



Renalcellecarcinomer – onkologisk behandling

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

25. januar 2023

Administrativ godkendelse

24. marts 2023 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2023

INDEKSERING

DaRenCa, Renalcellecarcinom,
Onkologisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Risikovurdering.....	4
Observation af mRCC patienter.....	4
Indgang i kliniske studier	4
Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i god IMDC prognosegruppe og clear cell histologi ...	4
Anbefalet førstelinjebehandling til mRCC patienter i IMDC intermedier eller dårlig prognosegruppe og clear cell histologi	4
Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunoterapi (IO+IO) eller TKI+IO hos mRCC patienter med clear cell histologi	5
Anbefalet behandling efter svigt af TKI hos mRCC patienter med clear cell histologi	5
Anbefalet systemisk behandling til patienter med mRCC og non clear cell histologi	6
Cytoreduktiv nefrektomi ved primært metastaserende nyrekræft	6
Strålebehandling af mRCC	7
Medicinsk behandling af knoglemetastaser	7
2. Introduktion	8
3. Grundlag	11
Risikovurdering.....	11
Observation af mRCC patienter.....	12
Indgang i kliniske studier	13
Førstelinjebehandling til mRCC patienter i god IMDC prognosegruppe og clear cell histologi	14
Førstelinjebehandling til mRCC patienter i IMDC intermedier eller dårlig prognosegruppe og clear cell histologi	18
Anbefalet behandling efter svigt af TKI hos mRCC patienter med clear cell histologi	20
Anbefalet behandling efter svigt af kombinationsimmunoterapi (IO+IO) eller TKI+IO hos mRCC patienter med clear cell histologi	23
Anbefalet systemisk behandling til patienter med mRCC og non clear cell histologi	24
Cytoreduktiv nefrektomi ved primært metastaserende nyrekræft	27
Strålebehandling af mRCC	28
Medicinsk behandling af knoglemetastaser	30
4. Referencer	33
5. Metode	39
6. Monitoreringsplan.....	41

7. Bilag	42
8. Om denne kliniske retningslinje.....	48

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor</i>
Anbefalinger	Der er tilkommet nye anbefalinger og formuleringen af nogle anbefalinger er ændret.
Litteratur- og evidensgennemgang	Opdateret i forbindelse med nye anbefalinger.
Referencer	Er opdateret i forhold til nye anbefalinger.
Bilag	Bilag 1 "Behandlingsoversigt med randomiseret fase 3 forsøg" tilføjet.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Risikovurdering

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

Observation af mRCC patienter

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

Indgang i kliniske studier

3. **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

4. **Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A)**
5. **Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab (A)**
6. **Cabozantinib i kombination med Nivolumab (A)**
7. **Sunitinib eller Pazopanib til patienter, der ikke er egnet til immunterapi (A)**

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

8. **Ipilimumab i kombination med nivolumab (A)**
9. **Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A)**

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

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

13. Cabozantinib (A)
14. Axitinib (A)
15. Lenvatinib/Everolimus (A)
16. Pazopanib (A)
17. Sunitinib (A)
18. Everolimus anbefales som efterfølgende behandling, hvor anden behandling ikke er en mulighed (A)

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

19. Nivolumab (A)
20. Nivolumab i kombination med ipilimumab til udvalgte patienter (B)
21. Axitinib i kombination med Pembrolizumab, Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab eller Cabozantinib i kombination med Nivolumab til udvalgte patienter (B)
22. 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)

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

Patienter med papillært mRCC

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

Patienter med andre non clear-undertyper

25. Sunitinib, pazopanib samt everolimus kan anvendes som førstelinjebehandling (A)
26. Kombinationsbehandling med ipilimumab og nivolumab kan anvendes som førstelinjebehandling til patienter med RCC med sarkomatoid (inklusiv rhabdoid) vækst (A)
27. Cisplatin-baseret kemoterapi kan anvendes som førstelinjebehandling til patienter med metastatisk samlerørscarcinom
28. 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

29. Beslutning om cytoreduktiv nefrektomi (CN) bør tages på MDT konference (D)
30. Patienter, der er egnede til CN, bør så vidt muligt indgå i kliniske forsøg (D)
31. Ved synkron metastatisk sygdom og lav metastatisk tumorbyrde anbefales CN til patienter, der er teknisk operable og maksimalt har 3 IMDC risikofaktorer (B)
32. Kirurgisk fjernelse af resttumor efter respons på onkologisk behandling bør overvejes til patienter i god IMDC prognosegruppe (C)

Strålebehandling af mRCC

33. Kurativt intenderet strålebehandling, eventuelt stereotaktisk anbefales til inoperable solitære perifere metastaser (B)
34. Stereotaktisk strålebehandling af cerebrale metastaser tilbydes patienter i god almen tilstand og med maksimalt 4 metastaser, der maksimalt er 3 cm i diameter (B)
35. Patienter med symptomgivende metastaser kan vurderes med henblik på palliativ strålebehandling (B)

