

Klaringsrapport

Nyrecancer

Betænkning fra arbejdsgruppe nedsat af Dansk Urologisk Selskab.

Erik Højkjær Larsen, Poul Chr. Frimodt-Møller, Thomas Horn, Sven Dorph og Hans von der Maase

Skejby Sygehus, urinvejskirurgisk afdeling K.

Kolding Sygehus, organkirurgisk afdeling.

Amtssygehuset i Herlev, patologisk-anatomisk institut.

Helsingør sygehus, billeddiagnostisk afdeling.

Århus Kommunehospital, onkologisk afdeling

Denne udgave er en "print-venlig" version i pdf format fra DUS hjemmeside www.urologi.dk.

Rapporten vil også kunne findes på Ugeskrift for Lægers hjemmeside fra ca. medio november 2002, men klaringsrapporten udsendes ikke sammen med Ugeskriftet.

Indholdsfortegnelse

1.0	Indledning
2.0	Epidemiologi
3.0	Ætiologi og patogenese
4.0	Patologisk anatomi
	4.1 Benigne/maligne tumorer
	4.2 Klassifikation af renalcellekarcinom
	4.3 Diagnostik på nålebiopsier
	4.4 Den patoanatomiske behandling af nefrektomi præparatet
	4.5 Gradering
	4.6 Stadietinddeling
	4.7 Histopatologiske metoder
	4.8 Cytogenetik
5.0	Symptomer
6.0	Billeddiagnostik
	6.1 I.v. urografi
	6.2 Ultralydskanning
	6.3 CT-skanning
	6.4 MR-skanning
	6.5 Angiografi
	6.6 Aspiration og biopsi
	6.7 Radiologisk stadietinddeling
7.0	Bestemmelse af nyrefunktion
8.0	Behandling
	8.1 Radikal nefrektomi
	8.2 Nyrebevarende kirurgi
	8.3 Laparoskopisk nefrektomi
	8.4 Kirurgi ved veneinvasion
	8.5 Renal embolisering
	8.6 Ekspekterende behandling
	8.7 Konklusion af operativ behandling
9.0	Onkologisk behandling
	9.1 Postoperativ adjuverende behandling
	9.2 Behandling af patienter med metastatisk sygdom
	9.2.1 Nefrektomi
	9.2.2 Resektion af solitære metastaser
	9.2.3 Strålebehandling
	9.2.4 Hormonbehandling
	9.2.5 Kemoterapi
	9.2.6 Interferon
	9.2.7 Interleukin-2
	9.2.8 Nye behandlingsmuligheder
10.0	Samlet prognose
11.0	Postoperativ kontrol
12.0	Udvalgets rekommandationer
13.0	Litteratur

Nyrecancer

1.0 Indledning

I forlængelse af de tidligere udarbejdede klaringsrapporter om blærecancer og prostatacancer besluttede Dansk Urologisk Selskab i efteråret 1999 at nedsætte et udvalg, som skulle udarbejde en tilsvarende betænkning om nyrecancer.

Kommissoriet lød:

Beskrive renalcellekarcinomens tumorbiologi. Opstille retningslinier for undersøgelse, behandling og kontrol af patienter med nyretumorer. Der ønskes særligt fokus på tidligere diagnosticering, forbedret kirurgisk teknik og adjuverende behandling.

Udvalget fik følgende sammensætning: Fra Dansk Urologisk Selskab: Erik Højkjær Larsen (formand) og Poul Chr. Frimødt-Møller, fra Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi: Thomas Horn, fra Dansk Radiologisk Selskab: Sven Dorph, og fra Dansk Selskab for Onkologi: Hans von der Maase.

Udvalget har i overensstemmelse med kommissoriet udelukkende beskæftiget sig med renalcellekarcinomet (RCK) (ICD 7. udgave: 180, 8. udgave: 189, 9. udgave: 189 og ICD 10. udgave: C 64 + C 64.9).

2.0 Epidemiologi

RCK er blandt de 10 hyppigste kræftformer for mænd og de 15 hyppigste for kvinder og er 1,5 til 2 gange så hyppigt hos mænd som hos kvinder. Der diagnosticeres 6-700 nye tilfælde af nyrecancer (renalcellecancer + urotelcancer) i Danmark om året svarende til 2-3 % af alle kræfttilfælde (1). Hos ca. 2 % af patienterne findes bilaterale tumorer. Sygdommen er sjælden før 40-års-alderen. De fleste er i 70'erne, når diagnosen stilles. Generelt stiger incidensen med alderen, men kan variere over tid af flere grunde. I tider med højere sektionsfrekvenser end nu påvistes RCK "tilfældigt" ved ca. 2% af obduktionerne (2). Endvidere rapporteres andelen af incidentelt påviste nyrecancertilfælde stærkt stigende i takt med den øgede anvendelse af nye billeddiagnostiske metoder (3-6). De højeste incidenser af RCK findes i Europa, særligt Skandinavien, og i Nordamerika, men dette er formentlig betinget af disse landes høje cancerregistreringsstandard. I Sverige opgives den aldersstandardiserede incidens til 11,3/100.000 mænd og 6,7/100.000 kvinder svarende til ca. 1000 nye tilfælde/ år (7). I Danmark var den aldersstandardiserede incidens af renalcellecancer i ti-året 1988 – 1997 7/100.000 for mænd og 4/100.000 for kvinder svarende til gennemsnitlig 478 nye tilfælde pr. år (fig. 1 – 3) (Personlig meddelelse, Sundhedsstyrelsens 4. afdeling). Der synes at være en faldende tendens i incidensen ihvertfald hos kvinder. Forskellen mellem Danmark og Sverige er overraskende og kan være reel, men kan muligvis også skyldes registreringsforskelle.

Fig.1. Aldersstandardiseret incidens af renalcellecancer i Danmark 1988 - 1997.

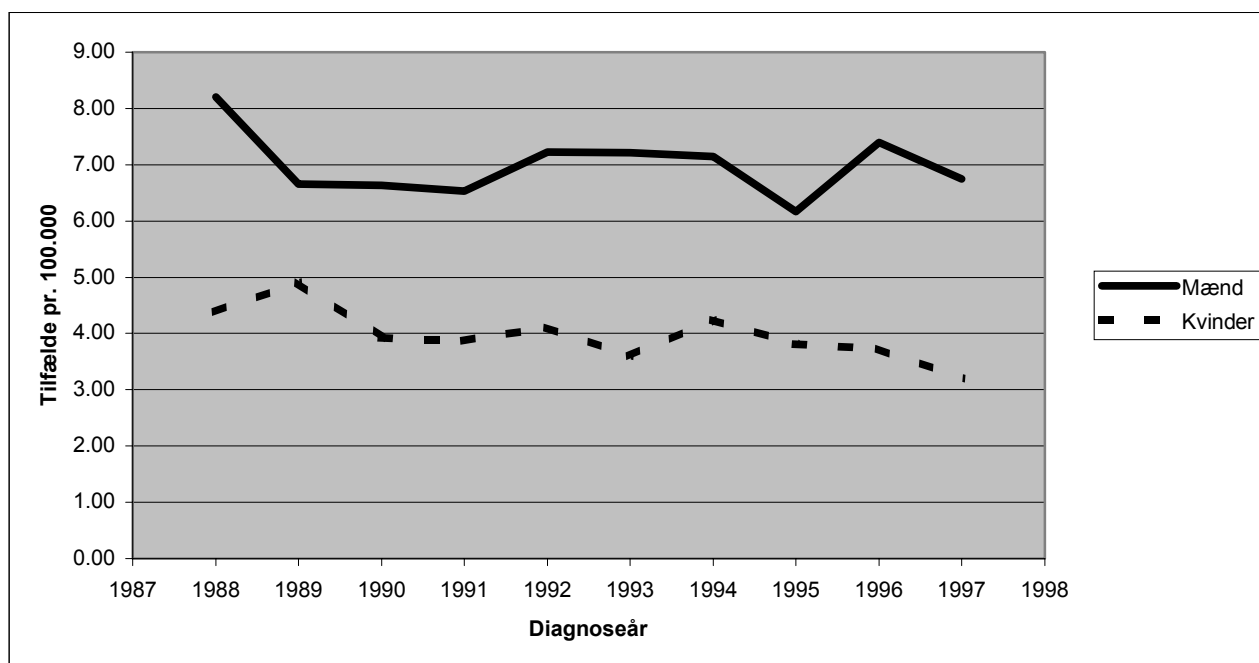


Fig. 2. Antal nye tilfælde af renalcellecancer i Danmark 1988 – 1997.

