DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Renalcellecarcinomer

Onkologisk behandling

Dansk Renalcancer Gruppe (DaRenCa)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 5.0

Fagligt godkendt
28.06.2026 (Dansk Renalcancer Gruppe | DaRenCa)

Administrativt godkendt
07.09.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
28.01.2027

Indeksering
DaRenCa, Renalcellecarcinom, Onkolgisk behandling

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 5

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 6

Adjuverende Pembrolizumab 6
Risikovurdering 6
Trombosebehandling ved tumortromber i større vener 6
Observation af mRCC patienter 6
Indgang i kliniske studier 6
Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i god IMDC prognosegruppe og clear cell histologi 6
Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i IMDC intermediær eller dårlig prognosegruppe og clear cell histologi 7
Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunterapi (IO+IO) eller TKI+IO eller i senere linjer hos mRCC patienter med clear cell histologi 7
Anbefalet behandling efter svigt af TKI hos mRCC patienter med clear cell histologi 7
Anbefalet systemisk behandling til patienter med mRCC og non clear cell histologi 8
Cytoreduktiv nefrektomi ved primært metastaserende nyrekræft 8
Medicinsk behandling af knoglemetastaser 9

3. Introduktion 10

Formål 13
Patientgruppe 13
Målgruppe for brug af retningslinjen 13

4. Evidensgrundlag 14

Adjuverende Pembrolizumab 14
Risikovurdering 15
Trombosebehandling ved tumortromber i større vener 16
Observation af mRCC patienter 18
Indgang i kliniske studier 19
Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i god IMDC prognosegruppe og clear cell histologi 20
Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i IMDC intermediær eller dårlig prognosegruppe og clear cell histologi 24
Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunterapi (IO+IO) eller TKI+IO eller i senere linjer hos mRCC patienter med clear cell histologi 26
Anbefalet behandling efter svigt af TKI hos mRCC patienter med clear cell histologi 30
Anbefalet systemisk behandling til patienter med mRCC og non clear cell histologi 31
Cytoreduktiv nefrektomi ved primært metastaserende nyrekræft 34
Lokalbehandling til patienter af mRCC med solitære eller få metastaser eller ved oligoprogression 36
Medicinsk behandling af knoglemetastaser 38

5. Referencer 40

6. Metode 47

Litteratursøgning 47
Litteraturgennemgang 47

Formulering af anbefalinger 47
Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 47
Interessentinvolvering 47
Høring 47
Godkendelse 47
Behov for yderligere forskning 48
Forfattere og habilitet 48
Plan for opdatering 48
Version af retningslinjeskabelon 48

7. Monitorering 49

8. Bilag 50

9. Om denne kliniske retningslinje 57

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer. Alle ændringer anføres kort i tabellen nedenfor.

Tabel 1 - Nyt siden version 4.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
	Titel	
2. Anbefalinger		Nye anbefalinger Nr. 3: Patienter med metastatisk sygdom og tumortromber i større vener skal behandles med antikoagulationsbehandling i terapeutiske doser (C) Nr. 27: Nivolumab i kombination med ipilimumab kan anvendes som førstelinjebehandling (A) Ændrede anbefalinger 1. Nr. 36: Ved synkron metastatisk sygdom og lav metastatisk tumorbyrde kan CN tilbydes til patienter, der ikke indgår i kliniske forsøg, er teknisk operable og maximalt har 3 IMDC risikofaktorer (B)
5. Referencer		Der er tilføjet 42 nye referencer.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Adjuverende Pembrolizumab

1. Adjuverende pembrolizumab i 1 år, anbefales til patienter efter radikal fjernelse af en nyretumor med clearcelle komponent med høj risiko for recidiv (A)

- pT2 med ISUP grad 4 eller sarkomatoid uddifferentiering
- pT3 + pT4, alle ISUP grader,
- N1 (alle T-stadier)
- M1 (som er operativ fjernet indenfor 1 år efter nefrektomi) (alle T-stadier).

Risikovurdering

2. Patienter med mRCC skal risikovurderes i henhold til International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognosegruppe (B)

Trombosebehandling ved tumortromber i større vener

3. Patienter med metastatisk RCC og tumortromber i større vener skal behandles med antikoagulationsbehandling i terapeutiske doser (C)

Observation af mRCC patienter

4. Asymptomatiske patienter med lille metastatisk byrde kan tilbydes observation forud for systemisk behandling (B)

Indgang i kliniske studier

5. Alle mRCC patienter anbefales at indgå i kliniske studier, når det er muligt, uanset IMDC prognosegruppe og histologisk subtype (D)

Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i god IMDC prognosegruppe og clear cell histologi

6. Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●●

7. Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●●

8. Cabozantinib i kombination med Nivolumab (A) ●●

9. Sunitinib Pazopanib eller Tivozanib til patienter, der ikke er egnet til immunterapi (A

●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i IMDC intermediær eller dårlig prognosegruppe og clear cell histologi

10. Ipilimumab i kombination med nivolumab (A)
11. Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●
12. Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●●
13. Cabozantinib i kombination med Nivolumab (A) ●●
14. Sunitinib eller Pazopanib til patienter, der ikke er egnet til immunterapi (A)

● *Pembrolizumab i kombination med Axitinib er nu sidestillet med Ipilimumab i kombination med nivolumab og skal anvendes til 95% af patienterne.*

●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunterapi (IO+IO) eller TKI+IO eller i senere linjer hos mRCC patienter med clear cell histologi

15. Cabozantinib (A)
16. Axitinib (A)
17. Lenvatinib i kombination med Everolimus (A) ●●
18. Pazopanib (A)
19. Sunitinib (A)
20. Belzutifan (A) ●●
21. Everolimus anbefales som efterfølgende behandling, hvor anden behandling ikke er en mulighed (A)

●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Anbefalet behandling efter svigt af TKI hos mRCC patienter med clear cell histologi

22. Nivolumab (A)
23. Nivolumab i kombination med ipilimumab til udvalgte patienter (B)
24. Axitinib i kombination med Pembrolizumab,til udvalgte patienter (B)
25. Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab eller Cabozantinib i kombination med Nivolumab til udvalgte patienter (B) ●●

26. Lenvatinib i kombination med Everolimus (A) ●●

27. En angionesehæmmer ikke tidligere anvendt, se under 'Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunterapi (IO+IO) eller TKI+IO hos mRCC patienter med clear cell histologi (C)

    ●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Anbefalet systemisk behandling til patienter med mRCC og non clear cell histologi

Patienter med papillært mRCC

28. Nivolumab i kombination med ipilimumab kan anvendes som førstelinjebehandling (A)

29. Cabozantinib (B) ●●

30. Efter svigt af førstelinjebehandling, kan anbefalinger til clear cell histologi anvendes, hvis patienten fortsat er i god almen tilstand (D)

    ●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Patienter med andre non clear-undertyper

31. Nivolumab i kombination med ipilimumab kan anvendes som førstelinjebehandling (A)

32. Sunitinib, pazopanib samt everolimus kan anvendes som førstelinjebehandling (A)

33. Cisplatin-baseret kemoterapi kan anvendes som førstelinjebehandling til patienter med metastatisk samlerørscarcinom (C)

34. Efter svigt af førstelinjebehandling kan anbefalinger til clear cell histologi anvendes, hvis patienten fortsat er i god almen tilstand (D)

Cytoreduktiv nefrektomi ved primært metastaserende nyrekræft

35. Beslutning om cytoreduktiv nefrektomi (debulking) (CN) bør tages på MDT konference (D)

36. Patienter, der er egnede til CN, bør om muligt indgå i kliniske forsøg (D)

37. Ved synkron metastatisk sygdom og lav metastatisk tumorbyrde kan CN tilbydes til patienter, der ikke indgår i kliniske forsøg, er teknisk operable og maximalt har 3 IMDC risikofaktorer (B)

38. Kirurgisk fjernelse af resttumor efter respons på onkologisk behandling bør diskuteres på en MDT konference (C)

Lokalbehandling til patienter af mRCC med solitære eller få metastaser eller ved oligoprogression

39. Kurativt intenderet strålebehandling, eventuelt stereotaktisk anbefales til inoperable solitære perifere metastaser (B)

40. Stereotaktisk strålebehandling af cerebrale metastaser tilbydes patienter i god almen tilstand og med maksimalt 5 metastaser, der maksimalt er 3 cm i diameter (B)

41. Konsoliderende strålebehandling efter operation for hjernemetastase(r) kan overvejes (C)

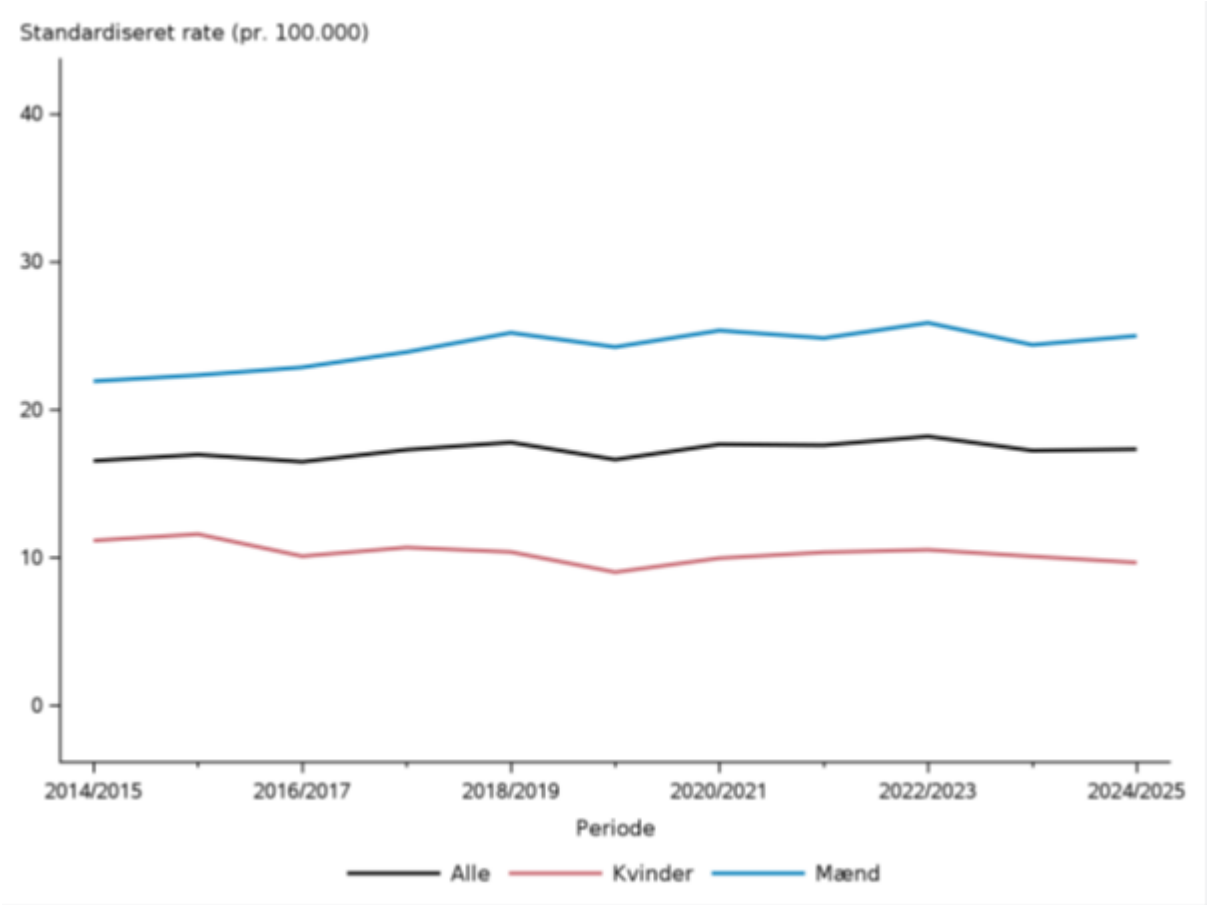
42. Patienter med symptomgivende metastaser kan vurderes med henblik på palliativ strålebehandling (B)

Medicinsk behandling af knoglemetastaser

43. Zoledronesyre eller RANK-L hæmmer kan tilbydes patienter med mRCC og udbredte knoglemetastaser (A)

3. Introduktion

Epidemiologi
DaRenCa databasen omfatter fra dens start i august 2010 omkring 14.000 nye tilfælde af nyrecancer i Danmark. I den aktuelle opgørelsesperiode fra 1. august 2024 til og med 31. juli 2025 var der 1068 nydiagnosticerede patienter. Det er udelukkende patienter, som har en histologi- eller cytologiverifiveret nyrecancerdiagnose i Landsregister for patologi (LRP). I de to foregående opgørelsesperoder var der hhv 1046 og 1092 nydiagnosticerede patienter. Nedenstående figur viser udviklingen i den aldersstandardiserede incidensrate for nyrecancer hos kvinder og mænd hen over en 10-års periode. Den samlede incidensrate for nyrecancer har været relativt stabil over årene og er aktuelt på 17,3 tilfælde per 100.000 personår.



Figur 1 - Aldersstandardiseret rate for henholdsvis kvinder og mænd samt total alders- og kønsstandardiseret rate. Rater for kvinder og mænd er aldersstandardiseret. Den samlede rate er desuden kønsstandardiseret, med vægtning kvinder: mænd 1:1. Standardpopulation: DK 2025. Kilde: Danmarks statistik, tabel FOLK1A, 1.kvartal.

Den observerede 1-års overlevelse for nydiagnosticerede patienter var i seneste opgørelse 90 % og den observerede 5-års overlevelse var 71 % (samlet for begge køn).

Ætiologi

Ætiologien til RCC er ikke endeligt afklaret, men rygning, hypertension, fedme og metabolisk syndrom bliver regnet for at være etablerede risikofaktorer (1-7). Det skønnes at rygning kan forklare 20% til 30% af RCC hos mænd og mellem 10% og 20% hos kvinder (4). Ligeledes skønnes overvægt at kunne forklare 40% af RCC-tilfældene i USA og 30% af tilfældene i Europa (8). Visse arbejdsmiljømæssige forhold og fysisk inaktivitet kan også være forbundet med RCC (7, 9). Yderligere ses der en øget forekomst hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (10). Den mest effektive profylakse er tobaksophør og at reducere overvægt (11-16).

I ældre litteratur anføres det, at har man en førstegradsslægtning med RCC, er risikoen for selv at få RCC 2-3 gange øget (17). I et nyere studie fandt man, at ca. 5-8 % af patienterne med RCC havde en disponerende genvariant (18). Der findes i dag flere arvelige RCC-syndromer associeret med specifikke germline mutationer, RCC histologi og komorbiditeter. De morfologiske karakteristika og tumor genetiske mekanismer beskrives ved de arvelige typer af RCC i en oversigtsartikel og et nyligt review (19).

Screening

På trods af en stigende interesse fra både patienter og klinikere i RCC-screeningsprogrammer, er der en relativ mangel på undersøgelser, der rapporterer effektiviteten, omkostningseffektiviteten og den optimale modalitet for RCC-screening (20, 21). Henvisning til genetisk udredning bør overvejes ved bilateral eller multifokal RCC, tidlig debut < 45 år og to eller flere slægtninge med RCC.

Kliniske symptomer

Nyrecancer opdages i stigende grad tilfældigt i forbindelse med anden billeddiagnostisk udredning, da sygdommen oftest er asymptomatisk i de tidlige stadier (22). Hæmaturi ses i cirka 30% af tilfældene og er det hyppigste symptom efterfulgt at flankesmerter. Den tidligere beskrevne klassiske triade, bestående af hæmaturi, palpabel udfyldning og flankesmerter, er i dag sjælden (< 0,6%) og er ofte forbundet med fremskreden sygdom (23). Andelen af tilfældigt opdagede tumores er ikke overraskende omvendt proportional med stadiet. Således var 87% af pt med tumor under 4 cm tilfældigt opdagede, mens det kun var tilfældet hos 36% af dem i stadium III eller IV (20, 23). De senere stadier er karakteriseret ved uspecifikke symptomer så som træthed, vægttab, påvirket almen tilstand, samt symptomer udløst af metastaser (oftest knogle-, hjerne- og/eller lungemetastaser) (22, 24, 25). På grund af nyrens endokrine funktion, kan der ved nyrecancer ses en række af paraneoplastiske symptomer. Symptomerne inkluderer blandt andet hypertension, hypercalcæmi, polycytæmi, anæmi, forhøjet CRP/SR, abnorm leverfunktion og neuro- eller myopati (26) og er oftest reversible efter nefrektomi (24, 26-28).

Metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet (synkrone metastaser) er til stede hos ca. 15% af patienterne. Efter intenderet kurativ behandling udvikler 30-50% af patienterne metastaser (metakrone metastaser) efterfølgende (24). Med faldende hyppighed ses metastaser i lunger, knogler, lymfeknuder, lever, binyrer, centralnervesystemet, retroperitoneum, pleura, kontralaterale nyre og mediastinum (26).

Patogenese og mulige behandlings targets

De seneste års fremskridt inden for molekylærbiologien har medført en betydelig øget viden om de biologiske forhold, der leder til udvikling, vækst og metastasering af nyrekræft; dette har medført udvikling af nye lægemidler (29, 30). Mutation i tumorsupressorgenet von Hippel Lindau (VHL) på kromosom 3 (3p25) ses hos størstedelen af patienterne og medfører udvikling af clear cell RCC. Genetiske ændringer i andre tumorsupressorgener på den korte arm af kromosom 3 (fx PBRM-1, BAP-1 og SETD2) har også betydning, med forværring af prognosen til følge. Ved inaktivering af VHL

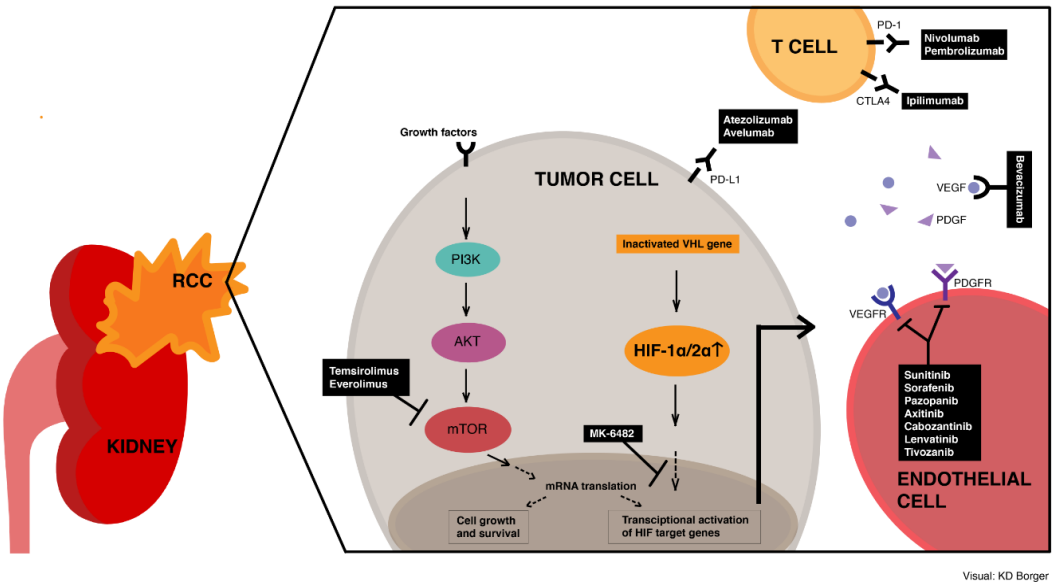
opstår en pseudo-hypoksisk tilstand i cellen, idet proteinkomplekset pVHL ikke dannes og/eller ikke kan nedbryde hypoxia-inducible faktorerne (HIF-1α, HIF-2α og HIF-3α). Dette medfører HIF akkumulation i cellen og dermed ukontrolleret øget transkription af adskillige gener, der har betydning for:

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

Onkologisk behandling af metastatisk RCC

Den onkologiske behandling af metastaserende renalcellecarcinom (mRCC) har gennemgået store forbedringer. Før 1989 fandtes ingen godkendte medicinske behandlinger til mRCC samtidig med at sygdommen er resistent overfor konventionel kemoterapi (31). I 1989 blev behandling med cytokin-immunterapi (interleukin-2) godkendt i Danmark. Denne behandling alene eller i kombination med kirurgi af restsygdom gav potentiel helbredelse hos cirka 6% af patienterne; men behandlingen var toksisk og kunne kun tåles af patienter i god almentilstand og uden betydende co-morbiditet (31). Efter introduktionen af checkpoint immunterapi anvendes interleukin-2 ikke længere i Danmark.

I 2006 blev angionesehæmmere (TKI) introduceret til behandling af mRCC og i dag findes flere forskellige angionesehæmmere, som hæmmer VEGF-receptorerne med større eller mindre affinitet samt en eller flere andre vækstreceptorer.. Siden 2016 er immun-checkpoint-hæmmer-behandling blevet godkendt til behandling af mRCC, først nivolumab som monoterapi, og fra 2019 kombinationsimmunterapi, nivolumab i kombination med ipilimumab. Efterfølgende er der publiceret flere fase 3-studier i store internationale tidsskrifter inkl i New England Journal of Medicine, som alle har vist, at behandling med en kombination af angiogenesehæmmer og PD-1/PD-L1 inhibition forbedrer respons og overlevelse i forhold til TKI alene.



Figur 2 - Figuren illustrerer onkologiske lægemidler til behandling af mRCC og deres targets.

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Retningslinjen vil alene gennemgå lægemidler, der aktuelt er de mest potente, og hvor evidensen hovedsageligt er baseret på randomiserede studier. Lægemidler, der ikke længere anvendes i Danmark, vil ikke blive gennemgået. For gennemgang af lokalbehandling af metastaser i form af metastasekirurgi, henvises der til retningslinjen ”Kirurgisk behandling af RCC”. For grundig gennemgang af litteraturen henvises til internationale retningslinjer fra European Association of Urology (EAU) (32), European Society for Medical Oncology (ESMO) (33) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (34).

Patientgruppe

Denne retningslinje henvender sig til alle patientgrupper med mRCC – både behandlingsnaïve patienter, nefrektomerede patienter med progression/recidiv samt patienter, hvor en eller flere behandlingslinjer har fejlet. Der foreligger retningslinjer for alle prognosegrupper iht. International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium (IMDC) samt alle histologiske subtyper.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Denne retningslinje henvender sig primært til onkologisk behandlende personale.

4. Evidensgrundlag

Adjuverende Pembrolizumab

1. Adjuverende pembrolizumab i 1 år, anbefales til patienter efter radikal fjernelse af en nyretumor med clearcelle komponent med høj risiko for recidiv (A)

Ad anbefaling 1

Litteratur og evidensgennemgang

Keynote-564 er en dobbelt-blindet 1:1 randomiseret fase 3 forsøg af 1-års adjuverende Pembrolizumab versus 1-års placebo til patienter opereret for nyrekræft med clearcelle komponent og med høj risiko for recidiv. Der indgik i alt 994 patienter, hvor 496 patienter blev randomiseret til Pembrolizumab og498 patienter blev randomiseret til placebo. Højrisikopatienter defineredes som radikalt opererede patienter med enten pT2 grad 4 eller sarkomatoid vækst, pT3-pT4 uanset grad, pN+ (regionale lymfeknude metastaser) eller M1-sygdom.

De første publikationer viste en forbedring af disease free survival (DFS) for patienter behandlet med Pembrolizumab (35, 36) [1b]. Den seneste publikation med en median follow-up på 57 måneder viste en øget overlevelse (overall survival, OS) med en hazard ratio på 0.62 (0.44 - 0.87; P = 0.005). OS efter 48 måneder var 91% for Pembrolizumab mod 86% for placebo (37) [1b]. Pembrolizumab medførte flere bivirkninger, 20,7% mod 11,5% for placebo, samt flere grad 3-4 bivirkninger 18,6% mod 1,2%.

Keynote-564 er det eneste adjuverende randomiserede fase 3 forsøg der har vist en overlevelsesgevinst. Der findes tre andre randomiserede forsøg, hvor man har undersøgt immunterapi som adjuverende behandling til patienter opereret for højririsko nyrekræft(Nivolumab (PROSPER) (38) [1b], Atezolizumab (IMmotion010) (39) [1b] og Ipilimumab plus Nivolumab (CheckMate 914) (40) [1b]), hvor man ikke fandt forskel i DFS eller OS sammenlignet med placebo eller observation.

Adjuverende behandling med TKI eller mTOR-inhibitor har ligeledes ikke kunnet påvise forbedring af OS, og anbefales ikke (41-46) [1b].

Adjuverende immunterapi med Pembrolizumab anbefales til patienter opereret for nyrekræft med clearcelle komponent og enten

- pT2 med ISUP grad 4 eller sarkomatoid uddifferentiering
- pT3 + pT4, alle ISUP grader,
- N1 (alle T-stadier)
- M1 (som er operativ fjernet indenfor 1 år efter nefrektomi) (alle T-stadier).

Patientværdier og –præferencer

Det anbefales, at diskutere muligheden for adjuverende Pembrolizumab grundigt med hver enkelt patient, og veje overlevelsesgevinsten op mod bivirkninger, livskvalitet og muligheden for at udskyde behandling til eventuelt senere recidiv konstateres. Det anbefales, at der anvendes fælles beslutningstagning i samtalen.

Rationale

Adjuverende pembrolizumab kan forsinke og nedsætte risikoen for recidiv af nyrekræft. Den absolutte risikoreduktion er 10 % og den relative risikoreduktion er 29%. De patienter der modtog adjuverende pembrolizumab levede ligeledes længere i forhold til dem der modtog placebo. Den absolutte risikoreduktion er 7% og den relative risikoreduktion er 34%. Omkring 50% af de patienter der er opereret for nyrekræft, er helbredt ved operation alene dvs de ikke vil have gavn af adjuverende penbrolizumab og omkring 40% vil få recidiv trods adjuverende pembrolizumab. Det er desværre ikke muligt at vide hvem der vil få gavn af behandlingen og hvem der ikke vil.

De fleste patienter får ingen eller milde bivirkninger til pembrolizumab. Dog vil omkring 20% af patienterne opleve alvorlige og måske permanente bivirkninger, hvilket patienterne skal orienteres om. Det er vigtigt at inddrage patientens ønsker/præferencer samt vurdering af patientens samlede helbred og komorbiditet i samtalen om tilbuddet af adjuverende pembrolizumab. Det anbefales at anvende fælles beslutningstagning i samtalen om adjuverende pembrolizumab.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Risikovurdering

2. Patienter med mRCC skal risikovurderes i henhold til International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognosegruppe (B)

Ad anbefaling 2

Litteratur og evidensgennemgang

Risikovurdering af mRCC patienter på baggrund af prognostiske risikofaktorer er i overensstemmelse med retningslinjer fra NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (32-34). Anbefalingen bygger hovedsageligt på kohorte studier.

I et retrospektivt kohortestudie fra 1999 blev 670 patienter med mRCC, inkluderet i kliniske forsøg med interferon (INF) eller kemoterapi gennemgået af Robert Motzer med henblik på at identificere prognostiske faktorer (47) [2b]. Da kemoterapi ikke har virkning ved nyrecancer, og interferon kun har helt beskeden effekt, repræsenterer dette patientmateriale en historisk referencekohorte, der afspejler naturhistorien for mRCC. Følgende 5 risikofaktorer for kort overlevelse blev identificeret: 1) Karnofsky performance status på ≤ 80%, 2) Fravær af nefrektomi, 3) Hæmoglobin < nedre grænse i normalområdet, 4) forhøjet korrigeret calcium på > 10 mmol/dl (forhøjet ioniseret calcium) og 5) forhøjet laktat dehydrogenase (LDH) > 1,5 gang den øvre grænse i normalområdet. De fem prognostiske risikofaktorer faktorer blev brugt til at stratificere patienterne i tre prognostiske grupper med henholdsvis 0 risikofaktorer (favorabel), 1-2 risikofaktorer (intermediær) og 3-5 risikofaktorer (dårlig prognosegruppe). Medianoverlevelsen for hele gruppen var 10 måneder. Ingen patienter kategoriseret i dårlig prognosegruppe var i live efter 3 år, og 31% i god prognosegruppe var i live efter 3 år. Denne model er kendt som Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) modellen. Efterfølgende blev modellen modificeret med indsættelsen af faktoren ”tid fra diagnosetidspunkt til start onkologisk behandling < 1år” til erstatning af faktoren ”fravær af nefrektomi” (48) [2b].

Daniel Heng validerede 4 af de prognostiske faktorer fra MSKCC modellen i et kohortestudie med i alt 645 mRCC patienter inkluderet i kliniske forsøg med targeteret behandling (sunitinib, sorafenib eller bevacizumab i kombination med INF) i perioden 2004 til 2008 med henblik på at tilpasse modellen til patienter der modtager targeteret behandling (49) [2b]. Forhøjede neutrofile og trombocytter var ligeledes uafhængige risikofaktorer, og disse indgik også i modellen (se bilag 2). De 6 prognostiske risikofaktorer faktorer blev brugt til at stratificere patienterne i tre prognostiske grupper med henholdsvis 0 risikofaktorer (favorabel), 1-2 risikofaktorer (intermediær) og 3-6 risikofaktorer (dårlig prognosegruppe). Medianoverlevelsen for hele gruppen var 22 måneder; 2-års overlevelsen for favorabel, intermediær og dårlig prognosegruppe var henholdsvis 75%, 53% og 7%. Denne model er nu kendt som IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) modellen. Modellen er valideret i førstelinjebehandling er det mest præcise prognoseredskab sammenlignet med andre prognostiske modeller (50) [2b] og har ligeledes vist sig brugbar til prognosticering af patienter i senere linjebehandlinger og non clear cell histologi (51) [2b].

Patientværdier og –præferencer

Ikke relevant.

Rationale

IMDC modellen har vist sig at være bedst til at kunne forudsige patientens prognose, hvorfor DaRenCa anbefaler denne model anvendt i Danmark.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 2 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

For gennemgang af IMDC-modellen henvises til bilag 2.

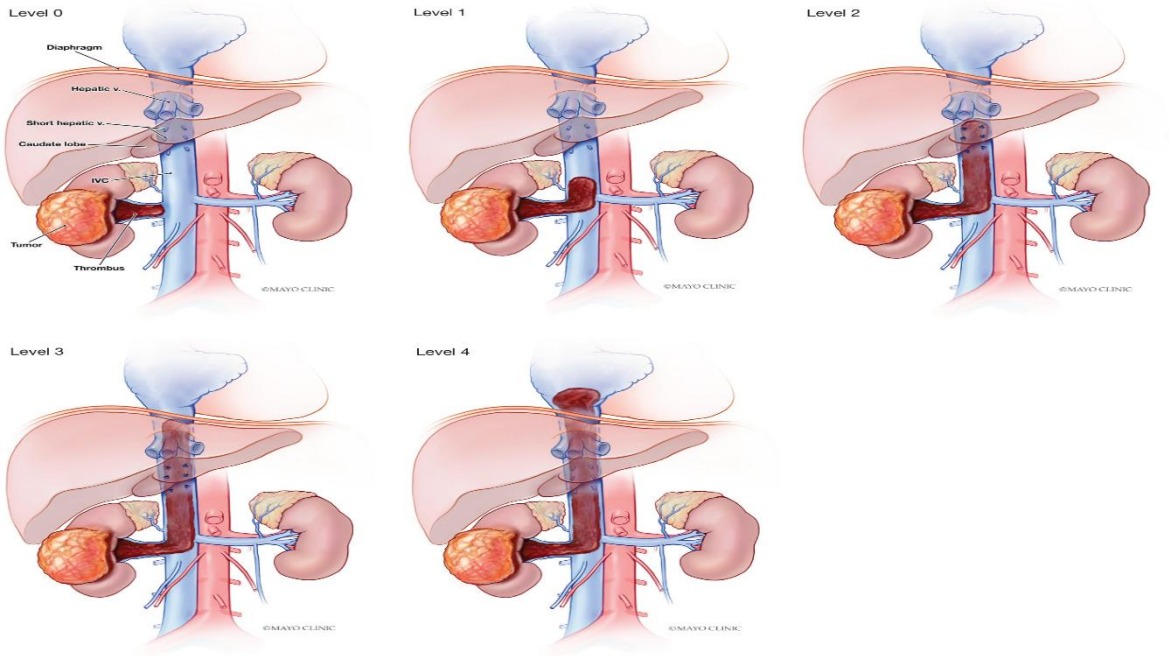
Trombosebehandling ved tumortromber i større vener

3. Patienter med metastatisk RCC og tumortromber i større vener skal behandles med antikoagulationsbehandling i terapeutiske doser (C)

Ad anbefaling 3

Litteratur og evidensgennemgang

En tumortrombe (TT) er enhver spredning af en tumor ind i karsystemet. Ved RCC kan en tumortrombe strække sig fra nyrevenen, ind i v. cava inferior og helt til højre atrium. Det mest anvendte klassifikationssystem af TT i RCC er udviklet af Mayo Clinic, som inddeler TT fra level 0 til 4, se figur herunder (52) [2b].



Figur 3. Udbredning af tumortrombe, Level 0-4.