Medicinsk behandling af knoglemetastaser

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

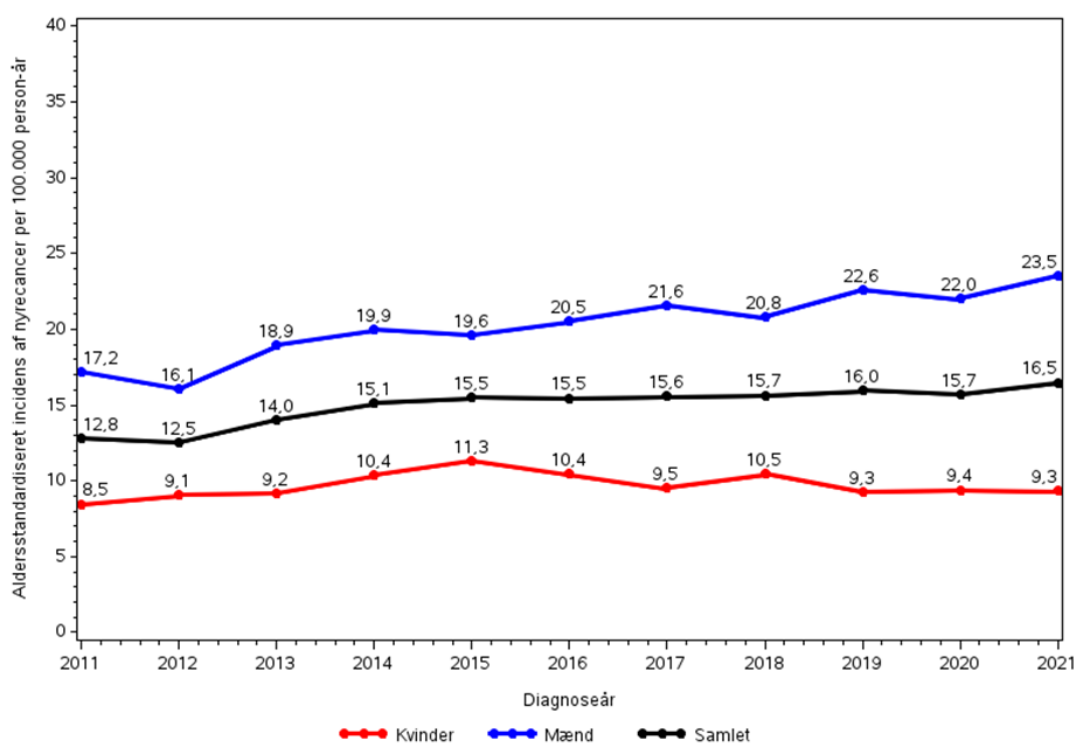
2. Introduktion

Epidemiologi

I Danmark konstateres fra 1. august 2020 til og med 31. juli 2021 i alt 1056 nydiagnosticerede nye tilfælde af renalcellecancer (RCC), hvilket udgør 2-3 % af alle kræfttilfælde (1, 2). Der ses overvægt af mænd i forhold til kvinder (ratio 2:1), der får stillet diagnosen. Antallet af tilfælde er stigende, og den nyeste opgørelse fra DaRenCaData viser en stigning i incidensen fra 12,8 pr. 100.000 indbyggere i 2010-11 til 16,8 pr. 100.000 indbyggere i 2017-18 (1). Den nedenstående graf er baseret på tal fra DaRenCaData (1) og viser den aldersstandardiserede incidensrate i Danmark per år. Som det ses af figuren, har den samlede incidensrate for nyrecancer været stigende frem til 2015, hvorefter den er nogenlunde stabil mellem 15,5 og 16,5 tilfælde per 100.000 personår frem til 2021. Der observeres i samme periode en stigning blandt mænd til nu 23,5 per 100.000 i 2021, mens incidensen for kvinder tenderer til at være nedadgående.

Størstedelen af patienterne er mellem 60 og 70 år, og ca. 50-60% opdages tilfældigt, ofte på grund af billeddiagnostik i forbindelse med anden udredning (1). Overlevelsen er betydeligt forbedret hen over de sidste 15 år nu med en observeret 1 års overlevelse på 89% og en observeret 5 års overlevelse på 70% (samlet for begge køn) (1).

Aldersstandardiseret incidensrate af nyrecancer, 2011-2021.
Standardiseringsår: 2011.



Tabel 1 viser antallet af nydiagnosticerede nyrecancerpatienter pr. region, nyrecancerens stadie på diagnosetidspunktet, køn- og aldersfordeling samt forekomst af andre kroniske sygdomme (komorbiditet) for denne population.

Ætologi

Ætologien til RCC er ikke endeligt afklaret, men rygning og fedme bliver regnet for at være etablerede risikofaktorer (3-9). Det skønnes at rygning kan forklare 20% til 30% af RCC hos mænd og mellem 10% og 20% hos kvinder (6). Ligeledes skønnes overvægt at kunne forklare 40% af RCC tilfældene i USA og 30% af tilfældene i Europa (10). Derudover tyder det på at hypertension, visse arbejdsmiljømæssige forhold og fysisk inaktivitet også kan være forbundet med RCC (9, 11). Yderligere ses der en øget forekomst hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (12).

I ældre litteratur anføres det, at har man en førstegradsslægtning med RCC, er risikoen for selv at få RCC 2-3 gange øget (13). I et nyere studie fandt man, at ca. 5% af patienterne med RCC havde en disponerende genvariant (14). En del af disse havde et arveligt syndrom, der disponerede til nyrecancer. De morfologiske karakteristika og tumor genetiske mekanismer beskrives ved de arvelige typer af RCC i en oversigtsartikel og et nyligt review (15, 16).

