

mosom 15 er involveret. Prader-Willis syndrom forårsages af manglende aktivitet af paternelle gener, der kan skyldes deletion af det paternelle kromosom 15 eller maternal UPD. Angelmans syndrom skyldes omvendt manglende aktivitet af maternelle gener og kan forårsages af deletion af det maternelle kromosom 15 eller paternal UPD.

Det synes uundgåeligt, at den forøgede viden om det humane genom i høj grad vil ændre vort syn på, hvordan vi skal definere, forebygge og behandle sygdomme i fremtiden. Talrige nye sygdomsrelaterede mutationer vil utvivlsomt blive beskrevet i de kommende år, og sundhedsvæsenet vil komme til at stå over for store udfordringer, hvor en hård prioritering bliver nødvendig, hvis de mange nye muligheder skal komme os optimalt til gode.

Summary

Peter K.A. Jensen: Monogenic hereditary diseases.

Ugeskr Læger 2003;165:805-9.

Monogenic disorders are caused by the inheritance of single gene mutations; alternatively, a monogenic disorder arises as a consequence of a de novo mutation in either the paternal or maternal germ line. The exponential increase in our understanding of the human genome has resulted in the localisation and cloning of a vast number of disease genes

which has enabled the precise characterization of the underlying molecular defect in many of these disorders. Single nucleotide substitutions and microdeletions are the major types of disease-related mutations, but more complex mutations have also been described.

Reprints: Peter K.A. Jensen, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C.

Antaget den 16. januar 2003.

Århus Kommunehospital, Klinisk Genetisk Afdeling.

Litteratur

1. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz, RE et al, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics, 4th ed. London: Churchill Livingstone, 2002.
2. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1986.
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/jan>. 2003.
4. <http://www.nhgri.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html/jan>. 2003.
5. Hertz JM, Jensen PKA, Bolund L. Gener og sygdom. Odontologi 2000. København: Munksgaard, 2000:69-84.
6. Cooper DN, Krawczak M, Antonarakis SE. The nature and mechanism of human gene mutation. I: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:259-91.
7. Carter CO. Monogenic disorders. J Med Genet 1977;14:316-20.
8. Gregersen N, Bross P, Bolund LA. Konformationssygdomme. Ugeskr Læger 2003;165:801-5.
9. Gerdes A-MA. Cancergenetik. Ugeskr Læger 2002;164:2865-71.
10. Zlotogora J. Mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. Am J Med Genet 1993;46:182-4.

Nefrektomi ved metastatisk renalcellekarcinom – en gammel myte i ny forklædning?

INTERNATIONAL FORSKNING

Frede Donskov & Hans von der Maase

Ved renalcellekarcinom konstateres tilstedeværelse af multiple metastaser samtidig med diagnosticering af primærtumoren i nyren hos ca. en tredjedel af patienterne.

Der er nu publiceret to randomiserede studier, hvori man har søgt at belyse, hvorvidt nefrektomi forud for immunterapi med interferon-alfa øger overlevelsen sammenlignet med behandling med immunterapi alene hos patienter med metastatisk renalcellekarcinom (mRCC) (1, 2). Kravet til indgang i begge studier var god almentilstand, dvs. få eller ingen sygdomssymptomer. Behandlingen med interferon var ens i begge studier, 5 mio. IU/m² s.c. × 3 ugentlig indtil progression.

I det amerikanske studie (1) blev patienterne randomiseret til radikal nefrektomi plus efterfølgende behandling med interferon-alfa (n=120) eller interferon-alfa alene (n=121). Medianoverlevelsen i den første gruppe var 11,1 mdr. sam-

menholdt med 8,1 mdr. i gruppen med interferon alene (p=0,05).

I det europæiske studie (2) blev patienterne på samme måde randomiseret til enten radikal nefrektomi plus interferon-alfa (n=42) eller interferon-alfa alene (n=43). Mediantid til progression (5 vs. 3 mdr., p=0,04) og medianoverlevelse (17 vs. 7 mdr., p=0,03) var statistisk signifikant længere i gruppen af patienter, der blev behandlet med nefrektomi plus interferon-alfa. Overlevelsen efter tre år var imidlertid ikke forskellig.

Begge tidsskrifter fulgte op på disse to studier med *editorials* (3, 4), hvor man trods kritiske bemærkninger konkluderede, at standardbehandling ved mRCC hos patienter med god almentilstand nu er nefrektomi.

Kommentarer

Spørgsmålet er, om ikke tidligere tiders myte – at nefrektomi ved metastatisk nyrekræft vil få metastatiske processer til at forsvinde – er dukket op i en ny forklædning.