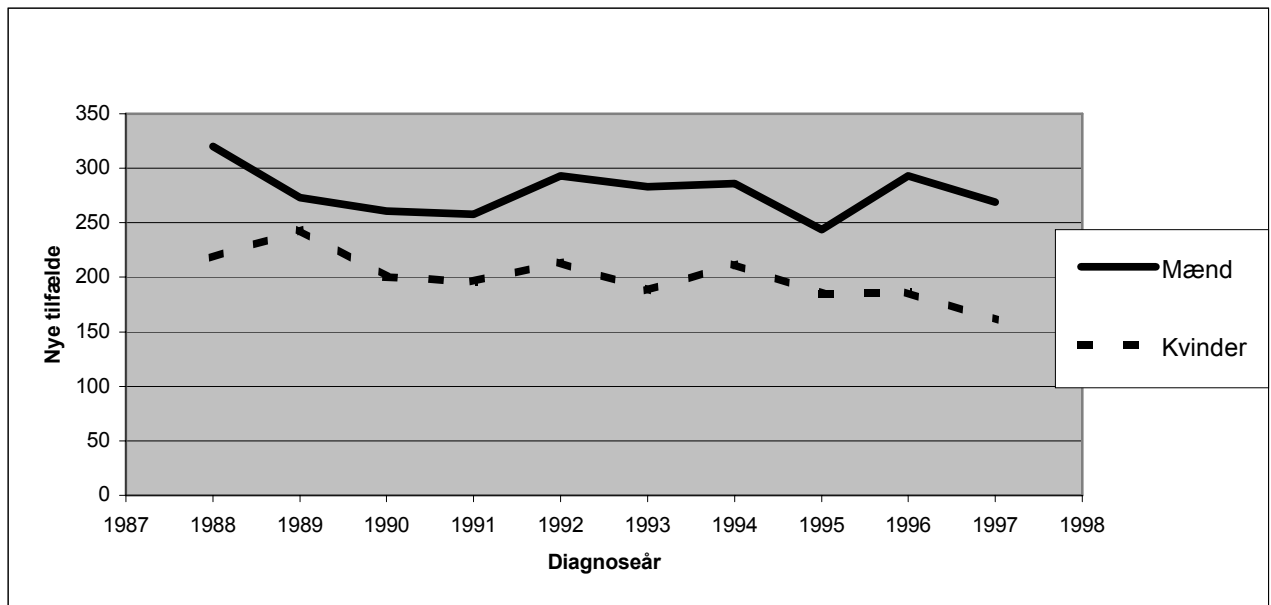
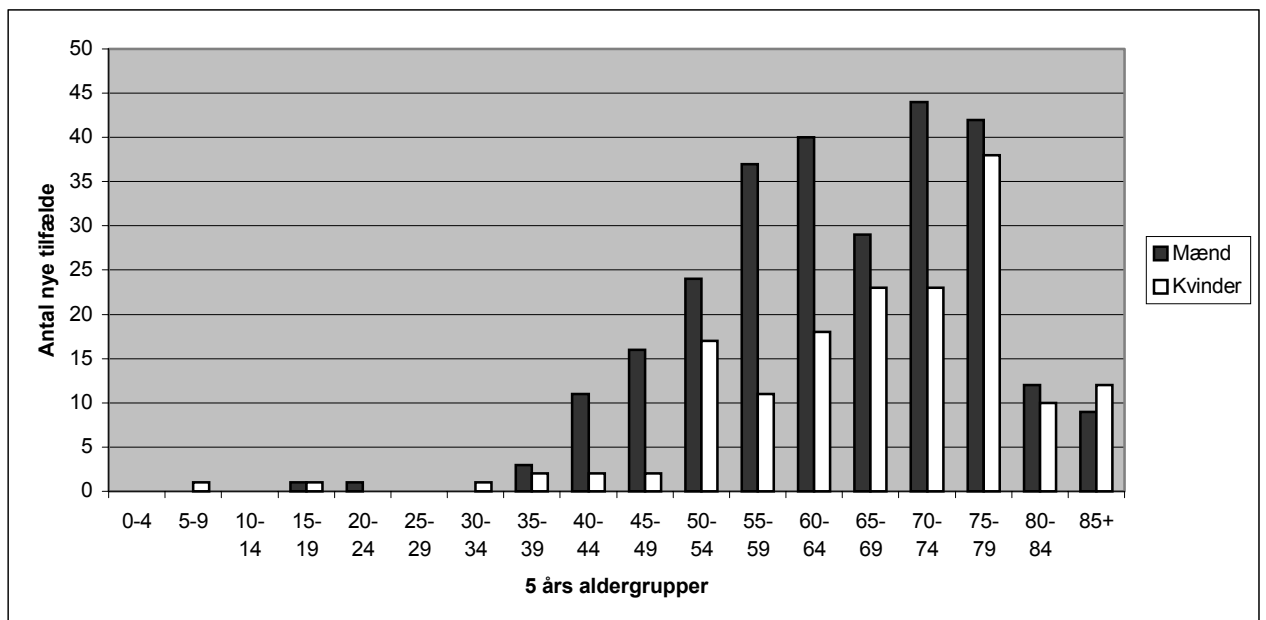


Fig.3. Antal nye tilfælde af renalcellecancer i 5-års aldersgrupper 1997.



3.0 Ætiologi og patogenese

Ætiologien til RCK er stort set ukendt. Mindre end 1 % er arvelige som led i von Hippel-Lindau's syndrom eller som familiær forekomst uafhængig af von Hippel-Lindau's syndrom (8-11). I disse tilfælde optræder tumorerne ofte bilateralt og i en yngre alder (10,11). Hos patienter med erhvervede polycystiske nyre ses en øget hyppighed af RCK (12,13). Den erhvervede polycystiske nyre ses i den terminale nyre ved langvarig dialyse. Patienterne har en op til 40 gange øget risiko for udvikling af RCK (14-17). En sammenhæng med medfødte polycystiske nyre er mere tvivlsom (18,19)

Flertallet af RCK er sporadiske, hvor forskellige disponerende faktorer har været genstand for diskussion. Tobak anses for at være vigtigste disponerende faktor (20-23). I dyreeksperimentelle forsøg kan RCK induceres af virus, østrogen, hydrokarboner etc. (24), men dette har ikke kunnet dokumenteres hos mennesket. Der er en usikker sammenhæng mellem kost og RCK, dog har overvægtige kvinder, men ikke mænd, en signifikant øget risiko for RCK (25). Cadmium exposition synes at disponere til udvikling af RCK (26).

Den patogenetiske mekanisme ved udvikling af RCK er ukendt, men en påvirkning af tubulus epitelcellerne med deraf følgende kromosomal skade er sandsynlig. I den terminale nyre med cyster kan man se tubuli med dysplasi, øget proliferationsindeks og udvikling af adenomer/karcinomer tydende på en kontinuerlig proces analogt med adenom – karcinom sekvensen i colon.

Kromosomalt findes inaktivering af et eller flere tumorsuppressorgener ved de fleste RCK eksklusiv den tubulopapillære variant (se senere). Hyppigst findes deletion af den korte arm af et af de to homologe kromosomer 3 (3p) og yderst på den korte arm af kromosom 3 findes von Hippel-Lindau genet (27,28). Ikke kun dette gen, men også andre på p3 er formentlig involveret i RCK onkogenesen (29). Ved familiær forekomst af RCK ses en konstitutionel translokation mellem kromosom 3 og 8 (11).

4.0 Patologisk anatomi

4.1 Benigne/maligne tumorer

Der har gennem tiderne været forskellig definition på RCK versus adenomer. Det er i dag generelt accepteret, at onkocytomet (onkocytære adenom) og det metanefriske adenom er benigne læsioner (30,31). Endvidere er den tubulopapillære/papillære tumor mindre end 2 cm og uden mitoser og kernepolymorfi at betragte som et adenom (30,31). Indeholder sidstnævnte tumor clear-celler eller granularceller bør tumor klassificeres som malign. Alle andre end de ovenfor nævnte bør betragtes som maligne, dvs. alle tumorer opbygget af clear-celler, granularceller og kromofobe celler skal uanset størrelse klassificeres som maligne. Papillære/tubulopapillære læsioner mindre end 2 cm med kernepolymorfi og mitoser samt alle af denne morfologiske type større end 2 cm er således maligne. Nyere elektronmikroskopiske og cytogenetiske undersøgelser peger dog på, at den eosinofile variant af det kromofobe karcinom har slægtskab med onkocytomet og at denne tumorvariant er benign (32).

4.2 Klassifikation af RCK

RCK klassificeres på baggrund af tumorcellernes morfologi og vækstmønster. Samlerørskarcinomet (collecting duct carcinoma) er karakteriseret ved, at cellerne imiterer samlerør. Ofte findes flere celletyper i samme tumor og alle typer bør nævnes

og tumor klassificeres efter den mest dominante celletype (31). Der er fra flere sider anført, at de individuelle tumortyper har deres udgangspunkt i specielle segmenter i nefronet (33). Den heterogene sammensætning af mange RCK taler imod dette (30,31). Fordeling af karcinom typerne er vist i Tabel 1.

Tabel 1: Klassifikation af renalcelle carcinomer.

Karcinom type	Hyppighed
Clear-celle karcinom	70%
Papillært/tubulopapillært karcinom	10-15%
Granular-celle karcinom	7-10%
Kromofobt karcinom	5%
Tencelle (sarkomatoidt) karcinom	1-2%
Samlerørs karcinom	< 1%

Karcinom i en cyste eller et reelt multicystisk RCK (defineret ved at cyster udgør mindst 75% af tumor) ses sjældent. Cysten/cysterne er oftest udklædt af celler af clear-celletype (30,31). Den prognostiske betydning af de morfologiske typer i forhold til TNM klassifikation er af mindre betydning, men som tidligere nævnt er den eosinofile variant af det kromofobe karcinom formentlig at betragte som en benign tumor (32). God prognose er endvidere relateret til det papillære/tubulopapillære karcinom (34,35), karcinom opstået i en cyste og det multilokulære cystiske karcinom (36,37). Ten-celle (sarkomatoide) karcinomet er at betragte som et lavt differentieret karcinom og har en dårlig prognose (38).

4.3 Diagnostik på nålebiopsier

Præoperativ patoanatomisk diagnostik kan udføres på finnålsaspirater eller på nålebiopsier. Hvis biopsi er nødvendig anbefales histologisk biopsi. Ved tumor i øvre pol, hvor man differentialdiagnostisk kan have mistanke om neoplastisk proces i binyre eller lever, kan nålebiopsi til elektronmikroskopi være indiceret. Ved mistanke om metastatisk sygdom, hvor primærtumor er kendt, vil finnålsaspiration oftest være tilstrækkelig.