Patogenese og mulige behandlingstargets

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 (15, 17). 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-1 α , HIF-2 α og HIF-3 α). Dette medfører HIF akkumulation i cellen og dermed ukontrolleret øget transkription af adskillige gener, der har betydning for:

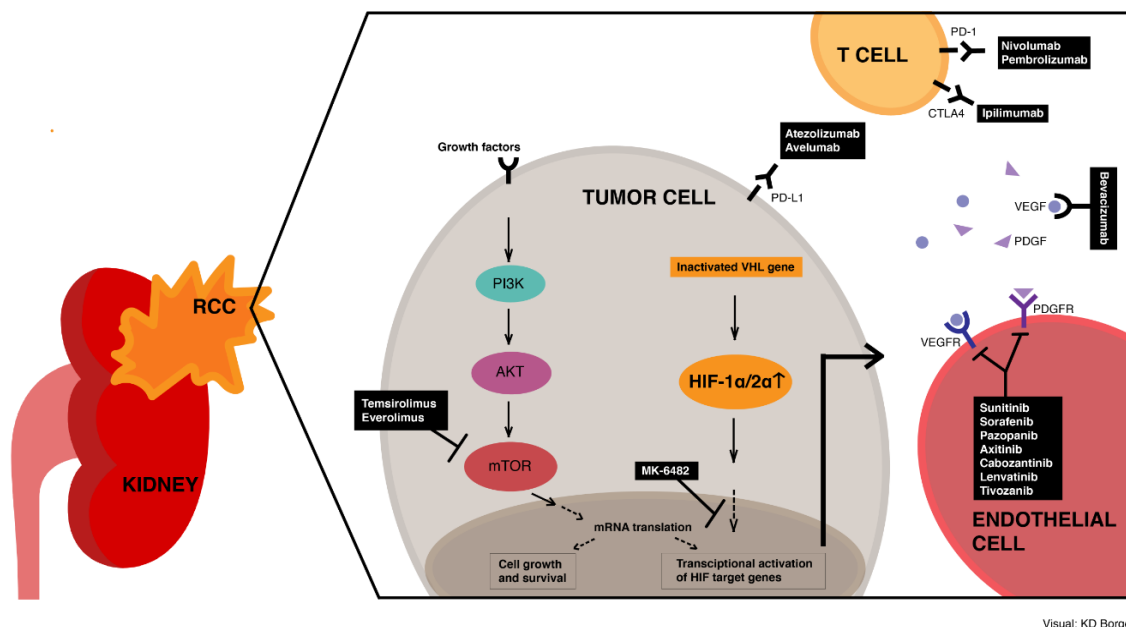
- angiogenese, dvs nydannelse af blodkar (vascular endothelial growth factor, VEGF; platelet-derived growth factor, PDGF),
- tumorproliferation, dvs vækst af tumor (transforming growth factor-alfa, TGF-alfa)
- metabolisme, dvs øget energiomsætning (glucose transporter, Glut 1; carbonic anhydrase IX, 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 (18). 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 (18). Efter introduktionen af checkpoint immunterapi anvendes interleukin-2 ikke længere i Danmark.

I 2006 blev behandling med angionesehæmmere introduceret, i alt er 8 lægemidler blevet godkendt i Danmark; sorafenib, sunitinib, pazopanib, tivozanib, axitinib, cabozantinib, everolimus og temsirolimus. Siden 2016 er immun-checkpoint-hæmmerbehandling blevet indført, først nivolumab som monoterapi, og fra 2019

kombinationsimmunterapi, nivolumab i kombination med ipilimumab. De seneste 2 år er der publiceret 4 fase 3-studier i New England Journal of Medicine, som alle viser at behandling med en kombination af angiogenesehæmmer og PD-1/PD-L1 inhibition forbedrer behandlingen.



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

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats 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) (19), European Society for Medical Oncology (ESMO) (20) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (21).

Patientgruppe

Denne retningslinje henvender sig til alle patientgrupper med mRCC – både behandlingsnaive 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.

3. Grundlag

Risikovurdering

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

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 (19-21). 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 (22) [2b]. Da kemoterapi ikke har virkning ved nyrecancer, og interferon kun har helt beskedne 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 $\leq 80\%$, 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 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 diagnostidspunkt til start onkologisk behandling < 1 år" til erstatning af faktoren "fravær af nefrektomi" (23) [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 (24) [2b]. Forhøjede neutrofile og trombocytter var ligeledes uafhængige risikofaktorer, og disse indgik også i modellen (se bilag 2). De 6 prognostiske risikofaktorer 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 (25) [2b] og har ligeledes vist sig brugbar til prognostisering af patienter i senere linjebehandlinger og non clear cell histologi (26) [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.

Bemærkninger og overvejelser

For gennemgang af IMDC modellen henvises til bilag 2.

Observation af mRCC patienter

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er i overensstemmelse med NCCN og ESMO, hvorfor der henvises hertil for grundig litteraturgennemgang (20, 21). Anbefalingen bygger hovedsageligt på et prospektivt fase II studie (27).

Et prospektivt multicenter fase II studie inkluderede 48 mRCC patienter med alle histologiske subtyper i perioden 2008-2013 (27) [2b]. Alle patienter var onkologisk behandlingsnaive 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 opfølgingsperioden varede indtil patienten overgik til aktiv behandling. Den mediane opfølgingsperiode 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% fortsatte 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 nytillkomne 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.

Bemærkninger og 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

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

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 protokoltagelse 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.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Førstelinjebehandling til mRCC patienter i god IMDC prognosegruppe og clear cell histologi

- 4. Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A)**
- 5. Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab (A)**
- 6. Cabozantinib i kombination med Nivolumab (A)**
- 7. Sunitinib eller Pazopanib til patienter, der ikke er egnet til immunterapi (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 4-7 er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (19-21). 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) (28) [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 (29). Studiet viste samlet for axitinib/pembrolizumab versus sunitinib 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 9% versus 3%. 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); $p = 0,0001$).

