Dette gøres via en atriotomi efter initiering af kardiopulmonal bypass (CPB).

Kardiopulmonal bypass

Hvis den præoperative udredning giver mistanke om behov for CPB, udføres en median sternotomi med frilægning af hjertet og klargøring mhp. dette. Da IVC oftest er fyldt med tumor, vil perfusionen etableres fra v. cava superior (SVC), alternativt RA til aorta. Hvis det venøse tilbageløb til hjertet er inadækvat, kan der suppleres med en venekanyle i IVC distalt for nyrekarrene. Selvom patienten undergår CPB, er der normalt ikke behov for kardioplegi eller hypotermi.

CPB kræver total antikoagulation, hvilket stiller store krav til hæmostasen i abdomen, hvor blodet ikke kan genbruges på grund af risiko for tumorudsæd, og det derfor ikke er muligt at anvende en cell-saver.

Invaderende venevæg

Hvis TT er adhærent til eller invaderende i venevæggen og ikke kan fridissekeres, bør denne delvist eller helt reseceres og rekonstrueres. Ved partiel veneresektion kan IVC lukkes fortløbende. Hvis IVC's omkreds forventes reduceret til under 50% udføres patch cavoplastik for at forhindre stenose og tromboselaterede events. Er defekten for stor til at lukkes med en simpel patch, indsættes tubegræft, typisk med diameter 16-20 mm. Er IVC helt okkluderet, kan den deles.

Laparoskopi

Laparoskopisk nefrektomi kan anvendes ved komplekse nyretumorer inklusive med TT level I, men teknikken er også beskrevet ved level II og meget få level III [15-17, 19].

ØVRIG BEHANDLING

Antikoagulation

TT medfører en øget risiko for lungeemboli grundet både malignitetsassocieret hyperkoagulabilitet samt venøs embolisering, og derfor anbefales antikoagulerende behandling med heparin eller lavmolekylært heparinpræparat, når TT konstateres [9, 19, 20].

Renalarterieembolisering

Hos omkring en tredjedel har TT en selvstændig blodforsyning fra a. renalis eller aorta, der kan emboliseres [9, 20]. Fraset nedsat intraoperativt blodtab og behov for blodtransfusion ved avanceret TT er renalarterieembolisering (RAE) ikke vist at give målbar fordel for langtidsprognose, men måske højere perioperativ mortalitet, og RAE anbefales normalt ikke [3, 14, 17, 25].

Vena cava-filter

Nedsat forekomst af lungeembolier efter v. cava-filter (VCF) er beskrevet, men er ikke anbefalet på grund af risikoen for trombose, embolisering, hindring ved forestående trombektomi samt komplikationer ved fjernelse [9, 17, 19, 20].

Downsizing

Studier med tumorreduktion og stadienedgradering viser svingende resultater, og evidensen er utilstrækkelig. Neoadjuverende systemisk terapi er fortsat eksperimentel og bør foregå protokolleret [10, 17-19, 24, 25].

Immunterapi

Hos patienter med IVC-TT og metastaser viser ikke-randomiserede studier, at kombinationen af cytoreduktiv kirurgi og immunterapi øger den samlede overlevelse sammenlignet med kun nefrektomi og trombektomi, mens immunterapi alene ikke medfører øget overlevelse [7, 18, 25, 28]. Ved nonmetastatisk sygdom har immunterapi efter kirurgi vist lavere recidivrate, men ikke øget overlevelse [25].

Perioperative komplikationer

Radikal nefrektomi med tumortrombektomi for RCC er et teknisk udfordrende indgreb associeret med betydelig risiko for perioperativ morbiditet og mortalitet. Tidlige postoperative komplikationer forekommer hos omkring 35% af patienterne, omend spredningen i rapportering er stor. Perioperativ mortalitet beskrives hos 2-13% [5, 8, 17].

Blødning

Alvorlig blødning kan opstå under og efter operationen. Blodtabet erstattes efter vejledning fra blodbanken og efter tromboelastografi. Sædvanligvis anvendes erythrocytsuspension, blodplasma og trombocyt koncentrat i forholdet 4:4:2. Blodtransfusioner er associeret med øget morbiditet og bør derfor begrænses [29, 30].

Akut lungeemboli

TT og koagler kan embolisere intra- og postoperativt. Minimal manipulation med nyre og IVC før opnået vaskulær kontrol begrænser risikoen. Pulmonal arteriotomi og trombektomi overvejes, hvis der tilkommer lungeemboli intraoperativt.

Organiskæmi

Organiskæmi er generelt relateret til længerevarende suprahepatisk IVC-afklemning uden samtidig bypass. Hjerteiskæmi kan forsøges undgået ved præoperativ hjertefunktionscreening og etablering af bypass, hvis patienten bliver cirkulatorisk ustabil. Renal og intestinal iskæmi kan også opstå, og serumkreatinin bør monitoreres postoperativt. Midlertidig leverdysfunktion kan mindskes ved reduceret porta hepatis-afklemning og repositionering af IVC-afklemning til infrahepatisk når muligt [9, 20].