Histologisk biopsi til præoperativ diagnostisering vil i ca. 30% af tilfældene være insuffICIENT og gentagne biopsier vil være nødvendige. På basis af biopsimaterialet kan man ofte kun udtale sig om benign versus malign tumor, idet klassifikationen af RCK afhænger af det totale billede, hvor flere celletyper ofte vil være repræsenteret. Endelig histologisk diagnostik af onkocytom og metanefrisk adenom skal baseres på multiple snit fra kirurgisk ekstirperet tumor.

4.4 Den pato-anatomiske behandling af nefrektomipræparatet

Det friske nefrektomipræparat flækkes med et frontalt snit uden at aftage nyrekapslen. Pelvis og ureter opklippes og nyrekarrene inspiceres. Den makroskopiske beskrivelse skal indeholde oplysninger om tumors størrelse, lokalisation og relation til kapsel, hilusstrukturer og pelvis. Præparatet fikseres evt. forudgået af fotografering og næste dag udtages snit:

Tumorsnit:	Tumors relation til perifer rand Tumors relation til pelvis og hilusfedt Tumors relation til binyre X antal tumorsnit afhængig af størrelse og udseende
Øvrige snit:	Hiluskar Evt. lymfeknuder i hilusfedtet Ureterresektionsrand Pelvis Normalt nyrevæv
Den endelige pato-anatomiske rapport skal indeholde oplysninger om:	
Tumor:	Klassifikation (WHO) Gradering (WHO) Stadieinddeling (WHO)
Øvrige nyrevæv:	Hiluskar Nyreparenkym Evt. binyre Nyrekapsel

4.5 Gradering

Der findes flere graderingssystemer baseret på kernepolymorfi, kernestørrelse og forekomst af nukleoler (30,31,39,40). Interobservatør reproducerbarhed er dog lav, og indtil andre prognostiske parametre er veldokumenterede, må man anbefale gradering iht. WHO's rekommandationer (31):

Grad I (højt differentieret): Små ensartede kerner uden nukleole.

Grad II (moderat differentieret): Mellem I og III.

Grad III (lavt differentieret): Store pleomorfe kerner med tydelige nukleoler.

4.6 Stadieinddeling

Den altafgørende prognostiske faktor er stadieinddeling, idet prognosen forværres med stigende tumorstørrelse (30). Klassifikationen er klinisk TNM og baseret på objektive undersøgelser og billeddannende teknikker eller patoanatomisk (= pTNM). De patoanatomiske pT, pN og pM kategorier svarer til de kliniske:

T – primær tumor

T _x	Primær tumor kan ikke vurderes (ingen kendt histologi)
T ₀	Primærtumor kan ikke identificeres
T ₁	Tumor ≤ 7 cm i største diameter og begrænset til nyren
T ₂	Tumor > 7 cm i største diameter og begrænset til nyren
T ₃	Tumor vokser ind i større renalvene eller invaderer binyren eller det perirenale fedtvæv. Tumor strækker sig ikke perifert for Gerota's fascie (fascia renalis)
T _{3A}	Tumor invaderer binyre eller perirenale fedtvæv, men ikke perifert for fascia renalis
T _{3B}	Makroskopisk indvækst i vena renalis eller vena cava under diafragma
T _{3C}	Makroskopisk indvækst i vena cava over diafragma
T ₄	Tumorstørrelse perifert for fascia renalis

N – Regionale lymfeknuder

N _x	Kan ikke vurderes
N ₀	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
N ₁	Metastaser til en enkelt lymfeknude
N ₂	Metastaser til mere end én regional lymfeknude.

M – Fjernmetastaser

M _x	Fjernmetastaser kan ikke vurderes
M ₀	Ingen fjernmetastaser
M ₁	Fjernmetastaser

4.7 Histopatologiske metoder

De fleste typer af RCK kan identificeres på basis af konventionelle histokemiske farvemetoder. Det kromofobe karcinom indeholder ”plante-lignende” celler med perinukleær halo og besidder et karakteristisk blå-granuleret cytoplasma ved farvning med en modificeret Hale’s colloidal jernfarvning (41). Elektronmikroskopisk findes perinukleært lejrede vesikler og varierende antal mitokondrier (32).

Immunhistokemisk er RCK oftest positiv for bredspektret cytokeratin og ofte vimentin-positiv, dog er det kromofobe karcinom vimentin-negativt (analogt med onkocytomet!). Samlerørskarcinomet er også vimentin negativt. Det sarkomatoide karcinom kan indeholde cytokeratin-positive celler og ved elektronmikroskopi ses celler med epitelial differentiering.

4.8 Cytogenetik

Ved cytogenetiske undersøgelser kan der i renalcelletumorer, både benigne og maligne, påvises karakteristiske numeriske og strukturelle forandringer, som, omend ikke helt specifikt, kan relateres til gradering, stadie og tumortype.

Diploidi synes relateret til veldifferentierede og små tumorer, medens *aneuploidi* hyppigere findes i lavt differentierede og store tumorer (42,43). En undtagelse er det kromofobe karcinom som trods tilsyneladende differentiering og trods lavt stadium ofte er aneuploidt (44). Endelig skal det anføres at aneuploidi kan ses selv i benigne tumorer som onkocytomet (45).

Strukturelle forandringer som deletion, inversion og translokation er hyppige i RCK og involverer ofte den korte arm af kromosom 3 (27,30). Dette ses hyppigt ved clear-cellekarcinom (27). Papillære/tubulopapillære tumorer er ofte associeret med trisomi af kromosom 7 og 17 medens tab af 17p hyppigere ses ved granular-celletumorer (27). Det er dog vigtigt at påpege, at der med tumorprogression (og dermed med tidsforløb) opstår flere og flere kromosomforandringer, og billedet kan være yderst komplekst, hvilket fremgår af de talrige forandringer, der er beskrevet ved den højmaligne sarkomatoide type, hvor 13q, 4q, 7p21-2 og 11q22-23 ofte er involverede (46). De cytogenetiske forhold er således komplekse, og da tumorceller generelt udviser genetisk instabilitet, er det vanskeligt at korrelere disse cytogenetiske data specifikt til prognose. Man må afvente yderligere undersøgelser af disse forhold.

Prognosen afhænger af tumortype (klassifikation), graden af kernepolymorfi (gradering), udbredelse (stadieinddeling) og cytogenetiske fund (47). Betydningen af de cytogenetiske forandringer er endnu delvist uafklarede, men tegner interessant og kunne give anledning til en landsdækkende undersøgelse af RCK’s cytogenetik.

5.0 Symptomer.

RCK er karakteriseret ved at give relativt sene og da ofte vage 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 (7,48). RCK indgår derfor som en vigtig differentialdiagnose ved såvel mikroskopisk som makroskopisk hæmaturi, hvorfor et sådant fund bør foranledige relevante undersøgelser af de øvre urinveje.

Nyrerne fungerer som endokrine kirtler (f.eks. prostaglandiner, 1,25-dihydroxycholecalciferol og erythropoietin), og ved RCK kan der påvises en øget produktion af en lang række hormoner som f.eks. parathormon (PTH), glucagon, hCG og insulin (48). En lang række *paraneoplastiske* og *serologiske* symptomer er derfor beskrevet. Efter faldende hyppighed kan ses: Forhøjet SR (CRP oftere anvendt), hypertension, anæmi, vægttab, feber, abnorm leverfunktion, forhøjede basiske fosfater, hypercalcæmi, polycytæmi, og neuromyopati (48).

Arteriel hypertension kan skyldes øget reninsekretion og svinder efter nefrektomi (49). Hypertension kan dog også være sekundær til f.eks. hypercalcæmi, cerebrale metastaser og polycytæmi (48,49).

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 (50). Det drejer sig om forandringer, som er reversible efter nefrektomi, men selvfølgelig skal levermetastaser udelukkes.

Hypercalcæmi kan forekomme hos op til 20% af patienterne (51). 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%) (7). Anæmi ses oftere, og er tit tegn på avanceret sygdom. Et venstresidigt varicocele kan også være tegn på fremskreden RCK med tumortrombe obstruerende vena spermatica interna.

Som følge af de heterogene symptomer stilles diagnosen ofte sent. De fleste læger er opmærksomme på RCK som en differentialdiagnose til stærkt forhøjet SR eller CRP. Alle de øvrige symptomer er uspecifikke. Ca. 10 % af patienterne debuterer med symptomer fra metastaser, ligesom ca. 30% af patienterne har metastaser på diagnosetidspunktet (48). Efter faldende hyppighed findes metastaser i lunger, lymfeknuder, knogler, lever, CNS, binyrer, kontralaterale nyre og hjerte (48).

6.0 Billeddiagnostik

6.1 I.v. urografi

Nyrene undersøgelsesmetoder, særligt ultralyd og CT, har medført, at urografi ikke længere er den altdominerende billeddiagnostiske metode i den urologiske diagnostik. Antallet af urografier er i de senere år faldet drastisk på alle røntgenafdelinger. Det er særligt i nyretumordiagnostikken, at urografen er utilstrækkelig. Selv store tumorer kan overses, hvis de sidder på nyrens for- og bagside og ikke deformerer centrale strukturer. Ved mindre tumorer (≤ 3 cm) er sensitiviteten kun knap 70 % (52). Undersøgelsen er også uegnet til at skelne simpel cyste fra solid tumor.

Urografi er dog stadig den undersøgelse, der bedst demonstrerer de samlede urinveje, hvilket er særlig nyttigt ved kongenitte anomalier, recidiverende urinvejsinfektion og stensygdom. Undersøgelsen er uundværlig til at påvise diskrete forandringer i et calyxsystem og tilhørende parenchym samt i nyrebækken og ureteres, og er således stadig velindiceret hos patienter med hæmaturi. Derfor opdages mange RCK stadig med urografi. Ca. 13% af RCK indeholder forkalkninger, og mistanken om RCK rejstes undertiden alene på urografiens oversigtsbillede. Over 50% af ekspansive processer med forkalkninger er RCK (53,54). Ved at supplere i.v. urografi med en serie CT-snit gennem nyrene (CT-urografi) hos patienter med monosymptomatisk hæmaturi øger man formentlig den diagnostiske sikkerhed væsentligt (55).