På ASCO 2021 præsenterede Brian Rini opdaterede data med 42,8 måneders opfølgning. Den mPFS og mOS i ITT-populationen var fortsat signifikant længere i axitinib/pembrolizumab gruppen end i sunitinib gruppen. Hos patienter med IMDC god prognosegruppe var der ikke længere nogen forskel i hverken OS (HR 1,17; 95% CI 0,76-1,8) eller PFS (HR 0,76; 95% CI 0,56-1,03) (28).

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) (30) [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 sunitinib 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 patienter i både god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Ved første follow-up efter median 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. Responstraterne 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) $p < 0,0001$) (31, 32).

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) (33) [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 (34).

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 ($p = 0,036$) (34).

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 (35) [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-måneders OS rate på 88% versus 93% (35). 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 gang daglig versus placebo (N=145) (36) [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 intermedieær 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 (37).

Et randomiseret non-inferiority studie, COMPARZ studiet, sammenlignede pazopanib og sunitinib som førstelinjebehandling hos 1100 patienter med clear cell mRCC (38) [1b]. Patienterne var fordelt med 28% i MSKCC favorabel prognosegruppe, 59% i intermedieær 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 intermedieær prognosegruppe og 9,9 versus 7,7 måneder for MSKCC dårlig prognosegruppe (38).

Der er derudover udført et mindre randomiseret dobbeltblindt studie, PISCES studiet, med henblik på at evaluere patient- og lægepræferencer mellem sunitinib og pazopanib (28, 39) [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 livslange bivirkninger eks i form af 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 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 (31, 40, 41).

Patientpræferencen i forhold til livskvalitet og bivirkninger ved sunitinib og pazopanib er undersøgt i et enkelt studie, hvor patienterne foretrak pazopanib (28). Dog skal det tages med i vurderingen, at bivirkninger så som leverfunktionspåvirkning kan være karakteristisk ved pazopanib (42), hvilket kan håndteres i klinisk praksis (43). 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 immunterapi ikke tåles, de to præparater vurderes ligeværdige i effekt, men forskelle i bivirkninger og præferencer kan have betydning for valg af behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

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

8. **Ipilimumab i kombination med nivolumab anbefales som førstelinjebehandling (A)**
9. **Axitinib i kombination med Pembrolizumab (A)**
10. **Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab (A)**
11. **Cabozantinib i kombination med Nivolumab (A)**
12. **Sunitinib eller Pazopanib til patienter, der ikke er egnet til immunterapi (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for komplet gennemgang (19-21, 44). 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 (35) [1b]. Efter den initiale publikation er der publiceret opdaterede data med 36 måneders (45), 42 måneders (46) og 5 års (median 67,7 måneders) opfølgning (47). Den mediane OS i IMDC intermediær/dårlig prognosegruppe efter minimum 5 års opfølgning var 47 måneder for 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 nivolumab/ipilimumab var den objektive responsrate 42,1% versus 26,8% i suted 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 (48).

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab

Se s. 15

Cabozantinib i kombination med nivolumab

Se s. 15 og 16.

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 livslange bivirkninger eks i form af substitutionsbehandling, hvis en hormonproducerende kirtel ophører med at fungere grundet bivirkninger til immunterapien. Omvendt så har behandlinger 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/nivolumab eller en TKI/IO-kombination (axitinib/pembrolizumab, lenvatinib/pembrolizumab eller cabozantinib/nivolumab). Livskvalitetsdata har vist at ipilimumab/nivolumab tåles bedre end sunitinib monoterapi (35). Livskvalitetsdata har vist at TKI/IO tåles bedre end eller lige så godt som sunitinib monoterapi (31, 40, 41).

Patientpræferencen i forhold til livskvalitet og bivirkninger ved sunitinib og pazopanib er undersøgt i et enkelt studie, hvor patienterne foretrak pazopanib (39). 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.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

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

13. Nivolumab (A)

14. Nivolumab i kombination med ipilimumab til udvalgte patienter (B)

15. Axitinib i kombination med Pembrolizumab, Lenvatinib i kombination med Pembrolizumab eller Cabozantinib i kombination med Nivolumab til udvalgte patienter (B)

16. 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)

Litteratur og evidensgennemgang

Alle anbefalinger er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises hertil for grundig litteraturgennemgang (19-21, 49). 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 (50) [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 overlevelseseanalyse viste signifikant forbedret median OS med næsten 5 måneder hos patienter behandlet med cabozantinib (21,4 versus 16,5 måneder) (51).

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) (52) [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 (53) [1a].

Nivolumab

I et åbent randomiseret fase III studie blev nivolumab sammenlignet med everolimus (54) [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 opfølgingsdata på ovenstående regime er blevet publiceret (55). 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 (N311, N113 og N313 mg/kg); af disse var cirka halvdelen tidligere behandlet med angiogenesehæmmer (både VEGF-hæmmere og mTOR-hæmmere) samt tidligere cytokinbehandling (56) [2b]. Hos patienter behandlet med N311 (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 (35) [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.

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 (57) [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) (58).

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 (59).

Axitinib

I et større randomiseret fase III studie (AXIS) blev effekten og sikkerheden af axitinib og sorafenib sammenlignet som andenlinjebehandling (59) [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) (60). Det blev vurderet, at PFS var uændret til fordel for Axitinib med PFS på 8,2 måneder versus 5,7 måneder.

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 bivirkningsprofil.

Rationale

Der findes på nuværende tidspunkt en række behandlingsmuligheder som efterfølgende behandling til mRCC patienter efter svigt af tidligere angiogenesehæmmerbehandling. Baseret på den ovenstående 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 angionegensehæmmer som ikke tidligere er anvendt. Også everolimus kan benyttes.

Bemærkninger og 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 (61).