Forekomsten af TT hos patienter med RCC ligger mellem 4-10% af alle tilfælde (53) [4], mens prævalensen hos patienter med mRCC er markant højere - mellem 28-56% (54) [4]. TT ændrer ikke kun tumorstadiet, men er ofte associeret med dårligere prognose og øget morbiditet. Tilstedeværelsen af TT er en risikofaktor for udvikling af en egentlig (’bland’) trombe, som er mindre stabil og mere tilbøjelig til at embolisere. TT er således associeret med øget risiko for venøs tromboemboli (VTE) (55-57) [2b, 1b, 1a].

Standardbehandlingen for RCC med TT og uden disseminering, er radikal nefrektomi og trombektomi (se den kirurgiske guideline og EAU guideline (58).

Der er ingen entydige internationale retningslinjer for behandling af TT hos patienter med mRCC pga manglende evidens. Det gælder både i forhold til cytoreduktiv nefrektomi (CN) + trombektomi (før eller under systemisk onkologisk behandling) samt AK-behandling.

Retrospektive opgørelser omkring AK-behandling og TT har vist, at AK-behandling kan nedsætte risikoen for VTE, men det kan samtidig øge risikoen for større blødninger (57). Trods den manglende evidens, er det vores og internationale eksperters anbefaling, at tilbyde patienter med mRCC og TT AK-behandling i terapeutisk dosis iht Dansk Selskab for trombose og hæmostase (59).

Der foreligger flere små retrospektive opgørelser, hvor der ses en overlevelsesgevinst hos patienter med mRCC + TT, som tilbydes præoperativ systemisk onkologisk behandling forud for CN + trombektomi (mOS 24 måneder vs. 5,7 måneder) (54) [4]. Den observerede overlevelsesgevinst skyldes formentlig selektionsbias, da de patienter som progredierede under systemisk onkologisk behandling, formentlig aldrig blev tilbudt operation, Flere prospektive studier er på vej, hvor der undersøges om neoadjuverende onkologisk behandling med IO+TKI kan reducere størrelsen af TT og forbedre OS både hos patienter med metastatisk sygdom og lokalavanceret sygdom (NCT05969496 and NCT05319015) (60, 61).

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 3 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Observation af mRCC patienter

4. Asymptomatiske patienter med lille metastatisk byrde kan tilbydes observation forud for systemisk behandling (B)

Ad anbefaling 4

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er i overensstemmelse med NCCN og ESMO, hvorfor der henvises hertil for grundig litteraturgennemgang (33, 34). Anbefalingen bygger hovedsageligt på et prospektivt fase II studie (62) [2b].

Et prospektivt multicenter fase II studie inkluderede 48 mRCC patienter med alle histologiske subtyper i perioden 2008-2013 (62) [2b]. Alle patienter var onkologisk behandlingsnaïve og asymptomatiske, mens enkelte havde fået strålebehandling af en cerebral metastase, kirurgisk fjernet en metastase eller var blevet nefrektomeret. 75% var IMDC intermediær prognosegruppe. Patienterne blev fulgt med CT-scanninger af thorax, abdomen og pelvis, samt blodprøver hver 3. måned. Efter 12 måneders observation blev der suppleret med CT-scanning af cerebrum samt knoglescintigrafi og derefter kun ved klinisk indikation. Tumorbyrden blev evalueret efter Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), og opfølgningsperioden varede indtil patienten overgik til aktiv behandling. Den mediane opfølgningsperiode var 38,1 måneder, og median observationsperiode fra inklusion til start på systemisk behandling var 14,9 måneder (95% konfidensinterval (CI); 10,6 – 25,0). I alt blev der observeret RECIST defineret progression hos 43 (90%) af de 48 patienter, hvoraf 37 opstartede systemisk behandling; 53% med det samme, mens 47% forsatte med observation i gennemsnitlig 15,8 måneder, før de påbegyndte behandlingen. Heraf havde 32 (74%) patienter progression af eksisterende metastaser, mens 8 (19%) patienter havde nytilkomne metastaser, og de resterende 3 (7%) patienter havde en kombination af ovenstående. Ingen patienter havde symptomatisk progression. I observationsperioden var den mediane tilvækst i tumorbyrden 1,3 cm (95% CI 0,6 – 1,8), den relative ændring var 31% (14 – 50) og den mediane vækstrate 0,09 cm pr. måned (0,04 – 0,17). En multivariat analyse viste, at jo flere IMDC risikofaktorer patienterne havde, jo kortere tid var patienten i observation (p=0,040). Et højt antal metastaser var ligeledes associeret med kortere observationstid (p=0,041).

Patientværdier og –præferencer

Patientgruppen, der kan indgå i observation før systemisk behandling, har lav tumorbyrde og er asymptomatiske. Observation kan være at foretrække frem for umiddelbar systemisk behandling, da tidspunkt for behandlingsstart ikke har betydning for den samlede overlevelse. Der kan udformes en behandlingsplan sammen med den enkelte patient, hvor fordele og ulemper gennemgås, og hvor der tages højde for patientens præferencer. Der informeres ligeledes om, at patienten følges tæt og når som helst kan ændre mening og modtage systemisk behandling.

Rationale

Enkelte patienter med mRCC har kun en begrænset tumor- og metastasebyrde og er asymptomatiske. Hos disse patienter kan en observationsperiode overvejes inden eventuel systemisk behandling, da sygdommen kan være stabil, eller progression sker langsomt. Med udgangspunkt i det gennemgåede studie vil en observationsperiode for disse patienter ikke påvirke deres cancerspecifikke forløb eller senere behandlingsrespons, hvorfor observation kan anbefales med henblik på at udskyde behandlingsstart og dertilhørende bivirkninger.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 4 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Patienterne skal kontrolleres løbende, typisk hver 3. måned, med blodprøver, CT-scanning og klinisk kontrol. Ved signifikant progression og/eller tilkomst af nye metastaser, afvigende blodprøver og/eller tilkomst af symptomer (tiltagende træthed, vægttab, dyspnø og/eller smerter) bør behandling opstartes.

Indgang i kliniske studier

5. Alle mRCC patienter anbefales at indgå i kliniske studier, når det er muligt, uanset IMDC prognosegruppe og histologiske subtype (D)

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Ikke relevant.

Patientværdier og –præferencer

Muligheden for at indgå i et klinisk studie vil blive gennemgået grundigt med den enkelte patient. Det er den kliniske erfaring, at mange patienter er motiverede for protokoldeltagelse både for selv at opnå en mulig gevinst, men også for at hjælpe fremtidige patienter. Der vil blive lagt en behandlingsplan sammen med den enkelte patient, hvor fordele og ulemper gennemgås, og der tages højde for patientens præferencer.

Rationale

Prognosen for patienter med mRCC er generelt dårlig, idet der på nuværende tidspunkt ikke findes sikre kurative behandlingsmuligheder. Der pågår imidlertid en stadig udvikling af nye lægemidler, og nye behandlingsmuligheder opstår løbende; patienten har mulighed for at deltage i denne udvikling gennem kliniske forsøg. Størstedelen af patienterne har mRCC med clear cell histologi, hvorfor denne patientgruppe generelt er overrepræsenteret i kliniske forsøg. På nuværende tidspunkt mangler der viden om, hvilke behandlingsregimer der er bedst til non clear cell histologi, hvilket kun kan opnås gennem kontrollerede kliniske studier. DaRenCa har derfor valgt at anbefale, at alle patienter, der henvises til onkologisk behandling, skal vurderes med henblik på inklusion i kliniske forsøg.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 5 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i god IMDC prognosegruppe og clear cell histologi

6. Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●●
7. Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●●
8. Cabozantinib i kombination med Nivolumab (A) ●●
9. Sunitinib Pazopanib eller Tivozanib til patienter, der ikke er egnet til immunterapi (A

●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Ad anbefaling 6-9 Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling *6-9* er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (32-34). Anbefalingerne bygger på randomiserede fase III studier.

Axitinib i kombination med pembrolizumab

KEYNOTE-426 er et førstelinje randomiseret fase III studie der sammenlignede kombinationen af axitinib (5 mg x 2 dagligt) og pembrolizumab (200 mg hver 3. uge) med sunitinib (50 mg i 4:2 schedule) (63) [1b]. I alt blev 861 mRCC patienter inkluderet og randomiseret 1:1. Alle patienter var ubehandlede og blev stratificerede efter IMDC prognosegruppe ved randomisering. Patienterne fordelte sig med 31,2%, 56,2% og 12,5% i henholdsvis IMDC favorabel, intermediær og dårlig prognosegruppe. Efter den initiale publikation er der publiceret opdaterede data med 30,6 måneders mediane opfølgningstid(64) [1b]. Studiet viste samlet for axitinib/pembrolizumab versus sunitinb en signifikant bedre median PFS, 15,4 måneder (95% CI, 12,7–18,9) vs. 11,1 måneder (95% CI, 9,1–12,5) (HR 0,71; 95% CI, 0,60–0·84; p<0,0001). PFS-rate ved hhv. 12- og 24-måneder var længere i axitinib/pembrolizumab gruppen end i sunitinib gruppen (60,1% og 37,6% versus 47,2% og 26,5%). Fordelen i PFS kunne ses i alle IMDC prognosegrupper.

Der var signifikant bedre responsrate axitinib/pembrolizumab gruppen ift sunitinib gruppen (60% vs 40%; (p<0,0001)); CR-raten var 11,6% versus 4%. Den mediane responsvarighed var i ITT-populationen 23,5 måneder (95% CI 19,4–29,0) i axitinib/pembrolizumab gruppen og 15,9 måneder (95 CI 13,8–20,4) i sunitinib gruppen.

Ved 30,6 måneders opfølgning, var den mediane overlevelse ikke nået i axitinib/pembrolizumab gruppen mens den i sunitinib-gruppen var 35,7 måneder (95% CI, 33,3–NR; HR 0,68, 95% CI 0,55–0,85; p=0,0003). OS-raten ved hhv. 12- og 24 måneder var 89,5 % og 74,4% i axitinib/pembrolizumab gruppen og 78,9% og 65,5% i sunitinib gruppen. I god prognosegruppe var den mediane OS ikke nået hverken i axitinib/pembrolizumab gruppen eller sunitinib gruppen (HR 1,06 (95% CI 0,60–1,86);

p=0,58). I intermediær/dårlig prognosegruppe var der signifikant længere OS i axitinib/pembrolizumab gruppen end sunitinib gruppen (HR 0,63 (95% CI 0,50–0,81); p=0,0001) (65) [1b].

Ved 5 års follow-up fastholdes forskellen i OS, PFS og RR. Responsvarigheden (DOR) var 24 måneder for axitinib/pembrolizumab mod 15 måneder for sunitinib. Den mediane PFS2 var længere for axitinib/pembrolizumab end sunitinib i god prognosegruppe 46 versus 39,9 måneder (HR 0,68 [0,47-0,98]) og i intermediær/dårlig prognosegruppe hhv. 32 måneder og 20 måneder (HR 0,62 [0,51-0,76]) (66).

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

CLEAR trial er et førstelinje randomiseret fase III studie der sammenlignede kombinationen af lenvatinib (20 mg dagligt) og pembrolizumab (200 mg hver 3. uge) med sunitinib (50 mg i 4:2 schedule) samt en tredje arm med lenvatinib (20 mg dagligt) og everolimus (10 mg dgl) (67) [1b]. I alt blev 1069 mRCC patienter inkluderet og randomiseret 1:1:1. Alle patienter var ubehandlede og blev stratificerede efter IMDC prognosegruppe ved randomisering. Patienterne fordelte sig med 33%, 56% og 9% i henholdsvis IMDC favorabel, intermediær og dårlig prognosegruppe. Studiet viste samlet for lenvatinib/pembrolizumab versus sunitinb en signifikant bedre median PFS, 23,9 måneder (95% CI, 20,8–27,7) vs. 9,2 måneder (95% CI, 6,0–12,0) (HR 0,39; 95% CI, 0,32–0,49; p<0,0001). Fordelen i PFS var statistisk signifikant for alle IMDC prognosegrupper. Kombinationen lenvatinib/everolimus fandtes også signifikant stærkere end sunitinib med median PFS 14,7 måneder (95% CI, 11,1–14,7) vs. 9,2 måneder (95% CI, 6,0–12,0) (HR 0,65; 95% CI, 0,53–0,80; p<0,001).

Der var signifikant bedre responsrate for lenvatinib/pembrolizumab gruppen ifht sunitinib gruppen (71% vs 36%; (p<0,0001)); CR-raten var 16,1% versus 4,2%. Den mediane responsvarighed var i ITT-populationen 25,8 måneder (95% CI 22,1–27,9) i lenvatinib/pembrolizumab gruppen og 14,6 måneder (95 CI 9,4–16,7) i sunitinib gruppen. For lenvatinib/everolimus var den mediane responsvarighed 16,6 måneder (95 CI 14,6-20,6).

Ved 26,6 måneders opfølgning, var den mediane overlevelse ikke nået i nogle af de 3 studiearme. Statistik fandt man dog en signifikant længere overlevelse ved lenvatinib/pembrolizumab set i forhold til sunitinib, hazard ratio for død 0,66 (95 CI 0,49-0,88), p=0.005. Den mediane overlevelse blev ikke fundet længere for kombinationen lenvatinib/everolimus; hazard ratio for død 1,15 (95 CI 0,88-1.50), p=0.30.

Alvorlige bivirkninger (grad 3 eller højere) blev set hos 82,4% af patienterne som modtog lenvatinib/pembrolizumab, 83,1% hos patienterne som modtog lenvatinib/everolimus, og hos 71,8% hos patienter som modtog sunitinib.

Cabozantinib i kombination med nivolumab

I CheckMate 9ER indgik 651 patienter med randomisering til nivolumab plus cabozantinib (N=323) eller sunitinib (N=328) [a]. Nivolumab blev administreret med 240 mg hver 14. dag og cabozantinib 40 mg dagligt, mens sunitinib 50 mg blev administreret i vanligt 4:2-ugers regime. Der indgik pateinter i både god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Ved første follow-up efter mediant 18,1 måned var median PFS hhv. 16,6 måneder versus 8,3 måneder til fordel for nivolumab/cabozantinib (HR 0,51 (CI 0,41-0,64) p<0,001). Overlevelsesraten ved 12 måneder var 85,7% for nivolumab/cabozantinib mod 75,6% for sunitinib (HR 0,60 (CI 0,40-0,89) p<0,001). Medianoverlevelse blev ikke opnået i nogle af behandlingsarmene. Responsraterne var hhv. 55,7% og 27,1% med en CR-rate på 8,0% og 4,6%. Median responsvarighed var længere for kombinationsarmen hhv. 20,2 og 11,5 måneder. Frekvensen af grad 3-4 bivirkninger var 75,3% for nivolumab/cabozantinib og 70,6% for sunitinib mens bivirkninger, der førte til ophør af behandling var næsten ens 19,7% og 16,9%.

Patienter behandlet med nivolumab/cabozantinib fastholdt deres livskvalitet, mens man så en forringelse af livskvaliteten for patienter i behandlingsforløbet med sunitinib.

Ved en efterfølgende opgørelse med median follow-up på 32,9 måneder [b] var mOS for hhv. nivolumab/cabozantinib- og sunitinib-armen 37,7 måneder versus 34,3 måneder (HR 0,70 (CI 0,55-0,90) p=0,0043) og mPFS 16,6 versus 8,3 måneder (HR 0,56 (CI 0,46-0,68) p<0,0001)(68, 69)[1b, 1b].

Sunitinib

Et stort randomiseret fase III studie hos 750 tidligere ubehandlede patienter med clear cell mRCC blev randomiseret til behandling med sunitinib eller interferon (IFN-α) (70) [1b]. I studiet var 90% af patienterne tidligere nefrektomeret, og 94% tilhørte god eller intermediær MSKCC prognosegruppe. Den objektive responsrate var 39% for sunitinib versus 8% for IFN-α, og den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) var 11 måneder for sunitinib mod 5 måneder for IFN-α; hazard ratio (HR) for PFS 0,42 (0,32-0,54; p<0,001). Opdaterede resultater viste en median overlevelse på 26,4 måneder for sunitinib mod 21,8 måneder for IFN-α (p=0,051) samt responsrate 47% for sunitinib mod 12% for IFN-α (71) [1b].

Sunitinib viste effekt hos patienter i alle MSKCC-risikogrupper, dog var antallet af patienter i dårlig prognosegruppe begrænset (6%).

Dette var det første studie ved mRCC, som viste en median overlevelse >2 år. Flere patienter randomiseret til IFN-α fik efter progression behandling med sunitinib eller anden behandling, og når disse patienter blev censoreret, var medianoverlevelsen 26,4 måneder for sunitinib og 20 måneder for IFN-α (p=0,036) (71) [1b].