PROGNOSE

Uden behandling er median- og etårsoverlevelse respektivt fem måneder og 29% [10, 17], men stærkt påvirket af selektionsbias med øget sygdomsbyrde og komorbiditeter. Perioperativ mortalitet (30 dage) er afhængig af den operative procedure som følge af TT-level og er 5-10%. Femårsoverlevelse er ved radikal nefrektomi og komplet trombektomi i fravær af metastaser rapporteret til 25-72% mod 0-18% ved inkomplet resektion. Femårsoverlevelsen ved metastatisk RCC med TT er 0-28% [5, 6, 8, 10-14, 25].

KONKLUSION

Alle patienter med RCC og TT bør vurderes mhp. operation. Afhængig af udbredelse kan levermobilisering, torakotomi og bypass blive nødvendigt. Fjernelse af primærtumor og TT kan udføres med en acceptabel perioperativ mortalitet og kan resultere i længere overlevelse, selv ved metastatisk sygdom.

Korrespondance Jakob Mejdahl Bentin. E-mail: jakob.mejdahl.bentin@regionh.dk

Antaget 3. november 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. januar 2024

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

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V06230354

DOI <https://doi.org/10.61409/V06230354>

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Renal cell carcinoma and venous tumour thrombus

Jakob Mejdahl Bentin, Imran Jamal Iversen, Lisbeth Bredahl Rosengaard, Jens Juel Thiis & Per Bagi

Ugeskr Læger 2024;186:V06230354

Renal cell carcinomas (RCCs) represent 2-3% of cancer cases in Denmark, with increasing incidence. RCCs invading the inferior vena cava (IVC) with tumour thrombus (TT) are associated with poor prognosis. Classification is based on tumour extent in the IVC. Surgical treatment involves radical nephrectomy and thrombectomy, with different approaches depending on TT level. Complications are significant, with a mortality rate of 2-13%. Additional therapies may improve outcomes. This review finds that all patients with RCC and IVC TT should be considered for surgery.

REFERENCER

1. Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisterets årsrapporter 2016, 2016. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/find-tal-og-analyser/tal-og-analyser/sygdomme-og-behandlinger/kraeft/kraeft_nyetilfaelde_aarsrapport (29. nov 2023).
2. Dansk Urologisk Cancer Gruppe. Årsrapport 2020, 2021. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_AArsrapport_2020_final_anonymiseret_280521.pdf. (29. nov 2023).
3. DaRenCa. Renalcellekarcinomer – kirurgisk behandling version 1.0, 2021. https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/darenca/darenca_kirurgi_v1.0_admgodk_140621.pdf (29. nov 2023).
4. Marshall VF, Middleton RG, Holswade GR, Goldsmith EI. Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. *J Urol*. 1970;103(4):414-20.
5. Sweeney P, Wood CG, Pisters LL et al. Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urol Oncol*. 2003;21(5):327-33.
6. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*. 1987;59(5):390-5.
7. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*. 2007;177(5):1703-8.
8. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(6):1592-600.
9. Smith JA, Howards SS, Preminger GM, Dmochowski RR. Hinman's atlas of urologic surgery. 4th ed. Elsevier, 2020.
10. Hevia V, Ciancio G, Gómez V, Álvarez S. Surgical technique for the treatment of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: tips, tricks and oncological results. *Springerplus*. 2016;5:132.

11. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991;145(1):20-3; discussion 23-4.
12. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int.* 2004;94(1):33-41.
13. Manassero F, Mogorovich A, Di Paola G et al. Renal cell carcinoma with caval involvement: contemporary strategies of surgical treatment. *Urol Oncol.* 2011;29(6):745-50.
14. Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D et al. Systematic review of surgical management of nonmetastatic renal cell carcinoma with vena caval thrombus. *Eur Urol.* 2016;70(2):265-80.
15. Guzzo TJ, Schaeffer EM, McNeil BK et al. Laparoscopic radical nephrectomy for patients with pathologic T3b renal-cell carcinoma: the Johns Hopkins experience. *J Endourol.* 2009;23(1):63-7.
16. Sun Y, ALC Abreu, Gill IS. Robotic inferior vena cava thrombus surgery: novel strategies. *Curr Opin Urol.* 2014;24(2):140-7.
17. Psutka SP, Leibovich BC. Management of inferior vena cava tumor thrombus in locally advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol.* 2015;7(4):216-29.
18. Tabbara MM, González J, Martucci M, Ciancio G. Current approaches in surgical and immunotherapy-based management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Biomedicines.* 2023;11(1):204.
19. Almatari AL, Sathe A, Wideman L et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: a review of relevant anatomy and surgical techniques for the general urologist. *Urol Oncol.* 2023;41(4):153-165.
20. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR et al. *Campbell Walsh Wein Urology.* 12th ed. Elsevier, 2020.
21. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol.* 2022;82(4):399-410.
22. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology.* 2001;61(1):10-5.
23. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK et al, ed. *UICC manual of clinical oncology.* Wiley, 2015.
24. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-720.
25. Dason S, Mohebbali J, Blute ML, Salari K. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Urol Clin North Am.* 2023;50(2):261-284.
26. Guo H, Song Y, Na Y. Value of abdominal ultrasound scan, CT and MRI for diagnosing inferior vena cava tumour thrombus in renal cell carcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2009 Oct 5;122(19):2299–302.
27. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens specialevejledning for Urologi. 2023.
28. 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.
29. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Transfusionsvejledningen (VEJ nr 9038 af 15/01/2015). 2015.
30. Sundhedsstyrelsen. Nationale kliniske retningslinjer om indikation for transfusion med blodkomponenter. 2018.