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

17. Cabozantinib (A)

18. Axitinib (A)

19. Lenvatinib/Everolimus (A)

20. Pazopanib (A)

21. Sunitinib (A)

22. Everolimus anbefales som efterfølgende behandling, hvor anden behandling ikke er en mulighed (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (19-21). Der foreligger et enkelt prospektivt studie samt 1 retrospektiv opgørelse (62, 63).

Et prospektivt fase II studie analyserede axitinib efter svigt af checkpoint immunterapi (62)[2b]. 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 (63) [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 opfølgingsperiode 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 \geq grad 3).

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.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

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

Patienter med papillært mRCC

23. Cabozantinib (B)

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 23 og 24 er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (19-21).

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.

Patienter med papillært mRCC

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 (64). 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.

Pembrolizumab

Keynote 427-studiet var et fase 2 studie, der undersøgte effekten af pembrolizumab til patienter med non-clear celle mRCC (65). Der blev inkluderet 165 patienter i studiet, hvoraf 118 patienter havde papillært mRCC (71,5%). Respons raten var 28,8% (95% CI, 20,8-37,9%), mPFS var 5,5 måneder (95 % CI 3,9-6,1 måneder) og mOS var 31,5 måneder (95 % CI 25,5 måneder-NR).

Patienter med andre nonclear undertyper

- 25. Sunitinib, pazopanib samt everolimus kan anvendes som førstelinjebehandling (A)**
- 26. Kombinationsbehandling med ipilimumab og nivolumab kan anvendes som førstelinjebehandling til patienter med mRCC med sarkomatoid (inklusive rhabdoid) vækst (A)**
- 27. Cisplatin-baseret kemoterapi kan anvendes til patienter med mRCC og samlerørskarcinom (C)**
- 28. Efter svigt af førstelinjebehandling kan anbefalinger til clear cell histologi anvendes, hvis patienten fortsat er i god almen tilstand (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 20 – 22 er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (19, 21) Anbefalingerne bygger hovedsageligt på et systematisk review med metaanalyse (66).

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 (66) [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 angiogenesehæmmer 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) (35) [1b]. En retrospektiv subgruppeanalyse fokuserede på effekten af de to behandlinger hos patienter med og uden sarkomatoid komponent (67) [2b]. 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

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

Non clear cell RCC udgør cirka 15% af alle nyrekræfttilfælde, og der foreligger meget få prospektive randomiserede studier, der har medtaget non clear cell RCC; evidensen for anbefaling af behandling er derfor svag. Den ovenstående metaanalyse over forsøg med non clear cell RCC-patienter, 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.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Cytoreduktiv nefrektomi ved primært metastaserende nyrekræft

- 29. Beslutning om cytoreduktiv nefrektomi (CN) bør tages på MTD-konference (D)**
- 30. Patienter, der er egnede til CN, bør om muligt indgå i kliniske forsøg (D)**
- 31. Ved synkron metastatisk sygdom og lav metastatisk tumorbyrde anbefales CN til patienter, der er teknisk operable og maksimalt har 3 IMDC risikofaktorer (B)**
- 32. Kirurgisk fjernelse af resttumor efter respons på onkologisk behandling bør overvejes til patienter i god IMDC prognosegruppe (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 23 er i overensstemmelse med NCCN, ESMO og EAU, hvorfor der henvises her til for komplet litteraturgennemgang (19-21, 68). Anbefalingen bygger hovedsageligt på 2 randomiserede studier SURTIME og CARMENA (68, 69) samt et retrospektivt kohortestudie (70). Anbefaling 23 og 24 bygger på konsensus i DaRenCa. For gennemgang af evidens for anbefaling 26, henvises der til retningslinjen om kirurgisk behandling af RCC.

Cytoreduktiv nefrektomi (CN) før medicinsk onkologisk behandling har tidligere været standardbehandlingen ved mRCC (71)[1a]. 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 (70) [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 nyligt publiceret to prospektive randomiserede studier vedrørende betydningen af CN hos patienter behandlet med targeteret behandling (68, 69) I det første studie sammenlignedes behandling med sunitinib før CN og CN før behandling med sunitinib (SURTIME studiet) (68)[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 (69) [1b]. I alt blev 450 patienter, der var egnede til CN, inkluderet. Ved en planlagt interimanalyse var den gennemsnitlige opfølgingsperiode 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.

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.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Strålebehandling af mRCC

- 33. Kurativt intenderet strålebehandling, eventuelt stereotaktisk anbefales til inoperable solitære perifere metastaser (B)**
- 34. Stereotaktisk strålebehandling af cerebrale metastaser tilbydes patienter i god almen tilstand og med maksimalt 4 metastaser, der maksimalt er 3 cm i diameter (B)**

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er i overensstemmelse med EAU, ESMO og NCCN, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (19-21). Anbefaling vedrørende antal og størrelse af cerebrale metastaser er i overensstemmelse med NCCN (21).

Et nyligt systematisk review med metanalyse belyser fordelene ved stereotaktisk strålebehandling af både ekstra- og intrakranielle RCC-metastaser (72)[2a]. I alt indgik 28 studier, heraf 27 retrospektive. Metaanalysen omfatter i alt 1602 patienter, heraf 923 med intrakranielle metastaser, sammenlagt 2733 cerebrale metastaser. Ved brug af en random-effekt model fandt man, at effekten for 1 års lokal tumorkontrol var på 89 % (95 % CI: 83,6 – 93,7 %, I² = 71%) for ekstrakranielle metastaser og 90,1% (95 % CI: 83,5 95,3 %, I² = 74%) for intrakranielle metastaser. Etårsoverlevelsen var 86,8 % (95 % CI: 62 – 99,8, I² = 95 %) for ekstrakranielle metastaser og 49,7 % (95 % CI: 41,1 – 58,3 %, I² = 72 %) for intrakranielle metastaser. Hyppigheden af grad 3/4 toksicitet var 0,7 % og 1,1 % for henholdsvis ekstra- og intrakranielle metastaser. Metaanalysen viser overordnet, at stereotaktisk strålebehandling er effektiv til lokalkontrol af metastaser og generelt tåles godt af patienterne.