I et nyere opgjort randomiseret fase III studie, CheckMate214, blev sunitinib sammenlignet med checkpoint immunterapi, ipilimumab og nivolumab med inklusion af 1096 mRCC patienter stratificeret efter prognosegruppe (72) [1b]. I alt 249 patienter havde IMDC favorabel prognosegruppe og 847 IMDC intermediær/dårlig prognosegruppe. I favorabel prognosegruppe medførte behandling med nivolumab/ipilimumab versus sunitinib responsrate på 29% vs 52%, median PFS 15.3 måneder vs 25.1 måneder og 18-måneder OS rate på 88% versus 93% (72) [1b]. Sunitinib er derfor fortsat anbefalet til patienter i IMDC favorabel prognosegruppe.

Pazopanib

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret randomiseret fase III studie blev 435 mRCC patienter randomiseret 2:1 mellem pazopanib (N=290) 800 mg oralt en gange daglig versus placebo (N=145) (73)[1b]. Patienterne var enten ubehandlede (N=233) eller var progredieret på én tidligere cytokinbehandling (N=202). Alle patienter havde clear cell komponent, var nefrektomerede, og 97% tilhørte god eller intermediær MSKCC prognosegruppe. Responsraten var 30% hos patienter behandlet med pazopanib versus 3% ved placebo. PFS var signifikant forlænget med pazopanib sammenlignet med placebo i den samlede studiepopulation (median PFS 9,2 mod 4,2 måneder; HR 0,46, 95% CI 0,34-0,62, p<0,001), i den tidligere ubehandlede gruppe (median PFS 11,1 mod 2,8 måneder; HR 0,40, 95% CI 0,27-0,60, p<0,001) og den tidligere cytokinbehandlede gruppe (median PFS 7,4 mod 4,2 måneder, HR, 0,54, 95% CI 0,35-0,84, p<0,001). Dog fandt man ikke nogen signifikant forskel i OS. En opdateret analyse af OS viste fortsat ingen signifikant forskel mellem pazopanib, 22,9 måneder versus placebo 20,5 måneder; dette forklares ved cross-over fra placebo til pazopanib ved progression hos hovedparten af patienterne (74) [1b].

Et randomiseret non-inferiority studie, COMPARZ studiet, sammenlignede pazopanib og sunitinib som førstelinjebehandling hos 1100 patienter med clear cell mRCC (75) [1b]. Patienterne var fordelt med 28% i MSKCC favorabel prognosegruppe, 59% i intermediær og 12% i MSKCC dårlig

prognosegruppe. Den mediane PFS var 8,4 måneder (95%, CI 8,3-10,9) for pazopanib mod 9,5 (95%, CI 8,3-11,1) for sunitinib. HR for progression var 1,05 (95% CI 0,90-1,22) og således ikke forskellig. Bivirkningsprofilen var til fordel for pazopanib på en række områder. Dog forekom leverfunktionspåvirkning i form af stigning af bilirubin og transaminaser oftere ved pazopanib end sunitinib og var årsag til afbrydelse af behandlingen i nogle tilfælde (6%). Livskvalitet var til fordel for pazopanib i 11 af 14 testede domæner herunder træthed, mund- og svælggener, hånd- og fod hudgener. Overlevelsen var identisk for pazopanib og sunitinib med median på 42,5 versus 43,6 måneder for MSKCC favorabel prognosegruppe, 26,9 versus 26,1 måneder for MSKCC intermediær prognosegruppe og 9,9 versus 7,7 måneder for MSKCC dårlig prognosegruppe (75) [1b].

Der er derudover udført et mindre randomiseret dobbeltblindt studie, PISCES studiet, med henblik på at evaluere patient- og lægepræferencer mellem sunitinib og pazopanib (63, 76) [1b, 1b]. Studiet inkluderede 169 patienter, hvoraf 114 var evaluerbare. Livskvalitet, bivirkninger, patient- og lægepræference blev evalueret og faldt alle ud til fordel for pazopanib.

Patientværdier og –præferencer

Behandlingen af metastatisk nyrekræft er som andre kræftbehandlinger associeret med bivirkninger. Det er den kliniske erfaring, at patienterne overvejende er indforståede med dette.

Ved behandling med en TKI-IO kombination (axitinib/pembrolizumab, lenvatinib/pembrolizumab eller cabozantinib/nivolumab) risikerer patienterne permanente bivirkninger som for eksempel kan kræve fsubstitutionsbehandling, hvis en hormonproducerende kirtel ophører med at fungere grundet bivirkninger til immunterapien. Omvendt så har behandlingerne vist langvarig effekt og endda medført komplet respons hos en del af patienterne, helt op til 16,1%. Vi finder derfor en god overensstemmelse mellem bivirkninger og effekt ved brug af en TKI/IO-kombination (axitinib/pembrolizumab, lenvatinib/pembrolizumab eller cabozantinib/nivolumab). Livskvalitetsdata har vist at TKI/IO tåles bedre end eller lige så godt som sunitinib monoterapi (68, 77, 78) [1b, 1b, 1b].

Patientpræferencen i forhold til livskvalitet og bivirkninger ved sunitinib og pazopanib er undersøgt i et enkelt studie, hvor patienterne foretrak pazopanib (63) [1b]. Dog skal det tages med i vurderingen, at bivirkninger så som leverfunktionspåvirkning kan være karakteristisk ved pazopanib (79) [1b], hvilket kan håndteres i klinisk praksis (80) [2b]. Det er op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofil.

Rationale

På baggrund af de ovenstående studier med høj evidens og i tråd med de internationale retningslinjer anbefales det, at anvende axitinib/pembrolizumab, lenvatinib/pembrolizumab eller cabozantinib/nivolumab som førstelinjebehandling til patienter i IMDC favorabel prognosegruppe.

Sunitinib og pazopanib kan benyttes hvis patienten ikke vurderes egnet til immunterapi . Sunitinib og Pazopanib vurderes ligeværdige i effekt, men der er forskelle i bivirkninger og præferencer kan have betydning for valg af præparat.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 6-9 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i IMDC intermediær eller dårlig prognosegruppe og clear cell histologi

10. Ipilimumab i kombination med nivolumab (A)
11. Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●
12. Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab (A) ●●
13. Cabozantinib i kombination med Nivolumab (A) ●●
14. Sunitinib eller Pazopanib til patienter, der ikke er egnet til immunterapi (A)

● *Pembrolizumab i kombination med Axitinib er nu sidestillet med Ipilimumab i kombination med nivolumab og skal anvendes til 95% af patienterne.*

●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Ad anbefaling 10-14

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for komplet gennemgang (32-34, 81). Anbefalingerne bygger primært på internationale randomiserede fase III studier. For evidensgennemgang til anbefaling 9-12 – 12, henvises der til overstående anbefalinger 4-7

Ipilimumab i kombination med nivolumab

I CheckMate214 studiet blev 847 patienter i IMDC intermediær/dårlig prognosegruppe randomiseret til 1. linje behandling med nivolumab/ipilimumab versus sunitinib (72) [1b]. Efter den initiale publikation er der publiceret opdaterede data med 36 måneders (82) [1b], 42 måneders (83) [1b] og 5 års (median 67,7 måneders) opfølgning (84) [1b]. Den mediane OS i IMDC intermediær/dårlig prognosegruppe efter minimum 5 års opfølgning var 47 månederfor nivolumab/ipilimumab gruppen mod 26,6 måneder for sunitinib gruppen (HR 0,68 (95% CI 0,58–0,81), p<0·0001). OS-raten ved 5 år var 43% for nivolumab/ipilimumab og 31% for sunitinib. For patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe behandlet med nivoluamb/ipilimumab var den objektive responsrate 42,1% versus 26,8% i sutent gruppen (p<0,0001), komplet responsrate var 11,3% versus 2,1%, og der blev set vedvarende respons hos 63,7%% versus 49,6%%. Patienter behandlet med nivolumab/ipilimumab, som opnåede komplet respons, var 85,4% fortsat i komplet respons. Den mediane responsvarighed var ligeledes signifikant længere i nivolumab/ipilimumab gruppen end i sunitinib gruppen (NR (50,9-NE måneder) vs 19,7 måneder (15,4-25,1 måneder); HR 0,46; 95% CI, 0,31–0,66; p<0,0001). Den mediane PFS var 11,6 måneder (8,4-16,5 måneder) for nivolumab/ipilimumab gruppen versus 8,3 måneder (7,0-10,4 måneder) for sunitinib gruppen (HR 0,73; 95% CI, 0,61-0,87; p=0,0004).

Patienter behandlet med nivolumab og ipilimumab havde signifikant bedre livskvalitet under behandlingen sammenlignet med sunitinib-gruppen. Der er nu ligeledes kommet data fra 48 måneders opfølgning og de viser stadigvæk den samme tendens (85)[1b].

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

Se s. 24.

Cabozantinib i kombination med nivolumab

Se s. 25.

Patientværdier og –præferencer

Behandlingen af metastatisk nyrekræft er som andre kræftbehandlinger associeret med bivirkninger. Det er den kliniske erfaring, at patienterne overvejende er indforståede med dette.

Ved behandling med ipilimumab/nivolumab eller en TKI-IO kombination (axitinib/pembrolizumab, lenvatinib/pembrolizumab eller cabozantinib/nivolumab) risikerer patienterne permanente bivirkninger, som for eksempel kan kræve substitutionsbehandling, hvis en hormonproducerende kirtel ophører med at fungere grundet bivirkninger til immunterapien. Omvendt så har behandlingerne vist langvarig effekt og endda medført komplet respons hos en betydelig del af patienterne, helt op til 16,1%. Vi finder derfor en god overensstemmelse mellem bivirkninger og effekt ved brug af ipilimumab/nivolimab eller en TKI/IO-kombination (axitinib/pembrolizumab, lenvatinib/pembrolizumab eller cabozantinib/nivolumab). Livskvalitetsdata har vist at ipilimumab/nivolumab tåles bedre end sunitinib monoterapi (72) [1b]. Livskvalitetsdata har vist at TKI/IO tåles bedre end eller lige så godt som sunitinib monoterapi (68, 77, 78) [1b, 1b, 1b].

Patientpræferencen i forhold til livskvalitet og bivirkninger ved sunitinib og pazopanib er undersøgt i et enkelt studie, hvor patienterne foretrak pazopanib (76) [1b]. Det er op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofil.

Rationale

Baseret på CheckMate 214 med signifikant forbedret overlevelse, responsrate, herunder mulighed for komplet respons, responsvarighed og forbedret livskvalitet, er behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab standardbehandling hos patienter i IMDC intermediær og dårlig prognosegruppe.

Dog kan TKI/IO-kombination med axitinib/pembrolizumab, lenvatinib/pembrolizumab eller cabozantinib/nivolumab benyttes hos patienter, med stor tumorbyrde og aggressiv sygdom, samt ved metastaser nær rygmarven, eller hos patienter hvor der grundet autoimmune sygdomme eller anden komorbiditet ikke kan gives ipilimumab/nivolumab.

Dog kan immun-baseret behandling ikke tilbydes patienter med betydelig autoimmun sygdom, organtransplanterede, højdosis prednisolonbehandling (>10 mg), dårlig almentilstand, eller patienter, som har andre kontraindikationer mod immunterapi. Disse patienter kan tilbydes sunitinib eller pazopanib.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 10-14 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser

Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunterapi (IO+IO) eller TKI+IO eller i senere linjer hos mRCC patienter med clear cell histologi

15. Cabozantinib (A)
16. Axitinib (A)
17. Lenvatinib i kombination med Everolimus (A) ●●
18. Pazopanib (A)
19. Sunitinib (A)
20. Belzutifan (A) ●●
21. Everolimus anbefales som efterfølgende behandling, hvor anden behandling ikke er en mulighed (A)

    ●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Ad anbefaling 15-21

Litteratur og evidensgennemgang

Alle anbefalinger er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises hertil for grundig litteraturgennemgang (32-34, 86). Anbefalingerne bygger hovedsageligt på randomiserede studier med opfølgende publicerede analyser, samt en ny netværks-metaanalyse.

Cabozantinib

Et randomiseret fase III studie sammenlignede effekten og sikkerheden af cabozantinib versus everolimus (METEOR studiet) som anden eller senere linjebehandling hos 658 mRCC patienter (87) [1b]. Patienterne havde clear cell mRCC og målbar progressiv sygdom efter mindst 1 tidligere VEGFR targeteret behandling uden begrænsning i antal af forudgående behandlingsregimer. Patienterne repræsenterede alle tre prognosegrupper, hvoraf 13% tilhørte MSKCC dårlig prognosegruppe, og 85% af alle patienter var tidligere nefrektomeret. Den objektive responsrate var 21% for cabozantinib versus 5% for everolimus (P < 0,001). Den mediane PFS var næsten fordoblet med 7,4 måneder for cabozantinib mod 3,8 måneder for everolimus (HR 0,58; P<0,001). Den opfølgende overlevelsesanalyse viste signifikant forbedret median OS med næsten 5 måneder hos patienter behandlet med cabozantinib (21,4 versus 16,5 måneder) (88) [1b].

Henholdsvis 9% og 10% afbrød behandling på grund af bivirkninger. Alvorlige bivirkninger (gr.3-4) blev rapporteret hos 68% af patienter behandlet med cabozantinib mod 58% hos patienter behandlet

med everolimus. De hyppigste gr. 3-4 bivirkninger til cabozantinib var forhøjet blodtryk (15%), diarre (11%), træthed (9%) og hånd-fod syndrom (8%).

I et mindre randomiseret fase II studie, blev cabozantinib sammenlignet med sunitinib hos 157 tidligere ubehandlede patienter med clear cell histologi og intermediær/dårlig prognosegruppe (CABOSUN Studiet) (89)[1b]. Her fandt man ligeledes en signifikant forbedret median PFS for cabozantinib versus sunitinib (8,6 mod 5,3 måneder). Den mediane overlevelse var også forbedret for cabozantinib versus sunitinib (26,6 mod 21,2 måneder), men den var ikke signifikant.

Effekten af cabozantinib-behandling er ligeledes understøttet af et systematisk review og netværksmetaanalyse, hvor man ved indirekte sammenligning af de nuværende behandlinger kunne pege på cabozantinib som den mest lovende behandling, hvis man vurderede effekten på PFS (90) [1a].

Nivolumab

I et åbent randomiseret fase III studie blev nivolumab sammenlignet med everolimus (91) [1b]. I alt blev 821 patienter med clear cell mRCC, der alle havde modtaget mindst en angiogenesehæmmerbehandling, randomiseret 1:1. Behandling med nivolumab viste forbedret median OS på 5 måneder; 25 måneder (95%, CI;21,8-ikke målbar) for nivolumab versus 19,6 måneder (95%, CI; 17,6-23,1) for everolimus; HR 0,73 (98,5%, CI; 0,57-0,93; P=0,002). Derudover var den objektive responsrate signifikant højere for nivolumab (25% mod 5%), heraf komplet respons hos 1% ved behandling med nivolumab. Progression som bedste respons blev set ved 35% behandlet med nivolumab og 26% behandlet med everolimus. Der blev set flere grad 3 og 4 bivirkninger for everolimus (37%) end for nivolumab (19%).

Den endelige opgørelse med 5-års opfølgningsdata på ovenstående regime er blevet publiceret (92) [1b]. Der ses fortsat en forbedret overlevelse ved nivolumab i forhold til everolimus (median OS, 25,8 måneder 95% CI, 22,2-29,8 måneder vs 19.7 måneder 95% CI, 17,6-22,1 måneder; HR, 0,73; 95% CI, 0,62-0,85) med 5-års OS-rate på hhv 26% and 18%. Responsraten var højere ved nivolumab 23% mod 4%; dog fortsat kun 1% CR ved nivolumab. PFS var signifikant forbedret ved nivolumab versus everolimus (HR, 0,84; 95% CI, 0,72-0,99; P = 0,0331), men der blev ikke set PFS plateau, og PFS-raten ved 5 år var for nivolumab versus everolimus hhv 5% og 1%.

Nivolumab/ipilimumab

I et fase I studie (CheckMate 016) blev 194 patienter med mRCC behandlet med nivolumab/ipilimumab i forskellige doser (N3I1, N1I3 og N3I3 mg/kg); af disse var cirka halvdelen tidligere behandlet med angiogenesehæmmer (både VEGF-hæmmere og mTOR-hæmmere) samt tidligere cytokinbehandling (93) [2b]. Hos patienter behandlet med N3I1 (samme dosis som senere blev anvendt i CheckMate 214 studiet så man komplet respons hos 10,6% og en median PFS på 7,7 måneder. Den mediane OS blev ikke nået efter minimum opfølgning i 22 måneder. Disse fase I data var meget konsistente med efterfølgende fase III data og viser endvidere effekt af nivolumab/ipilimumab hos patienter, der tidligere har modtaget targeteret behandling (72) [1b].