6.2 Ultralydskanning.

Ultralydskanning er velegnet til at skelne cyster fra solid tumor i nyren. Med alle kriterier for simpel cyster: ekkotom, tyndvægget, rund proces med forstærkede ekkover i dybden, er yderligere diagnostiske tiltag unødvendige. Ultralyd er den enkleste, hurtigste og billigste metode til at vurdere rumopfyldende processer fundet ved urografi. Herefter vil 82% være tilstrækkeligt karakteriseret (56). Dette er næsten på højde med CT, som kunne karakterisere 88% i et tilsvarende materiale (56). Ultralyd er dog mere afhængig af undersøgerens ekspertise end CT, og sikkerheden ved diagnosen af små tumorer (≤ 3 cm) angives meget forskelligt i litteraturen (52,57). Mens udtalt ekkogenisitet i en mindre, velafgrænset proces i nyren tidligere blev anset for et sikkert tegn på det benigne angiomyolipom, har Yamashita et al. (58) vist, at små RCK også kan være hyperekkoiske. Doppler til undersøgelse af en proces' vaskulære forhold kan undertiden være vejledende, men nekrotiske tumorer kan være avaskulære og inflammatoriske forandringer kan ligne vaskulariserede tumorer (59).

Ultralydvejledt biopsi fra solide og cystiske processer, der ikke er simple cyster, anvendes nogle steder rutinemæssigt, bl.a. for sikkert at differentiere mellem RCK og urotelderiveret tumor. Andre anser CT for så pålidelig til at karakterisere en renal proces, at rutinemæssig biopsi ikke findes nødvendig.

6.3 CT-skanning.

Som med ultralyd er de diagnostiske kriterier for simpel cyster éntydige (rund, velafgrænset, homogen, tyndvægget med attenuation som vand og ingen stigning efter i.v. kontrast). CT er imidlertid også velegnet til at vurdere cystiske processer, som ikke opfylder disse strikte kriterier (kategori I i Bosniak's klassifikation (60,61)). Kategori II kan have tynde septae, tynde vægforkalkninger eller hyperdens væske (62,63). Disse processer er næsten altid benigne, men der er beskrevet undtagelser (64). En ny CT undersøgelse efter 6 eller 12 måneder, som viser uændrede forhold, er en værdifuld bekræftelse af, at processen sandsynligvis er benign. Kategori III er cystiske processer med irregulære vægforkalkninger og/eller vægge og septa som eventuelt lader op efter i.v. kontrast. Ca. halvdelen af disse processer er maligne, og operation er derfor indiceret (63,64). Kategori IV er en oplagt malign tumor med en cystisk komponent.

Ved solide komponenter i en cystisk proces eller en ren solid proces er påvisning af opladning på CT efter i.v. kontrast tegn på, at processen er vaskulariseret og derfor sandsynligvis malign. Særligt dette forhold har gjort CT til den vigtigste modalitet til at karakterisere rumopfyldende processer i nyren. En stigning på 10 HU (Hounsfield units) anses af nogle for signifikant (63,65,66), mens andre anbefaler 20 HU (67). Ved CT kan man påvise meget små mængder fedt i en tumor og herved identificere det benigne angiomyolipom. RCK indeholder ikke fedt med enkelte specielle undtagelser (68), hvorfor påvisning af selv små mængder fedt i en nyretumor kan betragtes som specifikt for angiomyolipom. Derimod er det ikke muligt at skelne et oncocytom fra et RCK. Homogenitet og et centralt, stellat ar er langt fra altid til stede og kan meget vel observeres ved RCK (69). Det er muligt både med ultralyd og CT at se meget små

rumopfyldende processer i nyrene, som ikke er simple cyster, men med tumorer i denne størrelsesorden er der vanskeligheder med at karakterisere dem med CT pga. ”partial volume” effekten, som gør densitetsmålinger både før og efter kontrast usikre (57,65,66). Særligt kan det være vanskeligt at skelne hyperdense cyster indeholdende blod eller anden proteinrig væske fra en lille, solid tumor (52). Solide tumorer på nyreoverfladen (< 1,5 cm) er hyppige, og de har været betragtet som adenomer (70), men anses i dag for at være RCK med et lavt potentiale for metastasering (71,72). Dette lave maligne potentiale for processer < 3 cm er bekræftet i talrige kliniske arbejder (52,65,67,71,73). Det er nu den overvejende holdning, at solide tumorer < 1,5 cm kan observeres indtil de viser vækst til 2 cm (65). Ved tumorer fra 2-3 cm anbefales lokal resektion, hvis lokaliseringen tillader det (74). Hvis patientens kliniske tilstand taler for det (kirurgisk risiko, risiko for dialyse) kan sådanne tumorer observeres hver 6.-12. måned og først opereres, hvis de vokser (”watchful waiting” (75)).

6.4 MR-skanning.

MR har indtil de senere år ikke haft nogen betydningsfuld plads ved diagnosen af nyretumorer, men udviklingen af meget hurtige billedsekvenser har i kombination med anvendelsen af gadoliniumholdig kontrast bragt MR’s sensitivitet og specificitet på linie med CT (76,77). MR foretrækkes derfor hos patienter med risiko for alvorlig kontraststofreaktion eller nyrefunktionspåvirkning. MR kan, som CT, ikke præoperativt diagnosticere onkocytom med tilstrækkelig sikkerhed (78). MR er en værdifuld hjælp i stadieinddelingen af RCK, hvor muligheden for billeddannelse i ethvert ønsket plan er en særlig fordel.

6.5 Angiografi.

Anvendes ikke længere diagnostisk og kommer kun på tale forud for lokal tumorresektion og i forbindelse med palliativ tumorembolisering af inoperabel tumor, der giver svære lokale gener eller anæmiserende blødning (79). MR-angiografi vil formentlig i fremtiden erstatte selektiv angiografi (80).

6.6 Aspiration og biopsi.

Ultralydvejledt finnålsaspiration fra komplicerede cyster er ikke indiceret af diagnostiske grunde, da klar cystevæske og negativ cytologisk undersøgelse ikke udelukker malignitet (81). Derimod kan aspirationsbiopsi være nyttig ved mistanke om inficeret cyste, metastase, lymfom eller onkocytom. Rutinemæssig biopsi af solide tumorer er unødvendig, når den radiologiske diagnose er sikker.

6.7 Radiologisk stadieinddeling.

Præoperativ stadieinddeling har betydning for planlægning af behandlingen. CT og MR, som er de to vigtigste metoder til vurdering af selve tumors lokale udbredning, er ikke særlig sensitive til at skelne stadium T₂ fra T_{3A} (invasion af fedtvæv) (82). Hvis behandlingen er nefrektomi, er dette mindre afgørende, da nyre med fedtkapsel fjernes *en bloc*.

Det er vigtigt at identificere tumorinvolvering af nyrene og vena cava (stadium T_{3B}), og tumortrombens øverste begrænsning må visualiseres. Med omhyggelig teknik har CT en sensitivitet på 85-90% (83,84). Med MR opnås en lidt højere sensitivitet (90-100%) for tumortromben og specielt en lidt sikrere afgrænsning af dens øverste ende (84,85), og metoden er diagnostisk fuldt på højde med cavografi (86). Med ultralyd kan man også opnå en fremstilling af tumortromben, som tåler sammenligning med CT og MR (87).

Påvisning af lymfeknudemetastaser er behæftet med betydelig usikkerhed. Således er der kun metastasering til halvdelen af de forstørrede lymfeknuder påvist ved præoperativ CT-scanning (88). CT og MR må foretrækkes fremfor ultralyd til påvisning af forstørrede regionale lymfeknuder (89,90). Dette er dog langt fra ensbetydende med metastasering (88). Stadium T₄ påvises også bedst med CT eller MR, men der kan være problemer med at skelne invasion fra kompression (91).

Fjernmetastaser afficerer primært lunger, knogler og cerebrum. Thoraxrøntgen udføres rutinemæssigt. CT kan påvise metastaser, der ikke er synlige på thoraxbilledet, men rutinemæssig CT er ikke berettiget (79). Derimod er CT velindiceret, når der ved thoraxrøntgen rejses mistanke om metastaser. Rutinemæssig knoglescintigrafi eller cerebral skanning anvendes kun ved klinisk mistanke om metastaser.

7.0 Bestemmelse af nyrefunktion

Den samlede nyrefunktion kan bedst vurderes ved måling af creatinin clearance. Hvis S-creatinin nøje vurderes i forhold til patientens alder og vægt, kan måling af clearance måske undværes. Derimod kan nyrenes funktionsandel kun bestemmes ved renografi eller nyre-scintigrafi (92). Urografi alene er et usikkert mål for den kontralaterale nyres funktion, og ved mindste tvivl bør der foretages renografi.

8.0 Behandling

8.1 Radikal nefrektomi

Eneste effektive behandling af RCK er operation. Der findes ingen randomiserede, kontrollerede undersøgelser af den kirurgiske behandling af RCK. Kliniske opgørelser er derfor grundlaget for lærebøgernes anbefalinger, hvoraf nogle i den kliniske hverdag næsten har opnået karakter af sandhed. Siden Robson et al's publikation i 1969 om den radikale nefrektomi frem for simpel nefrektomi (93) har den radikale operation været betragtet som den gyldne standard. Robson et al's arbejde (93) er imidlertid ukontrolleret. Når metoden alligevel er blevet accepteret, skyldes det en række fordele, som appellerer til "den sunde fornuft":

1. 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.
2. Nyre og binyre fjernes en bloc med intakt Gerota's fascie og fedtkapsel. Selv hvis RCK skulle have spredt sig til fedtkapslen, er tumor måske fjernet i sundt væv, og
3. Operationen indebærer – korrekt udført – en "automatisk" fjernelse af lymfeknuder i nyrehilus og langs perifere del af nyrekarrene.