Et af de inkluderede studier peger på, at det kan være en fordel at kombinere stereotaktisk strålebehandling af cerebrale metastaser med targeteret behandling idet de fandt, at den mediane overlevelse var 16,6 måneder for denne patientgruppe sammenlignet med 7,7 måneder for dem, der kun modtog stereotaktisk strålebehandling af deres cerebrale metastaser (73) [2b]. Studiet er dog meget lille, og patientgruppen meget heterogen i forhold til, hvilken targeteret behandling patienterne modtog.

Der findes ligeledes et systematisk review fra 2018 med 9 studier med data vedrørende stereotaktisk strålebehandling til behandling af RCC metastaser i columna (74) [2a]. De fandt ingen randomiserede studier på området, men 6 retrospektive studier og 3 prospektive studier. Lokalkontrol af metastase ved stereotaktisk strålebehandling blev rapporteret i 8 af studierne, og raten var 71,2% - 85,7% efter 1 år, hvilket er en signifikant forbedring i forhold til konventionel strålebehandling. Der var ligeledes en betydelig smertereduktion hos 41% - 95% af patienterne. Data om kompressionsfrakturer var beskrevet i 4 af studierne. Raten af frakturer var mellem 16% - 27,5%, og behandling med en enkeltfraktion resulterede i øget risiko for fraktur. Samlet set oplevede 23% - 38,5% bivirkninger, men kun 3 tilfælde var grad 3 bivirkning i form af kvalme.

Stereotaktisk radioterapi (SBRT) har ligeledes vist sig at være bedre som smertelindrende behandling af metastaser i columna sammenlignet med konventionel strålebehandling (CRT) (75) [2b]. Man har således sammenlignet responsrater i forhold til smerter hos 76 patienter, der fik SBRT, med 34 patienter, der fik CRT. Den mediane opfølgingsperiode 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.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Medicinsk behandling af knoglemetastaser

36. Zoledronsyre eller RANK-L hæmmer kan tilbydes mRCC patienter med udbredte knoglemetastaser (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling er i overensstemmelse med NCCN og ESMO, hvorfor der henvises her til for grundig litteraturgennemgang (19, 20). Anbefalingen bygger hovedsageligt på større randomiserede studier (75, 76).

Effekten af zoledronsyre er blandt andet blevet vist i et randomiseret dobbeltblindet fase III placebo studie (77) [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 (78). 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 (79) [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 (76)[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 (80) [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 indforståede 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.

Bemærkninger og 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 (76).

4. Referencer

1. Gruppe. DUC. DaRenCaData årsrapporter.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisterets årsrapporter 2016.
3. 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.
4. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1):2353-8.
5. 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.
6. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Møller 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.
7. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(4):205-17.
8. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2006;33(5):527-33.
9. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2012;30(2):220-4.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Webster BR, Gopal N, Ball MW. Tumorigenesis Mechanisms Found in Hereditary Renal Cell Carcinoma: A Review. *Genes (Basel)*. 2022;13(11).
16. 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.
17. 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 Int*. 2012;109(12):1864-70.
18. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol*. 1995;22(1):42-60.
19. Urology. EAo. Renal Cell Carcinoma Guidelines.

20. 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.
21. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer version 4. 2019.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829-41.
32. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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).
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev VB, et al. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1029-39.
66. 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.
67. Ciccicarese 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004;171(3):1071-6.
72. Zaorsky NG, Lehrer EJ, Kothari G, Louie AV, Siva S. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(5):515-23.
73. Cochran DC, Chan MD, Aklilu M, Lovato JF, Alphonse NK, Bourland JD, et al. The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2012;116(5):978-83.
74. Smith BW, Joseph JR, Saadeh YS, La Marca F, Szerlip NJ, Schermerhorn TC, et al. Radiosurgery for Treatment of Renal Cell Metastases to Spine: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2018;109:e502-e9.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. 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.
80. 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.

5. 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. 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.

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 2022.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

23. januar 2023. 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:

24. marts 2023

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vil være op til Medicinrådets fagudvalg i nyrekræft at vurdere og varetage dette, hvorefter deres anbefalinger vil blive inkorporeret i behandlingsplanen for den enkelte patient.

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

- Anne Kirstine H. Møller, 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
 - Anette P. Pilt, overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
 - Astrid Petersen, overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
 - Claus V. Jensen, overlæge, Radiologisk Klinik, Rigshospitalet
 - Helle W. Hendel, overlæge, ph.d., Nuklearmedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
 - Lars Lund, professor, overlæge, dr.med., Urinvejskirurgisk Afdeling L, Odense Universitetshospital
 - Malene Lundsgaard, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
 - Mette L. Holm, overlæge, Urologisk Klinik, Rigshospitalet
 - Mette Nørgaard, professor, overlæge, ph.d., Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
 - Morten Jønler, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
 - Nessn Azawi, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
 - Ulla Møldrup, overlæge, Urinvejskirurgisk Afdeling K, Aarhus Universitetshospital
- Ingen interessekonflikter for ovenstående forfattergruppe.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

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 indicatorsæt, 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.