CTLA-4 -receptoren ser således ud til at være et helt afgørende target for behandling, idet tillæg af ipilimumab til behandling med nivolumab løfter komplet responsraten fra 1% til 11%, reducerer PD-raten fra 35% til 20%, giver mulighed for PFS-plateau samt giver højere overlevelsesrate. Baseret på disse effektdata har Medicinrådet i Danmark givet tilladelse til, at patienter tidligere behandlet med angiogenesehæmmere, men som endnu ikke har modtaget checkpoint immunterapi, kan behandles med nivolumab/ipilimumab.

Lenvatinib i kombination med Everolimus

I et åbent randomiseret fase 2 studie, blev 153 patienter med mRCC, som tidligere havde progredieret på en TKI randomiseret i 1:1:1 til Lenvatinib i kombination med Everolimus (n=51) vs. Lenvatinib alene (n=52) vs. Everolimus alene (n=50).

Der blev fundet en signifikant længere mPFS hos patienter der modtog Lenvatinib i kombination med Everolimus vs Everolimus alene (mPFS 14,6 mdr vs. 5,5 mdr; HR 0,40, 95% CI 0,24–0,68; p=0,0005). Der var ligeledes en forbedret overlevelse (mOS: 25,5 mdr vs.15.4 mdr; HR 0,51; 95% CI 0,30–0,88), og højere respons rater (ORR: 43% vs. 6%) hos patienter der modtog Lenvatinib/Everolimus vs Everolimus alene.

Der var flere patienter med grad 3 toxicitet i kombinationsarmen end Lenvatiib og Everolimus givet alene. Der var primært tale om diarre, hypertension og fatigue (94) [1b].

Axitinib

I et større randomiseret fase III studie (AXIS) blev effekten og sikkerheden af axitinib og sorafenib sammenlignet som andenlinjebehandling (95) [1b]. Patienterne (n=723) havde clear cell mRCC og målbar progressiv sygdom efter en førstelinjebehandling med sunitinib (54%), cytokiner (35%), bevacizumab (8%), temsirolimus (3%). Patienterne var i god performance status (0 eller 1), og 33% tilhørte MSKCC dårlig prognosegruppe. Nefrektomistatus var ikke angivet.

I den samlede analyse var median PFS 6,7 måneder for axitinib versus 4,7 måneder for sorafenib, HR 0,665 (p <0,0001). I subgruppeanalysen var PFS signifikant bedre for axitinib i både den forudgående cytokin- subgruppe (12,1 versus 6,5 måneder, p <0,0001) og den forudgående sunitinib-undergruppe (4,8 versus 3,4 måneder, p = 0,0107). I den forudgående temsirolimus-subgruppe var median PFS 10,1 måneder for axitinib mod 5,3 måneder for sorafenib, denne forskel var dog ikke signifikant på grund af lavt antal patienter i hver gruppe (n=12). En opdateret analyse af overlevelse viste ingen forskel mellem de 2 behandlinger (henholdsvis 20,1 måneder for axitinib og 19,2 måneder for sorafenib)(96) [1b]. Det blev vurderet, at PFS var uændret til fordel for Axitinib med PFS på 8,2 måneder versus 5,7 måneder.

Belzutifan

LITESPARK-005 var et open-label, multicenter randomiseret fase 3 studie, der undersøgte effekten af belzutifan (120 mg oralt dagligt) overfor everolimus (10 mg oralt dagligt) i 2.-4 linje behandling til patienter med metastatisk ccRCC, der havde progredieret på tidligere PD-(L)1-hæmmer og VEGFR-målrettede terapier (givet i kombination eller sekventielt) (97) [1b] .

I alt blev 374 patienter randomiseret til belzutifan og 372 patienter blev randomiseret til everolimus. Den mPFS var 5,6 måneder i begge grupper. Trods samme mPFS var det statistisk signifikant til fordel for belzutifan (HR 0,75, CI (0,63-0,90), p = 0,0008). Den estimerede procentdel af patienter, der var i live og progressionsfrie ved 12 og 24 måneder var højere i belzutifan-armen end everolimus-armen på hhv. 33,7% vs 17,6% og 17,5% vs. 4,1% (98) [1b]. Den mOS var 21,4 måneder for belzutifan og 18,2 måneder for everolimus (HR 0,92, CI 0,77-1,1, p0,18). Herudover, var den objektive respons rate signifikant højere for belzutifan end everolimus (22,7% vs. 3,5%, p < 0,0001) og de patienter der modtog belzutifan havde et længerevarende respons end de patienter der modtog everolimus (19,3 måneder vs. 13,7 måneder). Der var ingen forskel i grad > 3 behandlingsrelaterede bivirkninger mellem de 2 arme.

Belzutifan var associeret med bedre helbredsrelateret livskvalitet end everolimus (målt både ved FKSI-DRS og EORTC QLQ-C30), hvilket formentlig skyldes, at flere patienter havde et respons til belzutifan end everolimus og derved mindre symptomer fra deres kræftsygdom (99) [1b].

European Medicines Agency har godkendt belzutifan til patienter med metastatisk ccRCC, som er progredieret efter to eller flere behandlingslinjer, som inkluderede en PD-(L)1-hæmmer og mindst to VEGF-TKI'er i sekvens eller i kombination.

Tivozanib

Tinivo-2 studiet blev publiceret i oktober 2024, og sammenlignede tivozanib monoterapi med kombinationen tivozanib-nivolumab (100) [1b]. Studiet var et multicenter, open-label, randomiseret fase 3 studie, som undersøgte effekten af de to ovennævnte behandlinger hos patienter med metastatisk nyrekræft, som tidligere havde modtaget 1-2 linjer, og hvor mindst 1 af dem skulle indeholde immunterapi. I alt blev 343 patienter randomiseret 1:1 imellem de to arme. I tivozanib-armen startede man ud med højeste dosis, 1340 mikrogram dagligt, interval 21-7. Median PFS var 7,4 måneder (95% CI 5,6 – 9,6) REF PMID 39284329. I tivozanib-nivolumab-armen startede patienterne tivozanib i 890 mikrogram dagligt, interval 21-7. Dette vurderes en vægtig årsag til at kombinationsarmen ikke klarede sig bedre end monoterapi.

Everolimus

Everolimus blev initialt undersøgt i et placebo-kontrolleret randomiseret fase III studie hos 410 patienter med clear cell mRCC behandlet med én eller to tidligere VEGF-tyrosinkinasehæmmere (101) [1b]. 96% var nefrektomerede, og patienternes tidligere behandlinger udgjordes af sunitinib (46%), sorafenib (28%), både sunitinib og sorafenib (26%), samt IFN (51%), interleukin (IL)-2 (22%), kemoterapi (13%) og bevacizumab (9%). Everolimus medførte signifikant øget median PFS (4,9 versus 1,9 måneder, HR 0,3; 0,22-0,4; p<0,0001). Ved progression skete der overkrydsning fra placebo til everolimus, hvilket medførte en median OS uden forskel (14,8 mod 14,4 måneder)(102) [1b].

En efterfølgende subgruppeanalyse viste en median PFS på 5,4 måneder hos patienter behandlet med én tidligere VEGF-hæmmer og en median PFS på 4,0 måneder hos patienter behandlet med to tidligere VEGF-hæmmere (95) [1b].

Patientværdier og –præferencer

Behandlingen af metastatisk nyrekræft er som andre kræftbehandlinger associeret med bivirkninger. Det er vores erfaring, at patienterne overvejende er indforstået med dette. Det er dog op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofil.

Rationale

Der findes på nuværende tidspunkt en række behandlingsmuligheder som efterfølgende behandling til mRCC patienter efter svigt af tidligere angiogenesehæmmerbehandling. Baseret på den gennemgået litteratur, vurderes det, at den bedste effekt opnås ved behandling med nivolumab eller cabozantinib; ligeledes kan nivolumab i kombination med ipilimumab overvejes. Hvis ovenstående behandling fravælges, eksempelvis på grund af toksicitet eller immunrelaterede årsager, anbefales en angiogenensehæmmer som ikke tidligere er anvendt. Også everolimus kan benyttes.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 15-21 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der foreligger ikke nogen direkte sammenligninger mellem cabozantinib og nivolumab som efterfølgende behandling. Et systematisk review med indirekte sammenligning fandt ikke signifikante forskelle på den samlede overlevelse, men cabozantinib gav længst PFS(103).

Anbefalet behandling efter svigt af TKI hos mRCC patienter med clear cell histologi

22. Nivolumab (A)
23. Nivolumab i kombination med ipilimumab til udvalgte patienter (B)
24. Axitinib i kombination med Pembrolizumab, til udvalgte patienter (B)
25. Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab eller Cabozantinib i kombination med Nivolumab til udvalgte patienter (B) ●●
26. Lenvatinib i kombination med Everolimus (A) ●●
27. En angionesehæmmer ikke tidligere anvendt, se under 'Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunterapi (IO+IO) eller TKI+IO hos mRCC patienter med clear cell histologi (C)

●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Ad anbefaling 22-27

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (32-34). Der foreligger et enkelt prospektivt studie samt 2 retrospektive opgørelser (104-106) [4, 2b, 2b].

Et prospektivt fase II studie analyserede axitinib efter svigt af checkpoint immunterapi (104) [4]. Studiet viste, at axitinib havde virkning og kunne tåles efter tidligere immunterapi.

Et retrospektivt studie har gennemgået effekten af efterfølgende behandling efter svigt af nivolumab/ipilimumab hos en mindre del af de patienter, der indgik i CheckMate214 protokollen (105) [2b]. I alt blev 33 patienter fra 12 institutioner gennemgået. Heraf var 25 (76%) nefrektomerede, og 5 (15%) af patienterne var i IMDC favorabel prognosegruppe, 21 (64%) i IMDC intermediær og 7 (21%) i IMDC dårlig prognosegruppe. Som andenlinjebehandling fik 17 patienter (51%) sunitinib, 8 (24%) fik axitinib, 6 (18%) fik pazopanib, mens de sidste 2 (6%) fik cabozantinib. Median opfølgningsperiode efter opstart på angionesehæmmer var 22 måneder, og den mediane PFS ved brug af sunitinib eller pazopanib var 8 måneder (95% CI; 5 – 16) versus 7 måneder (95% CI; 5 – ikke målbar) ved brug af axitinib eller cabozantinib (p=0,66). PFS var signifikant længere for patienter, der havde et langvarigt respons ved ipilimumab/nivolumab behandling (≥ 6 måneder) med 8 måneder versus 5 måneder for patienter med kortvarigt respons (<6 måneder) (p=0,003). Den samlede overlevelsesrate var på 54% efter 12 måneder, og toksicitetsraten var på 42% (mindst 1 bivirkning ≥ grad 3).

Et retrospektivt studie undersøgte effekten af Lenvatinib +/- Everolimus hos 55 patienter med mRCC som alle tidligere havde modtaget IO (IO alene, IO+IO, IO+TKI eller anden kombination af IO) + 1 eller flere TKI'er.. Flertallet af patienterne (80%) modtog Lenatinib +/- Everolimus efter svigt af IO og 2 eller flere TKI'er dvs som 4. linje eller senere linjer behandling. 46 af de 55 patienter (83.6%) havde tidligere modtaget Cabozantinib.

ORR var 21,8% (1 patient med CR og 11 patienter med PR) og 35 patienter havde stabil sygdom (63,6%). mPFS var 6,2 mdr og mOS var 12,1 mdr. De hyppigste bivirkninger var proteinuri, diarre og fatigue (106) [2b].

Patientværdier og –præferencer

Behandlingen af metastatisk nyrekræft er som andre kræftbehandlinger associeret med bivirkninger. Det er vores erfaring, at patienterne overvejende er indforståede med dette. Det er dog op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofiler.

Rationale

Rationalet for anbefalingen bygger på den nuværende viden om de generelle overbevisende effekter af angiogenesehæmmere til mRCC, der er opnået via randomiserede studier (se ovenstående anbefalinger). Da der på nuværende tidspunkt ikke foreligger store prospektive data på valget af efterfølgende behandling efter svigt af ipilimumab/nivolumab, er det ikke muligt at anvise, hvilken angionesehæmmer, der skal anvendes. I studiet beskrevet ovenfor finder de gode resultater for alle 4 hæmmere, og der er ikke signifikant forskel mellem 1. generationshæmmere (sunitinib/pazopanib) og 2. generationshæmmere (axitinib/cabozantinib), hvorfor alle kan anvendes. Også lenvatinib/everolimus kan anvendes, eller everolimus alene hvis andre muligheder er udtømte.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 22-27 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Anbefalet systemisk behandling til patienter med mRCC og non clear cell histologi

Patienter med papillært mRCC

28. Nivolumab i kombination med ipilimumab kan anvendes som førstelinjebehandling (A)

29. Cabozantinib (B) ●●

30. Efter svigt af førstelinjebehandling, kan anbefalinger til clear cell histologi anvendes, hvis patienten fortsat er i god almen tilstand (D)

    ●● *Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Er anbefalet af ESMO, NCCN, EAU og DARENCA.*

Ad anbefaling 28-30

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 28 og 29 er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (32-34).

Der har kun været få prospektive studier til patienter med metastatisk RCC med non-clear cell histologi. Der har kun været tale om randomiserede fase 2 forsøg, hvor alle non-clear undertyper blev inkluderet. (se under 'Patienter med andre non-clear undertyper'). Sunitinib har vist bedre respons rater og længere mPFS end everolimus.

Ipilimumab og Nivolumab

For nyligt er det prospektive, randomiserede studie SUNNIFORECAST publiceret (107) [1b]. Her behandlede man metastatisk non-ccRCC enten med nivolumab og ipilimumab (157 patienter) eller standard of care (SOC) (152 patienter, 124 TKI, 17 TKI-IO). Studiet inkluderede 178 patienter (57,6%) med papillær RCC, 60 patienter med kromofob RCC, resten forskellige små histologiske subtyper. Det primære endepunkt var 12-mdrs OS-rate. Her fandt man kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab statistisk signifikant overlegen SOC: 86,9 % versus 76,8 %, p=0.014. Median OS var 42,4 måneder for nivolumab og ipilimumab og 33,9 måneder for SOC. Median PFS var ens for de 2 grupper. ORR var 32,8 for nivolumab og ipilimumab versus 19,6 for SOC. På denne baggrund anbefales nivolumab-ipilimumab som førstelinjebehandling til patienter med metastatisk nyrekræft of non-clear histologi.

Cabozantinib

Southwest Oncology Group (SWOG) PAPMET-studiet (SWOG 1500) var et randomiseret fase II-studie, der undersøgte effekten af cabozantinib (n=44) versus sunitinib (n=46) versus savolitinib (n=29) versus crizotinib (n=28) til patienter med metastatisk papillært RCC (108) [1b]. Armene savolitinib og crizotinib blev lukket før tid grundet manglende effekt. Den mediane PFS var signifikant længere for cabozantinib ift sunitinib (9,0 måneder (95 % CI 6-12 måneder) versus 5,6 måneder (95 % CI 3-7 måneder); HR 0,60, (95 % CI 0,37-0,97), p = 0,02). Der var ligeledes højere respons rate ved cabozantinib (23 %) versus sunitinib (4%). Der var ingen forskel i OS (et underpowered sekundært endepunkt), men mOS for cabozantinib og sunitinib var henholdsvis 20 måneder (95 % CI 19,3 måneder-NR) versus 16 måneder (95 % CI 13-22 måneder). Bivirkningsprofilerne var på linje med tidligere studier med disse præparater.

Patientværdier og –præferencer

Non clear cell RCC udgør cirka 15% af alle nyrekræfttilfælde, og der foreligger meget få prospektive randomiserede studier, der har medtaget patienter med non clear cell RCC; evidensen for anbefaling af behandling er derfor svag, hvilket patienterne skal informeres om. Hvis muligt, skal patienterne tilbydes indgang i kliniske forsøg.

Behandlingen af metastatisk nyrekræft er som andre kræftbehandlinger associeret med bivirkninger. Det er vores erfaring, at patienterne overvejende er indforståede med dette. Det er dog op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofil.

.

Rationale

Anbefalingerne for behandling af patienter med metastatisk non clear cell histologi er primært baseret på resultaterne fra små fase 2 forsøg samt retrospektive opgørelser. Evidensen er derfor svag. Resultaterne fra SUNNIFORECAST og PAPMET-studierne understreger dog, at anvendelse af kombinationsimmunterapi og Cabozantinib bør være første valg til patienter med metastatisk papillært RCC

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 28-30 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Patienter med andre nonclear undertyper

31. Nivolumab i kombination med ipilimumab kan anvendes som førstelinjebehandling (A)

32. Sunitinib, pazopanib samt everolimus kan anvendes som førstelinjebehandling (A)

33. Cisplatin-baseret kemoterapi kan anvendes som førstelinjebehandling til patienter med metastatisk samlerørscarcinom (C)

34. Efter svigt af førstelinjebehandling kan anbefalinger til clear cell histologi anvendes, hvis patienten fortsat er i god almen tilstand (D)

Ad anbefaling 31-34

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 31 – 34 er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (32, 34). Anbefalingerne bygger hovedsageligt på et systematisk review med metaanalyse (109) [1a].