1) Patienter med metastatisk cancer (også ikkenyre-

kræft) dør primært pga. de metastatiske processer, og derfor synes fjernelse af en symptomløs primærtumor at være ulogisk. Således anbefales der internationalt nu tilsyneladende et behandlingsprincip ved mRCC, der ikke anvendes ved andre kræftsygdomme.

2) Det amerikanske studie er behæftet med en høj risiko for selektionsbias, idet de 246 patienter, der indgik i studiet, blev rekrutteret på 80 institutioner gennem syv år, dvs. med en rekrutteringsfrekvens på i gennemsnit under én patient pr. institution hvert andet år! Generaliserbarheden af et sådant studie må siges at være yderst ringe.

3) Det europæiske studie er baseret på et meget lille patientantal, og har dermed ringe statistisk styrke. Det lille patientantal taget i betragtning og det faktum, at hele 31 % af patienterne ikke gennemførte den planlagte kombinationsbehandling, bør medføre stor forsigtighed i tolkning af data, trods korrekt anvendelse af *intention-to-treat*-analyse.

4) På centre, hvor man tidligere i ikke-randomiseret regi har fulgt samme behandlingsstrategi med nefrektomi plus efterfølgende immunterapi, har man opgjort andelen af patienter, der ikke nåede frem til immunterapi pga. kirurgisk morbiditet eller hurtig tumorprogression til at være så høj som 38 % (5). I lighed hermed blev 19 % i det europæiske studie (2) ikke som planlagt behandlet med interferon.

5) Det afgørende er imidlertid, at man i de to randomiserede studier reelt ikke besvarer det væsentligste spørgsmål: Er det bedre initialt at nefrektomere hele gruppen af patienter – vel vidende at en del patienter ikke når frem til systemisk behandling i form af immunterapi pga. kirurgisk mor-

biditet eller hurtig tumorprogression – i stedet for efterfølgende at nefrektomere de patienter, som responderer på den systemiske immunterapi, som under alle omstændigheder er hovedbehandlingen for patienter med dissemineret sygdom?

Sammenfatning

I den netop udgivne nyrecancerklaringsrapport (5) anbefales kun at operere patienter med mRCC, hvis der efter systemisk immunmodulerende behandling er opnået betydelig remission af sygdomsprocesserne. Denne anbefaling bør også fremover følges i Danmark, indtil der evt. foreligger data fra større og bedre gennemførte randomiserede studier, evt. inddragende andre cytokiner end interferon.

Aarhus Universitetshospital, Onkologisk Afdeling D.

Litteratur

1. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
2. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
3. Tannock IF. Removing the primary tumor after the cancer has spread. *N Engl J Med* 2001;345:1699-700.
4. Klotz L. Back to nephrectomy for patients with metastatic renal cancer. *Lancet* 2001;358:948-9.
5. Larsen EH, Frimodt-Møller PC, Horn T et al. Dansk Urologisk Selskab. Nyrecancer. *Ugeskr Læger* 2002;164(suppl 7). www.ugeskriftet.dk.

August Krogh Prisen 2003

ORIENTERING

Dansk Medicinsk Selskab har i år besluttet at give August Krogh Prisen til *Lars Fugger*, som er professor ved Aarhus Universitet og overlæge ved Klinisk Immunologisk Afdeling på Skejby Sygehus.

Lars Fugger er 42 år gammel og dermed den hidtil yngste modtager af August Krogh Prisen. Han er lægevidenskabelig kandidat fra Københavns Universitet 1987, tre år senere forsvarede han sin ph.d.-afhandling om mulige patogenetiske faktorer i dissemineret sklerose, og i 1993, 33 år gammel forsvarede han sin disputats, som omfattede en videreførelse af studier af den arvelige modtagelighed for autoimmune sygdomme, specielt dissemineret sklerose.

Lars Fugger valgte klinisk immunologi som sit speciale, og er uddannet heri fortrinsvis på Rigshospitalet. Han blev sidste år speciallæge i faget, men allerede flere år inden da havde han været først vikar for overlæge og siden specialeansvarlig overlæge ved Klinisk Immunologisk afdeling på Skejby Sygehus, hvor han stadig er ansat, om end han siden

november sidste år under orlov har været gæsteforsker ved Universitetet i Oxford.

Lars Fuggers videnskabelige karriere startede allerede i 1985 med erhvervelsen af Aarhus Universitets guldmedalje ved besvarelse af en opgave om immunologiske metoder i diagnostik af leukæmi, og den er gået over ph.d.- og dispu-