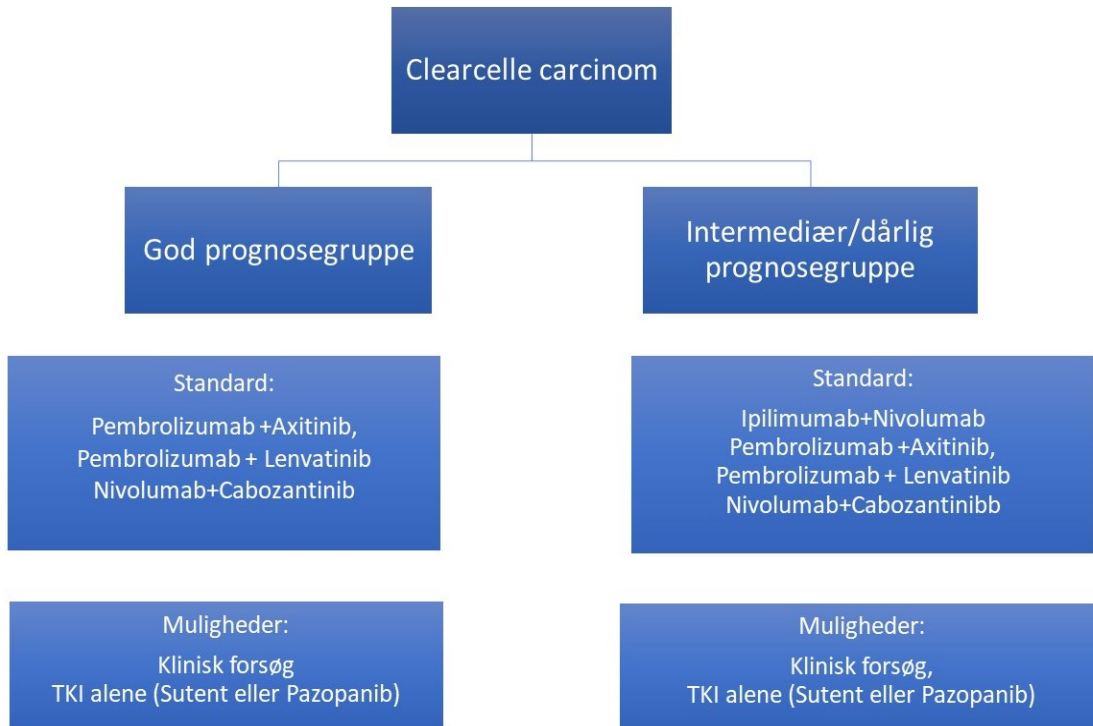
7. Bilag

Bilag 1. Behandlingsoversigt med randomiseret fase 3 forsøg

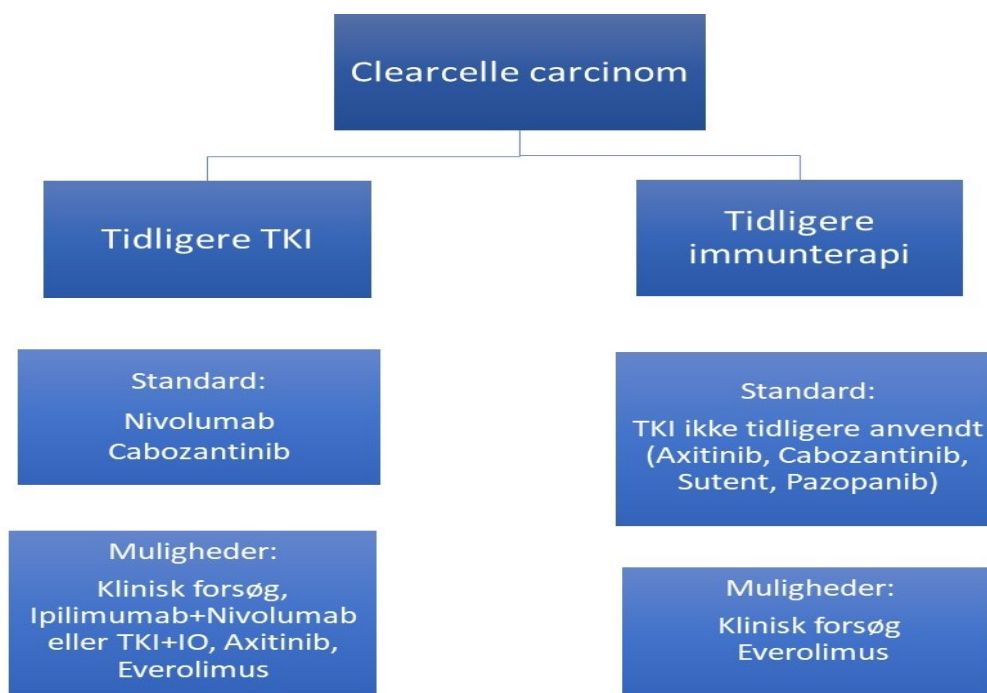
Studienavn	KEYNOTE-426	CHECKMATE-214	CLEAR	Checkmate 9ER
	Axitinib+Pembrolizumab vs. Suted (N=861)	Ipilimumab+Nivolumab vs. Suted (N=1096)	Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Everolimus + Lenvatinib vs. Suted (N= 1069)	Cabozantinib + Nivolumab vs. Suted (N=651)
Variable				
IMDC prognosegrupper				
• God	31,2	23	31	22,6
• Intermediær	56,2	61	59,2	57,6
• Dårlig	12,6	17	9,3	19,7
Overall survival				
• Hazard 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
• Suted	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