Ipilimumab og Nivolumab

Se s. 32 omkring SUNNIFORECAST trial (109).

I et systematisk review med metanalyse blev studier med mRCC patienter med non clear cell subtyper gennemgået med henblik på at belyse effekten af angiogenesehæmmere og mTOR hæmmere (110) [1a]. I alt blev 4 randomiserede studier inkluderet med i alt 332 patienter med evaluerbare data. Samlet set var der en signifikant bedre PFS ved behandling med angiogenesehæmmere sammenlignet med mTOR-hæmmere (HR = 0,71; 95% CI 0,60 – 0,84; p< 0,0001). Ved direkte sammenligning mellem sunitinib og everolimus som førstelinjebehandling var der ligeledes signifikant bedre PFS ved sunitinib behandling (HR = 0,67; 95% CI 0,56 – 0,80; p<0,00001). Der var dog ingen forskel i den samlede overlevelse (HR = 0,86; 95% CI 0,67 – 1,12; p= 0,27). Det var derudover muligt at evaluere den samlede objektive responsrate for 176 patienter. På trods af, at behandling med sunitinib fordoblede sandsynligheden for tumorrespons, fandt man ikke signifikante forskelle mellem de to behandlingsstrategier (relative risiko = 2,21; 95% CI 0,87 – 5,60; p=0,09). På baggrund af dette kan det anbefales at behandle denne patientgruppe med en angionesehæmmer eller en mTOR-hæmmer, idet de begge viste god effekt uden signifikante forskelle mellem hæmmerne.

I et større internationalt randomiseret studie blev førstelinjebehandling med ipilimumab og nivolumab sammenlignet med sunitinib (CheckMate 214, se anbefaling 8) (72) [1b]. En retrospektiv

subgruppeanalyse fokuserede på effekten af de to behandlinger hos patienter med og uden sarkomatoid komponent (110) [1a]. I alt fandt man 60 patienter med sarkomatoid komponent, der modtog ipilimumab/nivolumab, og 52 patienter med sarkomatoid komponent, der modtog sunitinib. Den objektive responsrate for ipilimumab/nivolumab var 56,7% (95 CI 43,2% - 69,4%) mod 19,2% (95% CI, 9,6% - 32,5%) for sunitinib (p<0,0001). Median PFS var 8,4 måneder for ipilimumab/nivolumab versus 4,9 måneder for sunitinib (P=0,0329), og den mediane samlede overlevelse var henholdsvis 32,2 måneder versus 13,6 måneder (p=0,0155). Denne overlevelse var ikke afhængig af patienternes PD-L1 ekspression. Studiet peger således på, at nivolumab/ipilimumab er at foretrække fremfor sunitinib til denne patientgruppe.

Patientværdier og –præferencer

Non clear cell RCC udgør cirka 15% af alle nyrekræfttilfælde, og der foreligger få prospektive randomiserede studier, der har medtaget patienter med non clear cell RCC; evidensen for anbefaling af behandling er derfor svagere end for clear cell histologi, hvilket patienterne skal informeres om. Den nyligt publicerede SUNNIFORECAST trial har dog styrket evidensen betragteligt. Hvis muligt, skal patienterne tilbydes indgang i kliniske forsøg.

Behandlingen af metastatisk nyrekræft er som andre kræftbehandlinger associeret med bivirkninger. Det er vores erfaring, at patienterne overvejende er indforståede med dette. Det er dog op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofil.

Rationale

Anbefalingerne for behandling af patienter med metastatisk non clear cell histologi er primært baseret på resultaterne fra SUNNIFORECAST trial, samt små fase 2 forsøg samt retrospektive opgørelser. Evidensen er derfor svagerere end for clear cell histologi. I ovenstående metaanalyse, hvor forsøg med non clear cell RCC-patienter er gennemgået, viser at angiogenesehæmmere og mTOR-hæmmere har en effekt på denne patientgruppe, om end den er mindre end for clear cell subtypen. Sarkomatoid vækst er forbundet med aggressiv tumorbiologi og har vist sig at være mere følsom overfor ipilimumab/nivolumab end sunitinib, hvorfor kombinationsbehandlingen anbefales til patienter med non clear cell subtype og sarkomatoid vækst. Efter svigt af førstelinjebehandling, anbefales det at anvende et af de gennemgåede lægemidler, om end effekten af disse må anses for at være begrænsede og på nuværende tidspunkt ikke er velundersøgt.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 31-34 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Cytoreduktiv nefrektomi ved primært metastaserende nyrekræft

35. Beslutning om cytoreduktiv nefrektomi (debulking) (CN) skal tages på MDT konference (D)

36. Patienter, der er egnede til CN, bør så vidt muligt indgå i kliniske forsøg (D)

37. Ved synkron metastatisk sygdom og lav metastatisk tumorbyrde kan CN tilbydes til patienter, der ikke indgår i kliniske forsøg, er teknisk operable og maximalt har 3 risikofaktorer (International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)) (B)

38. Kirurgisk fjernelse af resttumor efter respons på onkologisk behandling skal drøftes på en MDT konference (C)

Ad anbefaling 35-38

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 35 og 37 er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for komplet litteraturgennemgang (32-34, 111). Anbefalingen bygger hovedsageligt på 2 randomiserede studier SURTIME og CARMENA (111, 112) [1b, 1b] samt et retrospektivt kohortestudie (113) [2b]. Anbefaling 35 og 37 bygger på konsensus i DaRenCa. For gennemgang af evidens for anbefaling 37, henvises der til retningslinjen om kirurgisk behandling af RCC.

Cytoreduktiv nefrektomi (CN) før medicinsk onkologisk behandling har tidligere været standardbehandlingen ved mRCC (114) [1b]. De randomiserede studier, der ligger til grund for dette, omhandler behandling med IFN-α-2b, hvilket ikke længere er standardbehandling.

Data fra 1658 patienter, med synkron mRCC behandlet med targeteret behandling, blev gennemgået i et retrospektivt kohortestudie fra IMDC (113) [2b]. Heraf havde 982 patienter fået foretaget CN før behandling med tyrosinkinasehæmmer, mens 676 patienter ikke havde. Samlet viste studiet, at overlevelsen blev fordoblet (20,6 måneder mod 9,5 måneder, $p < 0,0001$) ved CN efterfulgt af onkologisk behandling i forhold til onkologisk behandling alene. Efter stratificering af patienterne efter antal IMDC risikofaktorer fandt man, at patienter med 4 eller flere risikofaktorer ikke havde gavn af CN, hvorimod patienter med højst 3 risikofaktorer havde signifikant gavn af CN.

Der er publiceret to prospektive randomiserede studier vedrørende betydningen af CN hos patienter behandlet med targeteret behandling (111, 112) [1b, 1b] I det første studie sammenlignedes behandling med sunitinib før CN og CN før behandling med sunitinib (SURTIME studiet) (111) [1b]. Man nåede at randomisere 99 patienter i studiet, før det blev afsluttet på grund af langsom inklusion (mindre end 1 patient inkluderet per center per år). Studiet viste ikke signifikante forskelle mellem de to arme i den progressionsfrie overlevelse efter 28 uger. Derimod var den samlede medianoverlevelse på 32,4 måneder (95% CI, 14,5-65,3 måneder) for patienter behandlet med sunitinib før CN og 15 måneder (95% CI, 9,3-29,5 måneder) for patienter, der gennemgik CN før opstart med sunitinib.

I CARMENA studiet blev CN efterfulgt af sunitinib behandling sammenlignet med sunitinib behandling alene (112) [1b]. I alt blev 450 patienter, der var egnede til CN, inkluderet. Ved en planlagt interimanalyse var den gennemsnitlige opfølgningsperiode 50,9 måneder. Den median overlevelse var på 18,4 måneder for sunitinib og 13,9 måneder for CN + sunitinib. På baggrund af dette, blev forsøget stoppet. Studiet viste heller ingen forskel i den progressionsfrie overlevelse efter 28 uger. Studiet er blevet kritiseret for langsom inklusion (mindre end 1 patient inkluderet per center per år), risiko for selektionsbias, samt at 40% af patienterne var i IMDC dårlig prognosegruppe.

Baseret på disse prospektive randomiserede studier, konkluderer de internationale retningslinjer, at det ikke anbefales at udføre up-front cytoreduktiv nefrektomi.

NORDIC-SUN (115)

Da de eksisterende data på cytoreduktiv nefrektomi og systemisk behandling enten er baseret på IL-2 og interferon-behandlede eller TKI-behandlede patienter, mangler der evidens for CN i den nuværende æra med immunterapi. Derfor har DaRenCa startet et prospektivt interventionsstudie som

skal belyse effekten af forsinket, cytoreduktiv nefrektomi hos patienter som behandles med immuterapi, enten dobbelt immunterapi eller en kombination af TKI og immunterapi. Studiet rekrutterer både i Danmark, Norge, Sverige og Finland (NCT03977571) (115). Målet med studiet er at belyse om forsinket CN er gavnligt hos patienter i behandling med dobbelt immunterapi eller TKI-immunterapi. Samtidigt pågår et amerikansk ledet studie, PROBE trial (NCT04510597), hvilket understreger den kliniske relevans af NORDIC-SUN studiet.

Patientværdier og –præferencer

Det er vores erfaring, at størstedelen af patienterne med god almentilstand har et stort ønske om operation efterfulgt af onkologisk behandling af restsygdom eller kontrol. Det er dog ikke videnskabeligt undersøgt, om danske patienter foretrækker denne intervention frem for systemisk behandling alene.

Rationale

Patienter med primært metastaserende renalcellecarcinom er en sårbar patientgruppe med et stort behandlingsbehov, men denne gruppe er underbelyst i den videnskabelige litteratur. Med afsæt i de ovennævnte studier, kan CN tilbydes som standard til patienter i god almentilstand med få IMDC risikofaktorer og med meget lille metastasebyrde, hvor det vurderes, at patienten efter CN kan følges med kontrol alene (fx kontrol af små lungemetastaser). CN bør ligeledes overvejes til patienter med symptomer fra primær tumor i form af hæmaturi eller smerter. DaRenCa anbefaler derudover, at danske patienter med primært mRCC inkluderes i NORDIC-SUN studiet, der skal belyse betydningen af CN hos patienter med primært mRCC, idet studiet vil give prospektive data for denne patientgruppe, der udgør ca. 20% af alle nyrekræftpatienter.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 35-38 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Lokalbehandling til patienter af mRCC med solitære eller få metastaser eller ved oligoprogression

39. Kurativt intenderet strålebehandling, eventuelt stereotaktisk anbefales til inoperable solitære perifere metastaser (B)

40. Stereotaktisk strålebehandling af cerebrale metastaser tilbydes patienter i god almen tilstand og med maksimalt 5 metastaser, der maksimalt er 3 cm i diameter (B)

41. Konsoliderende strålebehandling efter operation for hjernemetastase(r) kan overvejes (C)

42. Patienter med symptomgivende metastaser kan vurderes med henblik på palliativ strålebehandling (B)

Ad anbefaling 39-42

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er i overensstemmelse med EAU, ESMO og NCCN, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (32-34). Anbefaling vedrørende antal og størrelse af cerebrale metastaser er i overensstemmelse med NCCN (34, 116, 117).

To nylige reviews belyser fordelene ved behandling af oligometastatisk RCC (116, 117) [4, 4].

Ved primær metastatisk RCC og forekomst af oligometastatisk sygdom, defineret som solitær metastase eller få metastaser, anbefales om muligt radikal behandling. Forudsætningen for behandling er en forventning om at kunne fjerne al metastatisk sygdom, og derved opnå enten helbredelse eller forlængelse af tid til progression og dermed udsætte tidspunkt for medicinsk behandling. Det anbefales at tilbyde behandlingen til patienter i god prognosegruppe eller intermediær prognosegruppe med få risikofaktorer. Metastasebehandlingen kan udføres som kirurgisk resektion, stereotaktisk strålebehandling (SBRT) eller ablation. Beslutning om behandling af oligometastatisk sygdom træffes ved MDT-konference.

Ved allerede bestående metastatisk sygdom i medicinsk onkologisk behandling ses af og til progression af én eller få metastaser mens resterende sygdom er stabil og der således tales om oligoprogression. I disse situationer anbefales ligeledes at overveje lokal radikal behandling, i forventning om efterfølgende at kunne fortsætte igangværende medicinsk behandling. Det indebærer forlængelse af tid til progression og udsættelse af næste linje behandling, og man antager, at det derved medfører en levetidsforlængelse. Behandling af oligoprogression vil ofte være SRBT, men også metastasekirurgi eller ablation kan i visse tilfælde overvejes, men bør besluttes ved MDT-konference.

Stereotaktisk radioterapi (SBRT) har ligeledes vist sig at være bedre som smertelindrende behandling af metastaser i columna sammenlignet med konventionel strålebehandling (CRT) (118) [2b]. Man har således sammenlignet responsrater i forhold til smerter hos 76 patienter, der fik SBRT, med 34 patienter, der fik CRT. Den mediane opfølgningsperiode var 4,3 måneder, og den samlede responsrate var 68% for CRT og 62% for SBRT. Der var dog signifikante forskelle i både komplet respons og partielt respons, idet de var henholdsvis 12% og 56% for CRT og 33% og 29% for SBRT ($p = 0,01$). Strålebehandlingen havde en smertelindrende effekt på i alt 79 af de 110 patienter. Den mediane tid til smertelindring efter behandling var 0,6 uger ved CRT og 1,2 uger ved SBRT ($p = 0,29$), hvorimod varigheden af den smertelindrende effekt var 1,7 måneder ved CRT og 4,8 måneder for SBRT ($p = 0,095$).

Patientværdier og –præferencer

Behandlingen er som andre kræftbehandlinger associeret med bivirkninger. Det er vores erfaring, at patienterne overvejende er indforståede med dette. Det er dog op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofil.

Rationale

Baseret på den ovennævnte litteratur anbefales det at overveje stereotaktisk strålebehandling hos mRCC patienter ved recidiv i form af en inoperabel solitær metastase opstået > 2 år efter primær kirurgisk behandling. Der er fordele og ulemper ved de forskellige former for strålebehandling, og det anbefales at lægge en behandlingsstrategi for den enkelte patient baseret på almentilstand, metastasens størrelse og placering. Stereotaktisk strålebehandling af en eller få cerebrale metastaser på maksimalt 3 cm i diameter anbefales hvis muligt. Palliativ strålebehandling kan ligeledes anvendes som smertelindrende behandling af knoglemetastaser samt tumorkontrol, når det er teknisk muligt.

Valg af metode og dosis vurderes for den enkelte patient baseret på metastasens størrelse og placering.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 39-42 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Medicinsk behandling af knoglemetastaser

43. Zoledronesyre eller RANK-L hæmmer kan tilbydes patienter med mRCC og udbredte knoglemetastaser (A)

Ad anbefaling 43

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling er i overensstemmelse med NCCN og ESMO, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (32, 33). Anbefalingen bygger hovedsageligt på større randomiserede studier (118, 119) [2b, 1b].

Effekten af zolendronsyre er blandt andet blevet vist i et randomiseret dobbeltblindet fase III placebo studie (120) [1b]. I alt blev 773 patienter med enten osteolytiske, osteosklerotiske eller blandede knoglemetastaser fra lunge eller andre solide tumorer (bryst og prostata undtaget) inkluderet. Patienterne blev randomiseret til at modtage 4 mg zoledronsyre (n = 257), initialt 8 mg zoledronsyre, der dog senere blev reduceret til 4 mg (8/4 mg gruppen) (n = 266), eller placebo (n = 250). Raten af skeletrelaterede events (SRE) var reduceret for begge zoledronsyregrupper sammenlignet med placebo (38% for 4 mg, 35% for 8/4 mg og 44% for placebo), dog kun signifikant for 8/4 mg gruppen (p = 0,023). Der var dog en signifikant reduktion i tid til første SRE for 4 mg zoledronsyre-gruppen med en median på 230 dage versus 163 dage for placebo (p = 0,023). Samlet set blev risiko for at udvikle SRE reduceret (HR = 0,732; p = 0,017).