Lokaliseret RCK hos en i øvrigt rask patient bør behandles med transperitoneal radikal nefrektomi. Hos adipøs patient kan nefrektomi gennem flanken dog være at foretrække. Selv om denne adgang næsten altid medfører åbning af Gerota's fascie, kan medtagelse af hele fedtkapslen ofte gennemføres. Der er ingen indikation for lymfeknuderømning langs de centrale kar (88). Ved store tumorer kan med fordel anvendes thorako-abdominal adgang.

Ipsilateral binyremetastasering forekommer hos 2-6 % af patienter med RCK og da sædvanligvis ved tumorer > 5 cm lokaliseret til nyrens øvre del (94-96). Præoperativ radiologisk påvisning af binyremetastaser er usikker og små metastaser påvises først ved mikroskopi (7). Ved radikal nefrektomi må man indtil videre anbefale samsidig

adrenalektomi ved tumorer > 5 cm lokaliseret til øvre pol (94-96). Prognosen ved binyremetastasing er generelt dårlig.

Ved lymfeknudemetastasing er frekvensen af fjerne metastaser høj, 80 % har således lungemetastaser (97). Der er ikke påvist nogen gevinst ved lymfeknuderømning udover, at N-stadiet kan fastlægges med større nøjagtighed (7,98). Resultaterne fra en randomiseret undersøgelse i EORTC regi foreligger dog endnu ikke.

8.2 Nyrebevarende kirurgi

Moderne radiologiske metoder har medført, at et stigende antal tumorer påvises tilfældigt under udredning af andre sygdomme eller symptomer. Tilfældigt diagnosticerede nyretumorer er generelt mindre, har lavere stadium og overlevelsen er bedre end hos patienter med kliniske symptomer fra nyretumor (99). På denne baggrund og pga. de forbedrede postoperative kontrolmuligheder tilbydes nyrebevarende kirurgi i stigende grad til patienter med små tumorer (<4 cm) og normalt fungerende kontralateral nyre (100,101).

Hos patienter med bilaterale tumorer og ved tumor hos énnnyret patient samt ved nedsat nyrefunktion og hos patienter med komplicerende sygdom, hvor der på længere sigt kan forventes nedsat nyrefunktion, er der absolut indikation for nyrebevarende kirurgi, hvis det kan forsvares af hensyn til radikaliteten. Nyrebevarende kirurgi kan udføres som tumorexcision, hvor der medtages en bræmme af normalt væv omkring tumor; som polresektion eller som enukleation fra den omgivende pseudokapsel. Radikaliteten kontrolleres peroperativt med frysemikroskopi af resektionsfladen, som siden koaguleres (102,103). Interessant nok synes resultaterne fra disse behandlinger at være ligeværdige med den radikale nefrektomi ved behandling af solitære, små (< 4 cm), unilaterale lokaliserede nyretumorer med en 5 års cancerspecifik overlevelse på > 95 % (103-106). Incidensen af lokalrecidiv angives til 4-6 %.

8.3 Laparoskopisk nefrektomi

Minimal invasiv kirurgi i form af laparoskopisk nefrektomi/heminefektomi vinder også i stigende grad indpas som behandling af udvalgte patienter. Overlevelsen er identisk, men morbiditeten er lavere med kortere indlæggelsestid og rekonvalescens end ved åben nefrektomi. Metoden forventes i løbet af få år at kunne anvendes rutinemæssigt på flere centre (107-110).

8.4 Kirurgi ved veneinvasion

Karinvasjon forekommer hos 15–36 % af patienter med nyrecancer (111-113). Ved tumortrombe i vena cava når tromben hos 20-30 % til højre atrium. Nogle studier har vist, at patienter med RCK med karindvækst men uden andre tegn til spredning har samme overlevelse som patienter uden karindvækst (112-115). Andre studier har derimod vist at veneindvækst er en stærkt negativ prognostisk faktor (110, 116, 117). Kirurgisk ekstirpation af tumortrombe hos en patient uden kendte metastaser giver forbedret overlevelse i forhold til patienter, som ikke opereres (118).

8.5 Renal embolisering

Komplet renal embolisering blev udviklet som alternativ behandling til nefrektomi ved RCK (119). Embolisering har senere været anvendt præoperativt for at nedsætte operativt blodtab (120,121), men på denne indikation er metoden stort set opgivet (122). Renal embolisering er dog stadig et alternativ som behandling af patienter med høj operativ risiko og som palliation ved blødning og smerter fra RCK (123).

8.6 Ekspekterende behandling

Hos ældre patienter med få symptomer, svækket almentilstand og relativt kort forventet restlevetid må indikationen for nefrektomi vurderes individuelt og ekspekterende behandling overvejes under passende kontrolregime.

8.7 Konklusion af operativ behandling

Det fremgår, at der er et behov for prospektive, randomiserede sammenligninger af forskellige operative behandlinger af RCK. Det er dog ikke sandsynligt, at disse undersøgelser kan gennemføres, men det understreger behovet for kliniske kvalitetssikringsdatabaser.

9.0 Onkologisk behandling

9.1 Postoperativ adjuverende behandling

Der er indtil nu ikke påvist effekt på overlevelsen ved anvendelse af hverken adjuverende strålebehandling eller adjuverende systemisk behandling efter nefrektomi. Postoperativ adjuverende behandling bør således kun anvendes i protokolleret, randomiseret regi inkluderende en gruppe patienter som alene kontrolleres efter nefrektomi. En sådan randomiseret undersøgelse er bl.a. iværksat i regi af EORTC, hvor patienter med stor risiko for recidiv (pN+, pT4, karinvasion) efter nefrektomi randomiseres til enten kombinationsbehandling med interleukin-2, alfa-interferon og 5-fluorouracil eller til kontrol. Ingen danske afdelinger deltager aktuelt i denne undersøgelse.

9.2 Behandling af patienter med metastatisk sygdom

9.2.1 Nefrektomi

Det har tidligere være postuleret at resektion af den primære nyretumor ofte inducerer spontan regression af patientens metastaser. Dette er imidlertid ikke korrekt. Det er velkendt at metastaser ved nyrecancerpatienter kan regrediere spontant, men det er et sjældent fænomen (ca. 1%) og det er ikke afhængigt af, hvorvidt der foretages nefrektomi eller ej (124).

Holdningen til, hvorvidt der bør foretages nefrektomi før systemisk immunmodulerende behandling af patienter med metastatisk sygdom, varierer fra land til land og fra center til center. I et studium omhandlende 354 patienter, som fik interleukin-2 baseret immunterapi, fandtes en klart bedre overlevelse blandt de patienter, som havde fået fjernet deres nyretumor sammenlignet med de patienter, som havde nyretumoren in situ (125). Til gengæld er der eksempler på, at en del patienter pga. komplikationer til nefrektomien ikke efterfølgende har kunnet gennemføre en planlagt behandling med immunmodulerende stoffer (126-128). Det var således ikke muligt at behandle 38% af en serie på 121 patienter pga. enten komplikationer til nefrektomien eller forværring af almentilstanden pga. sygdomsprogression under det operative forløb (128). Forudgående nefrektomi repræsenterer sandsynligvis en selektion af patienter i en god prognose gruppe, og det er således fortsat uklart, hvilken strategi der reelt medfører de bedste resultater. I Danmark følger vi den strategi kun at nefrektomere patienter med metastatisk sygdom, hvis der efter systemisk immunmodulerende behandling er opnået komplet remission af metastatiske processer. På denne måde undgås kirurgiske komplikationer hos patienter, som ikke responderer på behandling, mens en efterfølgende nefrektomi hos de patienter, som responderer på behandling hvad angår deres metastatiske sygdom, kan konsolidere behandlingseffekten (126,129-131).

9.2.2 Resektion af solitære metastaser

Patienter med solitær metastase bør om muligt tilbydes radikal fjernelse af denne. Ifald den solitære metastase diagnosticeres simultant med selve nyretumoren, foretages såvel

nefrektomi som radikal fjernelse af den solitære metastase. Prognosen ved simultan diagnosticering af primær tumor og metastase er dårligere end hos patienter, hvor metastasen diagnosticeres på et senere tidspunkt. Der er således i en større serie påvist en 5 års overlevelse på 9 % hos patienter med et sygdomsfrit interval på mindre end 12 måneder versus 55% hos patienter med et sygdomsfrit interval på mere end 12 måneder (132). Overlevelsen er også afhængig af metastaselokalisationen. I samme serie blev der således påvist en 5 års overlevelse på 18% ved solitære hjernemetastaser overfor 54% ved solitære lungemetastaser (132). Der synes også at være en levetidsgevinst ved behandling af flere metastaser, ifald disse kan reseceres radikalt (132,133).

9.2.3 Strålebehandling

Strålebehandling har generelt ikke nogen plads i behandling af patienter med nyrecancer, idet disse tumorer er lidet strålefølsomme. Strålebehandlingen har dog – som ved andre kræftsygdomme – en plads ved palliativ behandling af smertegivende knoglemetastaser, hvor der almindeligvis anvendes en enkelt fraktion á 8 Gy (134). Ved blødende nyretumor kan hæmostaserende strålebehandling forsøges. Strålebehandling anvendes også ved medullær kompression, hvor kirurgisk dekompression ikke er mulig.

Strålebehandling kan muligvis fremover få en plads i form af stereotaktisk strålebehandling af patienter med få og små metastaser, men denne behandling bør indtil videre foregå i protokolleret regi. Ved denne behandling anvendes få fraktioner med en stor dosis pr. fraktioner f.eks. 15 Gy x 3.