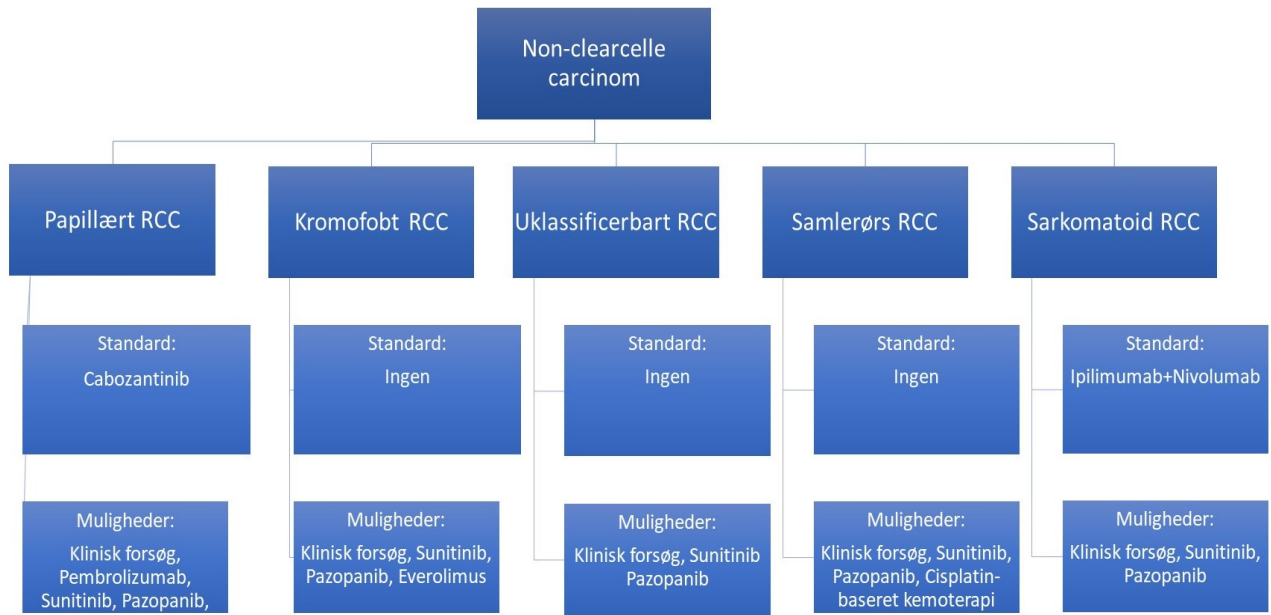
Figur 1. Første linje behandling til patienter med metastatisk clearcelle renalcellecarcinom



Figur 2. Anden linje behandling til patienter med metastatisk clearcelle renalcellecarcinom



Figur 3. 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
<i>Renal cell carcinoma</i>	<i>Prognostic groups</i>	<i>Survival</i>
<i>Renal cell cancer</i>	<i>Prognostic subgroups</i>	<i>Overall survival</i>
<i>Renal cell neoplasm</i>	<i>Prognostic markers</i>	<i>Median survival</i>
<i>Renal cell adenocarcinoma</i>	<i>Prognostic factors</i>	<i>Progression free survival</i>
<i>Renal cell tumor</i>	<i>Prognostic risk factors</i>	<i>Disease-free survival</i>
<i>Renal cell tumour</i>	<i>Risk factors</i>	<i>Survival analysis</i>
<i>Renal cancer</i>	<i>Risk factor groups</i>	<i>Survival rate</i>
<i>Renal neoplasm</i>	<i>Risk factor subgroups</i>	<i>Mortality</i>
<i>Renal tumor</i>	<i>Risk assessment</i>	<i>Outcomes</i>
<i>Renal tumour</i>	<i>Subgroup classification</i>	<i>Outcome assessment</i>
<i>Kidney carcinoma</i>	<i>IMDC</i>	<i>Treatment outcome</i>
<i>Kidney adenocarcinoma</i>	<i>Therapy</i>	<i>Effectiveness</i>
<i>Kidney cancer</i>	<i>Cancer therapy</i>	<i>Comparative effectiveness</i>
<i>Kidney neoplasm</i>	<i>Adjuvant chemotherapy</i>	<i>Relative biological</i>
<i>Kidney tumor</i>	<i>Adjuvant radiotherapy</i>	<i>effectiveness</i>
<i>Kidney tumour</i>	<i>Cytostatic agents</i>	
<i>Nephrotic carcinoma</i>	<i>Antineoplastic agents</i>	
<i>Clear cell renal carcinoma</i>	<i>Antitumor agents</i>	
<i>Papillary renal carcinoma</i>	<i>Anticancer agents</i>	
<i>Chromophobe renal carcinoma</i>	<i>Drug therapy</i>	
<i>Collecting duct carcinoma</i>	<i>Drug therapy, combination</i>	
	<i>Antineoplastic agents, immunological</i>	

	<p><i>Antineoplastic agents, alkylating</i></p> <p><i>Biological cancer agents</i></p> <p><i>Antimitotic agents</i></p> <p><i>Immunotherapy</i></p> <p><i>Angiogenic inhibitors</i></p> <p><i>Checkpoint inhibitors</i></p> <p><i>Protein kinase inhibitors</i></p> <p><i>Janus kinase inhibitors</i></p> <p><i>mTOR Inhibitors</i></p> <p><i>Multi-kinase inhibitors</i></p> <p><i>Multi-tyrosine kinase inhibitors</i></p> <p><i>Inhibitors</i></p> <p><i>Agents</i></p> <p><i>Drugs</i></p>	
	<p><i>Cytoreductive nephrectomy</i></p> <p><i>Cytoreductive nephrectomy AND therapy</i></p>	

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP. Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.