Ud fra denne population blev der foretaget en subgruppeanalyse på patienter med mRCC (121) [4]. Analysen omfattede 74 patienter og viste, at 4 mg zoledronsyre signifikant reducerede andelen af SRE (37% versus 74% for placebo; p = 0,015). Ligeledes var den gennemsnitlige skeletrelaterede morbiditet reduceret for zoledronsyregruppen (2,68 versus 3,38 for placebo, p = 0,014), og tid til første SRE var signifikant forlænget (median blev ikke opnået versus 72 dage for placebo; p = 0,006). Samlet set blev risikoen for at udvikle en SRE reduceret med 61% sammenlignet med placebo (HR 0,394; p = 0,008).

Et dansk retrospektivt studie af zoledronsyre i kombination med targeteret behandling viste tydelig klinisk effekt med meget lav rate af skeletrelaterede events (122) [2b]. Endvidere blev set en høj forekomst af osteonekrose af mandiblen; dette blev især set hos patienter behandlet med sunitinib i kombination med zoledronsyre. Behandling med zoledronsyre bør først initieres efter forudgående kæbekirurgisk vurdering.

I et randomiseret blindet fase III studie har man sammenlignet zoledronsyre og receptor activator of nuclear factor kappa B (RANKL) hæmmeren denosumabs egenskaber til at udsætte eller helt

forhindre SRE hos patienter med knoglemetastaser fra solide tumorer (undtagen mamma- og prostatacancer) eller myelomer (119) [1b]. I alt blev 1776 patienter randomiseret til at modtage enten 4 mg zoledronsyre (n = 890) eller 120 mg denosumab (n = 886), hvoraf 6% havde mRCC. Ingen af patienterne havde tidligere modtaget zoledronsyre eller lignende behandling. Den mediane tid til første SRE var 20,6 måneder for denosumab og 16,3 måneder for zoledronsyre, men denne forskel var ikke signifikant. De to medikamenter var statistisk ligeværdige i henhold til tid til første SRE (HR, 0,84; 95% CI, 0,71 til 0,98; p = 0,0007) og i henhold til tiden til første og efterfølgende (multiple) SRE (rate ratio, 0,90; 95% CI, 0,77 til 1,04; 0,14). Ligeledes fandt de heller ikke forskelle i den samlede overlevelse (HR, 0,95%; 95% CI, 0,83 til 1,08; p = 0,43) eller sygdomsprogression (HR, 1,00; 95% CI, 0,89 til 1,12; p = 1,0). De to behandlinger betragtes derfor som ligeværdige. Et retrospektivt studie på 41 mRCC patienter har påpeget en tendens til, at førstelinjebehandling med en angiogenesehæmmer og denosumab i kombination sandsynligvis øger risikoen osteonekrose (123) [2b].

Patientværdier og –præferencer

Knoglemetastaser, der ses hos 30 – 40% af alle mRCC patienter, er ofte associeret med mange smerter, nedsat livskvalitet og øget morbiditet. Det er vores erfaring, at patienterne foretrækker behandling, der kan udsætte SRE, og de er dermed overvejende indforstået med mulige bivirkninger. Det er dog op til den enkelte behandler at vurdere de enkelte patienter og planlægge behandlingsforløbet sammen med patienten ud fra patientens værdier og præferencer samt patientens risikovurdering og behandlingens bivirkningsprofil.

Rationale

Baseret på den ovenstående litteraturgennemgang anbefales det at tilbyde zoledronsyre eller denosumab til mRCC patienter med knoglemetastaser, dog bør zoledronsyre ikke gives sammen med sunitinib. Da litteraturen ikke viser store afgørende forskelle mellem de to behandlinger til mRCC, er det op til den enkelte behandler at vurdere, hvilket stof der er bedst egnet til den enkelte patient.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 43 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Patienter i behandling med zoledronsyre eller denosumab skal være i forebyggende behandling med kalk og D-vitamin. Behandlingen er associeret med osteonekrose i kæben og kæbekirurgisk vurdering inden opstart anbefales (119) [1b].

5. Referencer

1. Golabek T, Bukowczan J, Szopinski T, Chlosta P, Lipczynski W, Dobruch J, et al. Obesity and renal cancer incidence and mortality--a systematic review of prospective cohort studies. Ann Agric Environ Med. 2016;23(1):37–43.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2006;176(6 Pt 1):2353–8.
3. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;60(4):615–21.
4. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Mellemgaard A, McCredie M, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. Int J Cancer. 1995;63(2):216–21.
5. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2006;33(5):527–33.
6. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. Nat Clin Pract Urol. 2007;4(4):205–17.
7. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. Urologic oncology. 2012;30(2):220–4.
8. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. Br J Cancer. 2001;85(7):984–90.
9. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798–811.
10. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. J Am Soc Nephrol. 2003;14(1):197–207.
11. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. Eur Urol. 2022;82(5):529–42.
12. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019;75(1):74–84.
13. Cirillo L, Innocenti S, Becherucci F. Global epidemiology of kidney cancer. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(6):920–8.
14. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer. 2018;103:356–87.
15. Huang J, Leung DK, Chan EO, Lok V, Leung S, Wong I, et al. A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consumption, and Metabolic Syndrome. European urology focus. 2022;8(1):200–9.
16. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. Curr Opin Urol. 2018;28(1):62–79.
17. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(3):801–7.
18. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, Ritter DI, Wang J, Oh C, et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. Cell. 2018;173(2):355–70 e14.
19. Moch H, Ohashi R, Gandhi JS, Amin MB. Morphological clues to the appropriate recognition of hereditary renal neoplasms. Semin Diagn Pathol. 2018;35(3):184–92.
20. Lee SW, Kim HJ, Kazmi SZ, Choi YJ, Hong G, Kim YS, et al. Familial Risk of Renal Cell Cancer and Interaction with Obesity and Hyperglycemia: A Population-Based Study. The Journal of urology. 2022;208(2):251–8.
21. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. Eur Urol. 2022;82(4):399–410.
22. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). Urology. 2000;56(1):58–62.

23. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, Adeyoju A, Cartledge J, Kimuli M, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. BMJ Open. 2020;10(5):e035938.
24. Rabjerg M, Mikkelsen MN, Walter S, Marcussen N. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish single-center epidemiological study. APMIS. 2014;122(8):708–14.
25. Novick A, Campbell S. Renal tumors. Campbell's Urology, 8. Ed. p2672-732. 2002.
26. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. Semin Urol. 1989;7(3):158–71.
27. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. The Journal of urology. 1978;119(4):468–71.
28. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Huang JK, Chen KK, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. The Journal of urology. 1991;145(2):248–50.
29. Audenet F, Yates DR, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Roupret M. Genetic pathways involved in carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma: genomics towards personalized medicine. BJU international. 2012;109(12):1864–70.
30. Webster BR, Gopal N, Ball MW. Tumorigenesis Mechanisms Found in Hereditary Renal Cell Carcinoma: A Review. Genes (Basel). 2022;13(11).
31. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. Semin Oncol. 1995;22(1):42–60.
32. European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma Guidelines [Available from: http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.
33. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol. 2019;30(5):706–20.
34. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer version 4. 2019.
35. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;385(8):683–94.
36. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(9):1133–44.
37. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024;390(15):1359–71.
38. Allaf ME, Kim SE, Master V, McDermott DF, Harshman LC, Cole SM, et al. Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024;25(8):1038–52.
39. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022;400(10358):1103–16.
40. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10379):821–32.
41. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. J Clin Oncol. 2020;38(34):4064–75.
42. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med. 2016;375(23):2246–54.

43. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2017;35(35):3916–23.
44. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. Ann Oncol. 2018;29(12):2371–8.
45. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10032):2008–16.
46. Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, Stein MN, Meng MV, Alva AS, et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10407):1043–51.
47. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530–40.
48. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20(1):289–96.
49. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794–9.
50. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141–8.
51. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16(3):293–300.
52. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. BJU international. 2004;94(1):33–41.
53. Williams CM, Myint ZW. The Role of Anticoagulation in Tumor Thrombus Associated with Renal Cell Carcinoma: A Literature Review. Cancers (Basel). 2023;15(22).
54. Sandberg M, Bissette R, Waggener K, Ciancio G, Rodriguez AR. Reviewing the Current State of Renal Cell Carcinoma with a Tumor Thrombus: Epidemiology, Pathophysiology, Metastasis, and Systemic Therapy. Curr Urol Rep. 2025;26(1):71.
55. Hui S, Zeid K, Kou R, Mallick R, Carrier M, Wang TF. Management and outcomes in patients with tumor thrombus: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost. 2025;23(1):201–9.
56. Kaptein FHJ, van der Hulle T, Braken SJE, van Gennep EJ, Buijs JT, Burgmans MC, et al. Prevalence, Treatment, and Prognosis of Tumor Thrombi in Renal Cell Carcinoma. JACC CardioOncol. 2022;4(4):522–31.
57. Akerboom B, Martens ESL, Kaptein FHJ, Kondo T, van der Hulle T, van Gennep EJ, et al. Outcomes of anticoagulation treatment for renal cell carcinoma tumor thrombi: a systematic review. J Thromb Haemost. 2026;24(2):654–61.
58. Bex A, Ghanem YA, Albiges L, Bonn S, Campi R, Capitanio U, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update. Eur Urol. 2025;87(6):683–96.
59. Hæmostase DSfTo. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase [Available from: https://www.dsth.dk/.
60. ClinicalTrials.gov. Neoadjuvant Pembrolizumab and Axitinib in Renal Cell Carcinoma With Inferior Vena Cava Tumor Thrombus (NEOPAX) 2026 [Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05969496.
61. ClinicalTrials.gov. Neoadjuvant Lenvatinib and Pembrolizumab for IVC Tumor Thrombus NCT05319015 2025 [Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05319015.

62. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(9):1317–24.
63. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116–27.
64. Powles T, Plimack ER, Soulieres D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(12):1563–73.
65. Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. Eur Urol. 2023;84(5):449–54.
66. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Waddell T, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year survival and biomarker analyses of the phase 3 KEYNOTE-426 trial. Nat Med. 2025;31(10):3475–84.
67. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(14):1289–300.
68. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829–41.
69. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(7):888–98.
70. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115–24.
71. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584–90.
72. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277–90.
73. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061–8.
74. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer. 2013;49(6):1287–96.
75. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722–31.
76. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. J Clin Oncol. 2014;32(14):1412–8.
77. Motzer RJ PC, Alekseev B, Rha, SU. Health-related quality-of-life (HRQoL) analysis from the phase 3 CLEAR trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). Journal of Clinical Oncology. 2021.
78. Bedke J, Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Waddell T, et al. Health-related Quality of Life Analysis from KEYNOTE-426: Pembrolizumab plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2022;82(4):427–39.
79. Molina AM, Hutson TE, Nosov D, Tomczak P, Lipatov O, Sternberg CN, et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. Eur J Cancer. 2018;94:87–94.
80. Henriksen JN, Bottger P, Hermansen CK, Ladefoged SA, Nissen PH, Hamilton-Dutoit S, et al. Pazopanib-Induced Liver Toxicity in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Effect of

UGT1A1 Polymorphism on Pazopanib Dose Reduction, Safety, and Patient Outcomes. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(1):62–8 e2.
81. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol. 2018;73(3):311–5.
82. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Aren Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(10):1370–85.
83. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. J Immunother Cancer. 2020;8(2).
84. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer. 2022;128(11):2085–97.
85. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthelemy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020;5(6):e001079.
86. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. Eur Urol. 2016;69(1):4–6.
87. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1814–23.
88. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):917–27.
89. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591–7.
90. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2018;74(3):309–21.
91. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803–13.
92. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer. 2020;126(18):4156–67.
93. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. J Clin Oncol. 2017;35(34):3851–8.
94. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473–82.
95. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931–9.
96. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):552–62.
97. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, de Velasco G, Burotto M, Suarez C, et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024;391(8):710–21.

98. Rini B, Rodriguez CS, Albiges L, Jalkanen K, Oria GDV, Burotto M, et al. LBA74 Final analysis of the phase III LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Annals of Oncology. 2024;35:S1262–S3.
99. Powles T, Choueiri TK, Albiges L, Peltola K, de Velasco G, Burotto M, et al. Health-related quality of life with belzutifan versus everolimus for advanced renal cell carcinoma (LITESPARK-005): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2025;26(4):491–502.
100. Choueiri TK, Albiges L, Barthélémy P, Iacovelli R, Emambux S, Molina-Cerrillo J, et al. Tivozanib plus nivolumab versus tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following an immune checkpoint inhibitor: results of the phase 3 TiNivo-2 Study. Lancet. 2024;404(10460):1309–20.
101. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008;372(9637):449–56.
102. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256–65.
103. Porta C, Szczylik C, Casciano R, Fu S, Amzal B, Lister J, et al. Second-line cabozantinib versus nivolumab in advanced renal cell carcinoma: Systematic review and indirect treatment comparison. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;139:143–8.
104. Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, Tomer JM, Hobbs BP, Jia XS, et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019;20(10):1386–94.
105. Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, Bono P, Kellokumpu-Lehtinen P, Gross-Goupil M, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2019;108:33–40.
106. Wiele AJ, Bathala TK, Hahn AW, Xiao L, Duran M, Ross JA, et al. Lenvatinib with or Without Everolimus in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitors and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies. Oncologist. 2021;26(6):476–82.
107. Bergmann L, Albiges L, Ahrens M, Gross-Goupil M, Boleti E, Gravis G, et al. Prospective randomized phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer - results of the SUNNIFORECAST trial. Ann Oncol. 2025;36(7):796–806.
108. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Jr., Balzer-Haas N, George DJ, Heng DYC, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10275):695–703.
109. Ciccarese C, Iacovelli R, Brunelli M, Massari F, Bimbatti D, Fantinel E, et al. Addressing the best treatment for non-clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomised clinical trials comparing VEGFR-TKis versus mTORi-targeted therapies. Eur J Cancer. 2017;83:237–46.
110. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(1):78–86.
111. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(2):164–70.
112. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(5):417–27.
113. Heng DY WJ, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. . Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European urology. 2014;2014;66(4):704-10.

114. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. The Journal of urology. 2004;171(3):1071–6.
115. Iisager L, Ahrenfeldt J, Donskov F, Ljungberg B, Bex A, Lund L, et al. Multicenter randomized trial of deferred cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving checkpoint inhibitors: the NORDIC-SUN-Trial. BMC Cancer. 2024;24(1):260.
116. Dason S, Lacuna K, Hannan R, Singer EA, Runcie K. State of the Art: Multidisciplinary Management of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2023;43:e390038.
117. Vandaele S, Albersen M, Beuselinck B, Goffin K, Vandecaveye V, Vandermeulen H, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Extracranial Oligometastatic Renal Cell Carcinoma: State of the Art and Future Perspectives. Technol Cancer Res Treat. 2025;24:15330338251357344.
118. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, Bledsoe T, Sheplan LJ, Reddy CA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. Pract Radiat Oncol. 2012;2(4):e95–e100.
119. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29(9):1125–32.
120. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(16):3150–7.
121. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, Rosen L, Zheng M, Urbanowitz G. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. Clin Cancer Res. 2004;10(18 Pt 2):6397S–403S.
122. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71(9):1532–40.
123. Guillot A, Joly C, Barthelemy P, Meriaux E, Negrier S, Pouessel D, et al. Denosumab Toxicity When Combined With Anti-angiogenic Therapies on Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A GETUG Study. Clin Genitourin Cancer. 2019;17(1):e38–e43.

6. Metode

Anbefalingerne i denne retningslinje er udarbejdet af DaRenCas onkologer samt retningslinjekoordinatoren, hvorefter tilpasning til denne skabelon samt supplerende søgninger er udarbejdet af retningslinjekoordinatoren.

Litteratursøgning

Anbefalingerne tager udgangspunkt i eksisterende internationale retningslinjer udarbejdet af ESMO, NCCN og EAU, hvorfor der henvises her til for grundigere litteraturgennemgang (Se Søgestreng). Søgestrategi for supplerende litteratursøgning fremgår af Bilag 4. Derudover baseres de på eksisterende danske bestemmelser samt DaRenCas onkologers egne kliniske erfaringer. Supplerende søgninger er herefter udført i PubMed, Embase og Cochrane afgrænset til engelsksproget litteratur. Der er derudover ikke anvendt specifikke in- og eksklusionskriterier.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er grovsorteret og gennemgået af retningslinjekoordinator samt DaRenCas onkologer. Der er hovedsageligt lagt vægt på veludførte randomiserede studier samt systematiske reviews og metaanalyser. Evidensen er hovedsageligt blevet vurderet af retningslinjekoordinatoren.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af DaRenCas onkologer samt retningslinjekoordinatoren og bygger hovedsageligt på ESMO, NCCN og EAUs retningslinjer. Litteraturen på de relevante områder er derefter gennemgået for at sikre høj kvalitet af retningslinjen.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Der skal løbende være samtale med patient og pårørende omkring effekt, bivirkninger og livskvalitet til den onkologiske behandling. Det gælder særligt i de senere linjer, hvor bivirkninger skal stå mål med den mulige gevinst til behandlingen.