9.2.4 Hormonbehandling

Det hyppigst anvendte præparat har været medroxyprogesteron, men responsraten er under 5% uden opnåelse af komplette remissioner (135). Der er således ikke indikation for anvendelse af hormonterapi.

9.2.5 Kemoterapi

Effekten af kemoterapi har gennemgående været skuffende med meget lave responsrater uden opnåelse af komplette remissioner (136). Der er således ikke indikation for anvendelsen af velkendte kemoterapeutika, og evt. introduktion af nye stoffer til patienter med metastatisk nyrecancer bør kun foregå i protokolleret regi.

9.2.6 Interferoner

Det hyppigst anvendte interferon er rekombinant interferon-alfa, der har medført responsrater i størrelsesordenen 10-15% med få komplette remissioner (under 5%) som imidlertid kan være af lang varighed. Behandlingsrespons opnås primært hos patienter med lunge- og lymfeknudemetastaser (137,138).

Det er også forsøgt at kombinere alfa-interferon med vinblastin, men der foreligger to randomiserede fase III undersøgelser, hvor der ikke kunne påvises en forøget effekt ved kombinationsbehandlingen overfor alfa-interferon alene (139,140).

Pga. den beskedne effekt af alfa-interferon – og endnu mindre effekt af andre interferoner – i kombination med behandlingens toxicitet er der ikke indikation for anvendelsen af interferoner som enkeltstoffer, og kombinationer af interferoner og andre stoffer bør kun foregå i protokolleret regi.

9.2.7 Interleukin-2

Ved anvendelsen af rekombinant interleukin-2 givet som enten i.v. bolus injektion eller som kontinuerlig i.v. infusion er der opnået responsrater på mellem 15 og 20% og komplette remissionsrater mellem 5 og 10%, hvoraf hovedparten af patienterne er i live efter mere end 5 år (141-145).

Ved anvendelse af en kombination af interleukin-2 og alfa-interferon opnås responsrater på ca. 20% som umiddelbart synes uafhængig af, om interleukin-2 gives som i.v. bolus injektion, som kontinuerlig i.v. infusion eller som subkutan injektion (146). Imidlertid har administrationsformen afgørende indflydelse på toxiciteten som er langt mindre ved anvendelse af den subkutane administrationsform (146). I en randomiseret fase III undersøgelse er der blevet påvist en signifikant forbedret responsrate og sygdomsfri overlevelse ved anvendelse af interleukin-2 + alfa-interferon sammenlignet med såvel interleukin-2 alene som alfa-interferon alene (147). På den anden side fandtes der i en anden randomiseret undersøgelse ingen overlevelsesgevinst ved anvendelse af interleukin-2, alfa-interferon og tamoxifen til sammenligning med tamoxifen alene, på trods af at sidstnævnte præparat må betragtes som værende inaktivt (148).

Kombinationen af interleukin-2, alfa-interferon og 5-fluorouracil viste initialt meget høj responsrate (48%) med 11% komplette remissioner (149). Efterfølgende undersøgelser af denne 3-stofs kombination har imidlertid ikke kunnet reproducere disse høje responsrater, og det er således fortsat uafklaret, hvorvidt denne kombination er mere effektiv end interleukin-2 +/- alfa-interferon uden 5-fluorouracil (146).

Der kan således opnås en omend beskeden effekt ved anvendelsen af interleukin-2 +/- alfa-interferon hos patienter med metastatisk renalcellekarcinom, hvoraf 5-10% kan opnå overlevelse af års varighed. Det er dog af afgørende betydning at afprøve nye kombinationer i håb om at øge effektiviteten og/eller mindske toxiciteten. Dette udviklingsarbejde bør foregå i protokolleret regi. I Danmark undersøges aktuelt effekten af at kombinere interleukin-2 med histamin.

Der foreligger ingen dokumentation for behandlingsgevinst ved tidlig kontra sen intervention. Indtil videre iværksættes behandling derfor generelt først, når patienten får symptomer på recidiv.

9.2.8 Nye behandlingsmuligheder

I de senere år er der påbegyndt studier af vaccinationsbehandling baseret på autologe tumorceller og allogene dendritiske celler. Ved anvendelse af en sådan hybrid vaccine er der påvist respons ved metastatisk RCK inkluderende komplette tumor remissioner (150,151). Behandlingsprincippet er dog fortsat af eksperimentel karakter, og behandlingen bør alene foregå inden for rammerne af kliniske forsøg.

Et andet meget spændende, nyt behandlingsprincip, som også synes anvendeligt ved metastatisk RCK, er induktion af en *graft versus tumor* reaktion ved infusion af allogene stamceller fra det perifere blod – en såkaldt ”minitransplantation”. I en enkelt undersøgelse af 19 patienter med metastatisk RCK opnåedes partielt respons hos syv patienter og komplet remission hos tre. To patienter døde af transplantationsrelaterede årsager (152). Resultaterne er yderst interessante, men proceduren bør udvikles yderligere for dels at afklare og forbedre effekten og dels at minimere komplikationerne (153).

10.0 Samlet prognose

Den vigtigste prognostiske markør er tumorstadium. Den totale 5-års overlevelse ved RCK er omkring 50%. Patienter med tumor lokaliseret til nyren (stadium pT1 og pT2) har en 5 års overlevelse på 90-95 % (47,154). Overlevelsen for patienter med indvækst i fedtkapslen (pT_{3A}) ligger fra 45-70 % og for patienter med veneindvækst (pT_{3B-C}) og/eller lymfeknudemetastasing fra 15-35 % (111,112). Lokal

lymfeknudemetastasering er ofte forbundet med fjernmetastasering. For patienter med fjernmetastasering er 5 års overlevelsen 0-13 % (7).

I et stort materiale fra Mayo klinikken over prognosen af T₁ tumor fandt man, at dette stadium kunne underinddeles i stadium T1a (< 5 cm) og T1b (5-7 cm) med 15-års overlevelse på ca. 90% i den bedste gruppe (153,156). På den baggrund kan det undre, at UICC's klassifikation blev ændret i 1997 til bl.a. stadium pT1 < 7 cm mod tidligere pT1 < 2,5 cm (157). Andre har dog fundet, at den nye klassifikation er et fremskridt (158).

11.0 Postoperativ kontrol

Der savnes i dag evidens for værdien af kontrol efter radikal kirurgi for RCK. Der foreligger 3 større studier, som konkluderer, at kontrol skal basere sig på patologisk tumorstadiet, tumorstørrelse, DNA-ploidie og muligvis gradering (159-161). De fleste recidiver (85 %) optrådte inden for de første 3 år efter operation. Lungemetastaser var første metastaselokalisation hos 38-53 % af patienterne og oftest symptomløse. Dernæst fulgte knoglemetastaser hos 18-27 %, intraabdominale metastaser hos 13-16 % og hjernemetastaser hos 4-8 %.

Det er en forudsætning for kontrol, at der er et behandlingstilbud i form af metastasekirurgi, immunoterapi eller strålebehandling, og at patienten har en almentilstand, som tillader iværksættelse af behandling. Man kunne derfor foreslå, at patienter med pT₁,N₀,M₀ tumorer og diploide pT₂, N₀, M₀ tumorer ikke kontrolleres. Øvrige patienter kontrolleres med klinisk undersøgelse, blodprøver (Hb, SR, levertal, S-ALP), rtg. af thorax og ultralydskanning, evt. CT-scanning, af abdomen hver 6. måned de første 2 år og derefter årligt til 5 års recidivfrihed.

Patienter med von Hippel-Lindau's syndrom anbefales årlig CT-scanning for at opdage carcinomudvikling tidligst muligt og sikre en så nefronbevarende kirurgisk behandling som muligt (116).

12.0 Udvalgets rekommandationer

Udredning

Ved hæmaturi:

- Urografi suppleret med ultralydskanning
- Urincytologi

Ved mistanke om malign tumor:

- CT-skanning af abdomen mhp. tumors morfologi
- I tvivlstilfælde nålebiopsi

Præoperativ stadietinddeling

- CT-skanningen af abdomen skal indeholde oplysning om TNM-stadium.
- Rtg. af thorax. Ved mistanke om metastase udføres CT-skanning af thorax.
- Finnålsaspiration til verifikation af metastaser tilrådes.
- Knoglescintigrafi og CT-skanning af cerebrum kun ved klinisk mistanke om metastasering.

Præoperative undersøgelser i øvrigt

- SR/CRP, Hb, væsketal, leverenzzymer, alkaliske fosfataser, S-Ca
- Renografi ved tvivl om kontralaterale nyres funktion samt ved forventning om nyrebevarende kirurgi. Creatinin clearance hvis tvivl om normal nyrefunktion

Behandling af lokaliseret RCK

Operation:

- Ved tumor > 5 cm foretages radikal nefrektomi
- Ved tumor <5 cm: Overvej nyrebevarende kirurgi
- Ipsilateral adrenalectomi ved tumor > 5 cm i øvre nyrepol

Patologisk anatomi

- Histologisk klassifikation og stadietinddeling skal følge WHO rekommandationer

Postoperativ kontrol

- Ved pT₁, N₀, M₀ tumorer kan kontrol undlades
- Ved nyrebevarende kirurgi dog kontrol én gang årligt som nedenfor
- Ved pT₂ tumorer og opefter klinisk kontrol med Hb, SR/CRP, levertal, S-ALP, rtg. thorax og ultralydsskanning af abdomen hver 6.-12. måned i 2 år. Derefter én gang årligt til 5 års recidivfrihed. Supplerende CT-skanning efter behov.