Interessentinvolvering

Denne retningslinje er udarbejdet uden patientinvolvering og uden direkte involvering fra andre onkologer end DaRenCas egne. Dog er anbefalingerne hovedsageligt i overensstemmelse med andre internationale retningslinjer.

Høring

Retningslinjen har været i høring i den danske nyrecancer patientforening DaNyCa i 2026.

Godkendelse

Faglig godkendelse

28. juni 2026. Retningslinjen er kommenteret og godkendt af alle medlemmer af DaRenCa. Input og kommentarer er gennemgået af DaRenCas onkologer samt koordinatoren for DaRenCas retningslinjer og er herefter indarbejdet i teksten, hvor det blev vurderet relevant.

Administrativ godkendelse

7. september 2016.

Behov for yderligere forskning

Der er efterhånden mange behandlingsmuligheder, der kan tilbydes mRCC patienter, og nye kommer til løbende. Der er derfor også et bestandigt behov for at evaluere disse nye behandlingsmuligheder med henblik på at kunne tilbyde den optimale behandlingsplan til den enkelte patient. Der mangler specifikt forskning vedrørende behandlingsmuligheder for patienter med mRCC med non clear cell subtyper samt cytoreduktiv nefrektomi i forbindelse med onkologisk behandling.

Forfattere og habilitet

- Anne Kirstine Møller Darras, overlæge, ph.d., Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Niels Fristup, Afdelingslæge. Ph d Onkologisk Afdeling Aarhus universitetshospital
- Niels Viggo Jensen, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Helle W. Hendel, overlæge, ph.d., Nuklearmedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Mette L. Holm, overlæge, Urologisk Klinik, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter
- Morten Jønler, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Lars Lund, professor, overlæge, dr.med., Urinvejskirurgisk Afdeling L, Odense Universitetshospital.
- Malene Lundsgaard, Overlæge Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Mia Gebauer Madsen, overlæge,ph.d., Urinvejskirurgisk afdeling K, Aarhus Universitetshospital.
- Kirsten Madsen, overlæge, Patologisk afdeling, Odense universitetshospital.
- Mette Nørgaard, professor, overlæge, ph.d., Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Frederik Thomsen, overlæge, ph.d.,Urologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- Thomas Norman Svendsen, patient repræsentant, DaNyCa.
- Billeddiagnostik, vacant
- Patologi, vacant

Ingen interessekonflikter for ovenstående forfattergruppe.

Plan for opdatering

Denne retningslinje opdateres i DaRenCa regi. I januar 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af skabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaRenCaData i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

På nuværende tidspunkt er der ikke opnået konsensus om specifikke onkologiske indikatorer, men udvalgte onkologiske data indgår i deskriptive tabeller i DaRenCaData. Der er dog ikke defineret en standard for målopfyldelse på grund af de manglende specifikke indikatorer.

Plan for audit og feedback

DaRenCaDatas årsrapport gennemgås ved national audit af DaRenCaDatas styregruppe, og regionalt afholdes der ligeledes audit af de respektive regioners resultater. Der arbejdes desuden på at få defineret onkologiske indikatorer, der specifikt kan indgå som standarder for målopfyldelse.

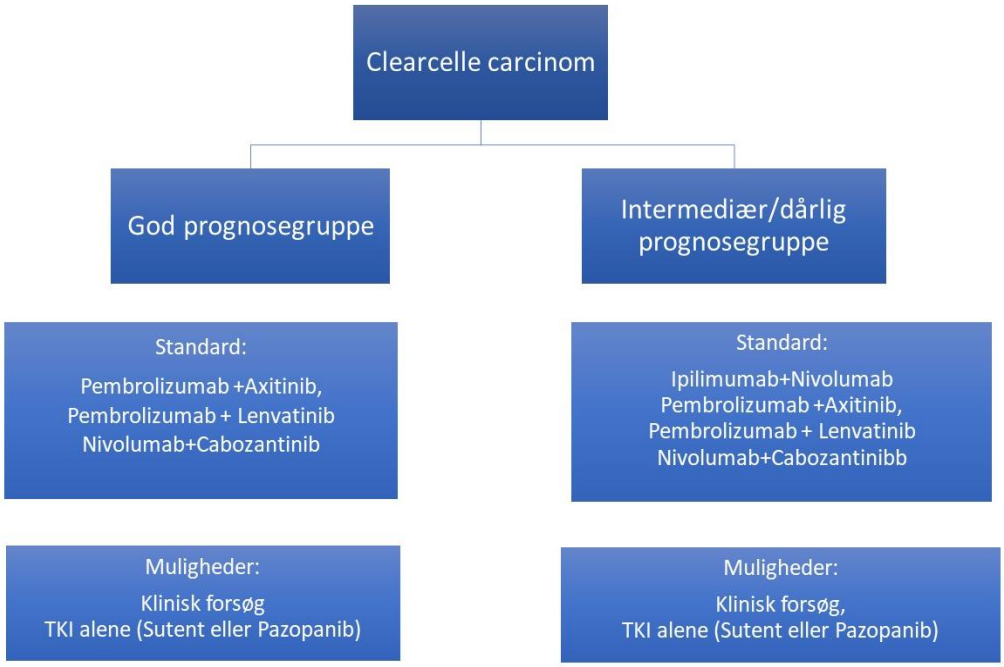
8. Bilag

Bilag 1. Behandlingsoversigt med randomiseret fase 3 forsøg

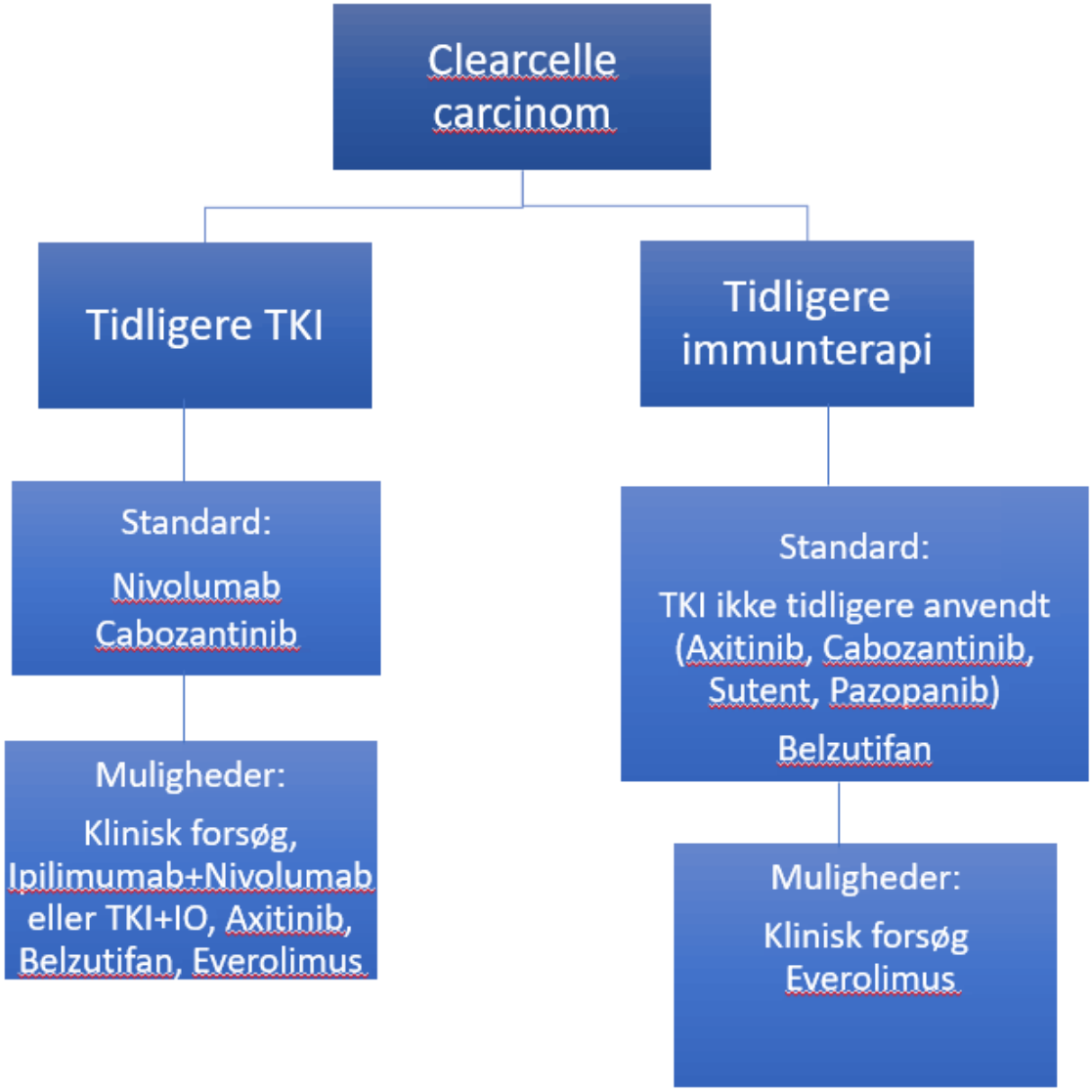
Studienavn	KEYNOTE-426	CHECKMATE-214	CLEAR	Checkmate 9ER
	Axitinib+Pembrolizumab vs Sutent (N=861)	Ipilimumab+Nivolumab vs. Sutent (N=1096)	Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Everolimus + Lenvatinib vs. Sutent (N= 1069)	Cabozantinib + Nivolumab vs. Sutent (N=651)
Variable				
IMDC prognosegrupper				
• God	31,2	23	31	22,6
• Intermediær	56,2	61	59,2	57,6
• Dårlig	12,6	17	9,3	19,7
Overall survival				
• Hazrad ratio for død	0,68,	0,72	0,66	0,70
• CI	95% CI 0,55–0,85	99,8% CI 0,62-0,85	95% CI 0,49-0,88	98,89% CI 0,55-0,90
• P-værdi	p=0,0003	0,001	0,005	p=0,0043
mPFS (måneder)				
• Kombinationsbehandling	15,4	12,4	23,9	16,6
• Sutent	11,1	12,3	9,2	8,3
Objektiv respons (%) i kombinationsbehandling	60	42	71,0	55,7
CR (%) i kombinationsbehandling	9	12	16,1	8
Progression som bedste respons	10,9	20	5,4	6,5

Bilag 2. Behandlingsalgoritmer

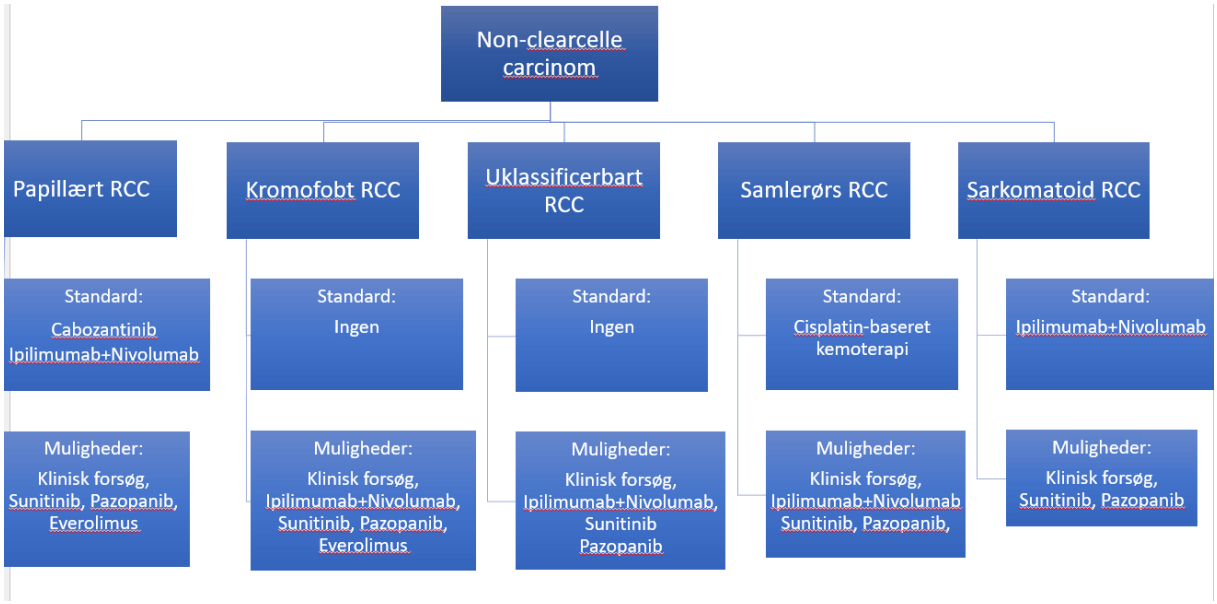
Figur 3 - Første linje behandling til patienter med metastatisk clearcelle renalcellecarcinom



Figur 4 - Anden linje behandling til patienter med metastatisk clearcelle renalcellecarcinom



Figur 5 - Første linje behandling til patienter med metastatisk non-clearcelle renalcellecarcinom



Bilag 3. Prognostisk stratificering

International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) score:

Modellen er udført af Daniel Heng og tager udgangspunkt i targeteret behandling (24, 25).
Følgende 6 risikofaktorer for kort overlevelse indgår i IMDC:

- Karnofsky performance status 80 eller lavere
- Periode på < 1 år fra nyrecancerdiagnose til start på onkologisk behandling
- Hæmoglobin < normal
- Korrigeret calcium > 10 mmol/dl (forhøjet ioniseret calcium)
- Neutrofiltal > øvre normalgrænse
- Trombocytter > øvre normalgrænse

Disse 6 risikofaktorer oversættes til følgende 3 risikogrupper:

- Patienter i god prognosegruppe: 0 risikofaktorer
- Patienter i intermediær prognosegruppe: 1-2 risikofaktorer
- Patienter i dårlig prognosegruppe: 3-6 risikofaktorer

Bilag 4. Søgestrategi

Anbefalingerne tager udgangspunkt i eksisterende internationale retningslinjer udarbejdet af EAU, NCCN og ESMO. Der tages derfor udgangspunkt i studier fra deres grundige litteratursøgninger, hvorfor der henvises hertil for en grundigere litteratursøgnings strategi. Herudover er der lavet ad hoc søgninger og anvendt kendt litteratur.

Ad hoc søgninger er lavet som 2 eller 3 bloksøgninger (både MESH og fritekst) alt efter formålet.

Blok 1	Blok 2	Blok3
Renal cell carcinoma *Renal cell cancer* *Renal cell neoplasm* *Renal cell adenocarcinoma* *Renal cell tumor* *Renal cell tumour* *Renal cancer* *Renal neoplasm* *Renal tumor* *Renal tumour* *Kidney carcinoma* *Kidney adenocarcinoma* *Kidney cancer* *Kidney neoplasm* *Kidney tumor* *Kidney tumour* *Nephrotic carcinoma* *Clear cell renal carcinoma* *Papillary renal carcinoma* *Chromophobe renal carcinoma* *Collecting duct carcinoma*	*Prognostic groups* *Prognostic subgroups* *Prognostic markers* *Prognostic factors* *Prognostic risk factors* *Risk factors* *Risk factor groups* *Risk factor subgroups* *Risk assessment* *Subgroup classification* *IMDC*	*Survival* *Overall survival* *Median survival* *Progression free survival* *Disease-free survival* *Survival analysis* *Survival rate* *Mortality* *Outcomes* *Outcome assessment* *Treatment outcome* *Effectiveness* *Comparative effectiveness* *Relative biological effectiveness*
	Therapy *Cancer therapy* *Adjuvant chemotherapy* *Adjuvant radiotherapy* *Cytostatic agents* *Antineoplastic agents* *Antitumor agents* *Anticancer agents* *Drug therapy* *Drug therapy, combination* *Antineoplastic agents, immunological* *Antineoplastic agents, alkylating* *Biological cancer agents* *Antimitotic agents* *Immunotherapy* *Angiogenic inhibitors* *Checkpoint inhibitors* *Protein kinase inhibitors* *Janus kinase inhibitors* *mTOR Inhibitors* *Multi-kinase inhibitors* *Multi-tyrosine kinase inhibitors* *Inhibitors* *Agents* *Drugs*	
	Cytoreductive nephrectomy *Cytoreductive nephrectomy AND therapy*	

Bilag 5. Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Flere af anbefalingerne er ikke godkendt af medicinrådet Ordlyden i anbefaling nr. 15 og 35 er ændret Følgende anbefalinger er nye: 22, 26, 33 og 36
Referencer	Referencer er opdateret

9. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.