Adjuverende postoperativ behandling

- Bør kun foregå i protokolleret forsøg
- Danske centre bør deltage i udenlandske undersøgelser f.eks. i EORTC

Behandling af metastaserende RCK

- Bør foregå i protokolleret forsøg

Fremtiden

- Iværksættelse af cytogenetiske undersøgelser af RCK
- Oprettelse af national kvalitetssikringsdatabase

13.0 Litteratur

1. Clemmensen IH, Storm HH. Kræft i Danmark – en opslagsbog. Kræftens Bekæmpelse 1993.
2. Hellsten S, Berge T, Wehlin L. Unrecognized renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1981; 15: 269-72.
3. Sweeney JP, Thornhill JA, Grainger R, McDermott TED, Butler MR. Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *Br J Urol* 1996; 78: 351-3.
4. Rodríguez-Rubio FI, Díez-Caballero F, Martín-Marquina A, Abad JI, Berrián JM. Incidentally detected renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1996; 78: 29-32.
5. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H et al. Incidence and properties of renal masses and symptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 1990; 144: 1097-9.
6. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 27: 19-23.
7. Svenska Socialstyrelsen. Medicinsk faktadatabas MARS. State of the art – Njurcancer. Stockholm 2000.
8. Laniel J, Hsia Y. Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine* 1989; 68: 1-29.
9. Al-Saleem T, Wessner L, Scheithauer BW, Patterson K, Roach ES, Dreyer SJ et al. Malignant tumors of the kidney, brain and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1998; 83: 2208-16.
10. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol* 1999; 155: 517-26.
11. Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, Brown RS. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 1979; 301: 592-95.
12. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kid Dis* 1995; 26: 1-12.
13. Gregoire JB, Torres VE, Holley KE, Farrow GM. Renal epithelial hyperplastic and neoplastic proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kid Dis* 1987; 9: 27-38.
14. Marple JT, MacDougall M, Chonko AM. Renal cancer complicating acquired cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1951-6.
15. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron* 1991; 58: 257-67.
16. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine* 1990; 69: 217-26.
17. Levine E. Acquired cystic kidney disease. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 947-64.
18. Bernestein J, Evan AP, Gardner Jr KD. Epithelial hyperplasia in human polycystic kidney disease. It's role in the pathogenesis and risk of neoplasm. *Am J Pathol* 1982; 129: 92-101.
19. Gabow PA, Bennett WM. Renal manifestations: complication management and long-term outcome of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11: 643-52.
20. Bennington JL, Beckwith JB. Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. *Atlas of Tumor Pathology 2nd series. Fascicle # 12.* AFIP, Washington DC, 1975.
21. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995; 60: 194-8.

22. Doll R. Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull* 1996; 52: 35-49.
23. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer* 1997; 79: 2171-7.
24. Bannasch P, Zuban H. Animal models and renal carcinogenesis. I Eble JN ed. *Tumors and tumor-like conditions of the kidney and ureters*. New York, Churchill Livingstone, 1990.
25. Mellemegaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. III. Role of weight, physical activity and reproductive factors. *Int J Cancer* 1994; 56: 66-71.
26. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976; 37: 1782-87.
27. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal tumors. *Histopathology* 1993; 22 (1): 1-8.
28. Latbif F, Tory K, Gnavra J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-20.
29. Gnavra JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H et al. Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7: 85-90.
30. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. *Atlas of Pathology 3rd Series. Fascicle # 11*. AFIP, Washington DC, 1994.
31. Mostofi FK, Davis CJ. *Histological typing of kidney tumors. WHO, International Histological Classification of tumours, 2nd ed*, Springer Verlag 1998.
32. Lathan B, Cickersin R, Oliva E. Subtypes of chromophobe renal cell carcinoma. An unstructural and histochemical study of 13 cases. *Am J Surg Path* 1999; 23: 530-5.
33. Thoenes W, Rumpelt HJ, Storkel S. Classification of renal cell carcinoma/tumors and their relationship to the nephron-collecting tubules system. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 1102-11.
34. Mancilla-Jimenez R, Stanley R, Blath R. Papillary renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 38: 2469-80.
35. Lager DJ, Huston BJ, Timmermann TG, Bonsibs SM. Papillary renal tumors. Morphologic, cytochemical and genotypic features. *Cancer* 1985; 76: 669-673.
36. Murad T, Komaiko W, Oyasa R, Bauer K. Multilocular cystic renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1991; 95: 633-7.
37. Corica F, Iczkowski K, Cheng L, Zincke H, Blute ML, Wendel A et al. Cystic renal cell carcinoma is cured by resection: a study of 24 cases with long term follow-up. *J Urol* 1999; 161: 408-11.
38. Kanamaru H, Sasaki M, Miwa Y, Akino H, Okada K. Prognostic value of sarcomatoid histology and volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *BJU Int* 1999; 83: 222-6.
39. Syrjanen K, Hjelt L. Grading of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 12:49-55.
40. Lanigan D, Conroy R, Barry-Walsh C, Loftus B, Royston D, Leader M. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. *Histopathology* 1994; 24: 473-6.
41. Tickoo S, Amin M, Zarbo R. Coleoidal iron staining renal epithelial neoplasms, including renal cell carcinoma. Emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Path* 1998; 22: 419-24.
42. Grignon DJ, Abdel-Malak M, Mertens W, Koster J, Keeney M, Sakr W et al. Prognostic significance of cellular proliferation in renal cell carcinoma: A

- comparison of synthesis-phase fraction and proliferating cell nuclear antigen index. *Mod Path* 1995; 8: 18-24.
43. Baretton G, Kuhlman B, Kreek R, Löhrs U. Intratumoral heterogeneity of nuclear DNA content and proliferation in clear cell type carcinomas of the kidney. *Virch Archiv B Cell Pathol* 1991; 61: 57-63.
 44. Crotty TB, Farooq GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J Urol* 1995; 154: 964-7.
 45. Rainwater LM, Farrow GM, Lieber MM. Flow cytometry of renal oncocytoma: common occurrence of deoxyribonucleic acid polyploidy and aneuploidy. *J Urol* 1986; 135: 1168-72.
 46. Kovacs G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Advanced Cancer Research* 1993; 62: 89-124.
 47. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 30: 247-62.
 48. Belldegrun A, deKernion JB. Renal tumors. I *Campbell's Urology*. 7.ed. W.B. Saunders Company, 1998; vol 3: 2283-2326.
 49. Suffrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serological syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989; 7: 158-
 50. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* 1978; 150: 468-71.
 51. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Huang JK et al. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 145: 248-50.
 52. Amendola M, Bree R, Pollack H, Francis IR, Glazu GM, Jafri SZ et al. Small renal cell carcinomas: resolving a diagnostic dilemma. *Radiology* 1988; 166: 637-41.
 53. Levine E. Renal cell carcinoma: radiological diagnosis and staging. *Semin Roentgenol* 1987; 22: 248-59.
 54. Bracken RB. Renal carcinoma: clinical aspects and therapy. *Semin Roentgenol* 1987; 22: 241-7.
 55. Pearlman ES, Rosenfield AT, Wexler JS, Glickman MG. CT urography in the evaluation of urinary tract disease. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 620-6.
 56. Einstein D, Hertz B, Weaver R, Obuchowski N, Zeppo R, Singer A. Evaluation of renal masses detected by excretory urography: cost-effectiveness of sonography versus CT. *AJR* 1995; 164: 371-5.
 57. Curry N. Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): Imaging evaluation and management. Review article. *AJR* 1995; 164: 355-62.
 58. Yamashita Y, Takahashi M, Watanabe O, Yoshimatsu S, Ucno S, Ishimaru S et al. Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation. *Radiology* 1992; 184: 493-8.
 59. Kier R, Taylor K, Feyock H, Ramos I. Renal masses: characterization with Doppler US. *Radiology* 1990; 176: 703-7.
 60. Bosniak M. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158: 1-10.
 61. Bosniak M. Difficulties in classifying cystic lesions of the kidney. *Urol Radiol* 1991; 13: 91-3.
 62. Bosniak M. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. *AJR* 1997; 169: 819-21.
 63. Doelle E, Wilson T, Cohan R, Wojno K, Korobkin M. Cystic renal masses: accuracy of the Bosniak Classification System revisited. Association of University Radiologists Annual Meeting, San Diego, Ca, 1995.

64. Aronsen S, Frazier H, Baluck J, Hartman D, Christenson P. Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification. *Urol Radiol* 1991; 13: 83-90.
65. Bosniak M. The small (3.0 cm or less) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis and controversies. *Radiology* 1991; 179: 307-17.
66. Silvermann SG, Lee BY, Seltzer SE, Bloom DA, Corless CL, Adams DF. Small (3 cm or less) renal masses: correlation of spiral CT features and pathologic findings. *AJR* 1994; 163: 597-605.
67. Levine E, Huntrakoon M, Wetzel L. Small renal neoplasms: clinical, pathological, and imaging features. *AJR* 1989; 153: 69-73.
68. Mammadeh MY, Thomas K, Philp T, Singh M. Renal cell carcinoma containing fat mimicking angiomyolipoma: demonstration with CT scan and histopathology. *Eur Radiol* 1998; 8: 228-9.
69. Davidson A, Hayes W, Hartman D, McCarthy W, Davis C. Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT. *Radiology* 1993; 186:693-6.
70. Xipell J. The incidence of benign renal nodules. *J Urol* 1993; 186: 693-6.
71. Birnbaum B, Bosniak M, Megibow A, Lubat E, Gordon R. Observations on the growth of renal neoplasms. *Radiology* 1990; 176: 695-701.
72. Peterson R. *Urologic Pathology*. Philadelphia: Lippincott, 1986: 85-7.
73. Smith S, Bosniak M, Megibow A, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989; 170: 699-703.
74. Licht M, Novick A. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 149: 1-7.
75. Black W, Ling A. Is earlier diagnosis better? The misleading effect of lead time and length biases. *AJR* 1990; 155: 625-30.
76. Eilenberg S, Lee J, Brown J, Mirowitz S, Tartar V. Renal masses: evaluation with gradient-echo Gd-DTPA-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 1990; 176: 333-8.
77. Rofsky NM, Bosniak MA. MR imaging in the evaluation of small (< 3.0 cm) renal masses. *MRI clinics of NA*, volume 5, number 1, 1997.
78. De Fosse S, Yoder I, Papanicolau N, Rosen B, McGovern F. Nonspecific magnetic resonance appearance of renal oncocytomas: Report of 3 cases and review of the literature. *J Urol* 1991; 147: 552-4.
79. McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Rad Clin North Am* 1994; 32: 55-69.
80. Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM. Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography. *Radiology* 1997; 205: 767-71.
81. Amis E, Cronan J, Pfister R. Needle puncture of cystic renal masses: a survey of the Society of Uroradiology. *AJR* 1987; 148: 297-9.
82. Fein AB, Lee JKT, Balfe DM. Diagnosis and staging of renal cell carcinoma; a comparison of MRI and CT. *AJR* 1987; 148: 749-53.
83. Johnson CK, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR* 1987; 148: 59-63.
84. Constantinides C, Recker F, Bruehlmann W, von Schulthess G, Goebel N, Zollikofer C et al. Accuracy of MRI compared to CT and selective angiography in staging renal cell carcinoma. *Urol Int* 1991; 47: 181-5.
85. Amendola MA, King CR, Pollack HM, Geftter W, Kressel HY, Wein AJ. Staging renal carcinoma using MRI at 1,5 T. *Cancer* 1990; 66: 40-4.
86. Hatcher PA, Poulson DT, Anderson EE. Accuracy in staging renal cell carcinoma involving vena cava. *Urology* 1992; 39: 27-30.
87. Cosgrove D, Meire H, Derobury K ed. *Abdominal and General Ultrasound*. Churchill Livingstone. 1993; 374 og 493.

88. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, Kraft R, Sonntag R, Ackermann D et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990; 144: 243-5.
89. Miles KA, London NJM, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Rad* 1991; 13: 37-42.
90. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. The use of magnetic resonance imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Radiology* 1992; 32: 121-5.
91. Fritsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. *Urol Radiol* 1992; 14: 3-7.
92. Mogensen P, Rossing N, Giese J. Glomerular filtration rate measurement and ¹³¹I-Hippuran renography before unilateral nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1972; 6: 228-31.
93. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297-301.
94. 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; 46: 319-20.
95. Shalev M, Cipolla B, Guille F, Staerman F, Lobel B. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 1995; 153: 1415-7.
96. Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol* 2001; 166: 59-62.
97. Hvidt V. Nyretumorer. I: Hald T, Stadil F. Kirurgisk kompendium. København; Arnold Busk, 1996: 1418-33.
98. Hyman MJ, Katz J, Russo P. Impact of regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma. 95th Annual Meeting of the American Association of Urology 2000, Atlanta GA, USA.
99. Licht MR, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 149: 1-7.
100. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152: 39-42.
101. Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1998; 82: 321-4.
102. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended follow-up. *J Urol* 1990; 144: 852-7.
103. Moll V, Becht E, Ziegler M. Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients. *J Urol* 1993; 150: 319-23.
104. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-years followup. *J Urol* 2000; 163: 442-5.
105. Yip SK, Cheng WS, Tan BS, Li MK. Partial nephrectomy for renal tumours: The Singapore General Hospital experience. *JR Coll Surg Edin* 1999; 44: 156-60.
106. Duque JL, Loughlin KR, O'Leary MP, Kumar S, Richie JP. Partial nephrectomy: alternative treatment of selected patients with renal cell cancer. *Urology* 1998; 52: 584-90.
107. Kletscher BA, Lauvetz RW, Segura JW. Nephron-sparing laparoscopic surgery: techniques to control the renal pedicle and manage parenchymal bleeding. *J Endourol* 1995; 9 (1): 23-30.
108. Ono Y, Katoh N, Kinukawat T, Matsuura O, Oshima S. Laparoscopic radical nephrectomy: the Nagoya experience. *J Urol* 1997; 158: 719-23.

109. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, Elbahnasy AM, Heidorn C. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol* 2000; 164: 1153-9.
110. Meraney AM, Gill IS, Savage SJ, Schweizer DK, Kaouk JH, Sung GT et al. Oncologic adequacy of laparoscopic radical nephrectomy. 95th Annual Meeting of the American Association of Urology 2000, Atlanta GA, USA.
111. Ljunberg B, Stenling R, Osterdahl B, Farrelly E, Aberg T, Roos G. Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behaviour and survival. *J Urol* 1995; 154 (5): 1681-4.
112. 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; 145 (1): 20-3.
113. Pagano F, Dal Bianco M, Artibani W, Pappagello G, Prayer Galetti T. Renal cell carcinoma with extension into the inferior vena cava: problems in diagnosis, staging and treatment. *Eur Urol* 1992; 22 (3): 200-3.
114. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27 (4): 291-301.
115. Sanchez de la Muela P, Zudadaire JJ, Robles JE, Rosell D, Aguera L, DeCastro F et al. Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors. *Eur Urol* 1991; 19 (4): 284-90.
116. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468-74.
117. Van Poppel H, 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; 158: 45-9.
118. Cherrie RJ, Goldman DG, Lindner A, deKernion JB. Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma. *J Urol* 1982; 128: 910-2.
119. Almgard LE, Fernstrom I, Haverling M, Ljungqvist A. Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol* 1973; 45: 474-9.
120. Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Intervent Rad* 1993; 4: 727-31.
121. Craven WM, Redmond PL, Kumpe DA, Durham JD, Wetterlaufer JN. Planned delayed nephrectomy after ethanol embolization for renal carcinoma. *J Urol* 1991; 146: 704-8.
122. Lanigan D, Juriaans E, Hammonds JC, Wells IP, Choa RG. The current status of embolization in renal cell carcinoma – a survey of local and national practice. *Clin Rad* 1992; 46: 176-8.
123. Hom D, Eiley D, Lumerman JH, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. *J Urol* 1999; 161: 24-7.
124. McCaffrey JA, Motzer RJ. What is the role of nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma? *Semin Oncol* 1996; 23: 19-20.
125. Belldgrun A, Schwarts O, Figlin R. Expanding the indication for surgery and adjuvant interleukin-2 based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 6 2000; Suppl 1: 88-92.
126. 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; 152: 1399-1403.
127. Benneth RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995; 154: 32-4.

128. 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; 158: 1675-8.
129. Sella A, Swanson DA, Ro JY, Putnam JB Jr, Amato RJ, Markowitz AB et al. Surgery following response to interferon-alpha based therapy for residual renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 149: 19-22.
130. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
131. Motzer RJ, Russo P, Nanus DM, Berg WJ. Renal cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 1997; 21: 189-223.
132. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavolvich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resections of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261-6.
133. Progrebniak HW, Haas G, Linehan WM, Rosenberg SA, Pass HI. Renal cell carcinoma: Resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 33-8.
134. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single-dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47: 223-40.
135. Harris DT. Hormonal therapy and chemotherapy of RCC. *Semin Oncol* 1983; 10: 422-30.
136. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 177-86.
137. Minasian L, Motzer R, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1368-75.
138. Fosså SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 187-93.
139. Fosså SD, Martinelli G, Otto U, Schneider G, Wander H, Oberling F et al. Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multi-center phase III study. *Ann Oncol* 1992; 3: 301-5.
140. Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, Rinehart JJ, Laszlo J, Dexus FH et al. Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-N1: High response rate in patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1991; 9: 832-7.
141. Von der Maase H, Geertsens PF, Thatcher N, Jasmin C, Mercatello A, Fossa SD et al. Recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma – a European multicentre phase II study. *Eur Cancer* 1991; 27: 1583-9.
142. Geertsens PF, Hermann GG, von der Maase H, Steven K. Treatment of metastatic renal cell carcinoma by continuous intravenous infusion of recombinant interleukin-2: A single center phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 753-9.
143. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198-1220.
144. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: Long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 70-2.
145. Margolin KA. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 194-203.
146. Bukowsky RM. Cytokine combinations: Therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 204-12.
147. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 338: 1272-9.

148. Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, Wersall P, Helsing M, Zimmerman R et al. Survival in renal cell carcinoma – a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, alfa-interferon (leukocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 1998; 77: 1311-7.
149. Atzpodiën J, Kirchner H, Hänninen EL, Deckert M, Fenner M, Poliwoda H. Interleukin-2 in combination with interferon-alfa and 5-fluorouracil for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 56-8.
150. Hoffman DMJ, Gitlitz BJ, Beldegrun A, Figlin RA. Adoptive cellular therapy. *Semin Oncol* 2000; 27: 221-33.
151. Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zöller G, Zobywalski A, Brossart P et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nature Medicine* 2000; 6: 332-6.
152. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogenic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.
153. Slavin S. Cancer immunotherapy with alloreactive lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343: 802-3.
154. Ljungberg B, Alamdari FI, Holmberg G, Granfors T, Duchek M. Radical nephrectomy is still preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1998; 33: 79-85.
155. Zincke H, Lau W, Blute M. Stage T1 renal cell carcinoma: significance of tumor size as independent predictor of outcome after radical nephrectomy. 95th Annual Meeting of the American Association of Urology 2000, Atlanta GA, USA.
156. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. *J Urol* 2001; 166: 453-6.
157. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer (UICC). 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997: 180-2.
158. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpande A et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162: 1277-81.
159. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995; 154: 28-31.
160. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 159 (4): 1163-7.
161. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999; 84 (4): 405-11.