

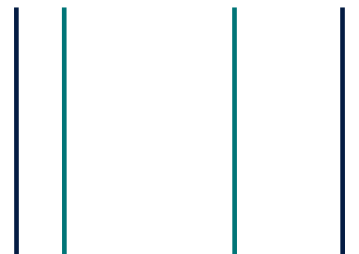


Sammenslutningen af Kræftafdelinger
Co-operative Cancer Departments

Behandling af Nyrecancer

Referenceprogram

December 2007



1.	Introduktion	3
1.1.	Indledning	3
1.2.	Forekomst	3
1.2.1.	Ætiologi	3
1.2.2.	Epidemiologi	4
1.2.3.	Genetik	4
1.2.4.	Cytogenetik	4
1.2.5.	Hyppeghed for forekomsten af sygdommen	5
1.2.6.	Befolkningsgrupper	5
1.2.7.	Sygdomsforløb/sygdommens symptomer	5
1.2.8.	Prognose/prognostiske faktorer	6
2.	Patientforløb	8
2.1.	Undersøgelse	8
2.1.1.	Udredning	8
2.1.2.	Histologi	8
2.1.3.	Stadieinddeling	8
2.2.	Behandling	9
2.2.1.	Mulige behandlinger	9
2.2.2.	Behandlingsvarighed	15
2.2.3.	Kontrol	15
2.3.	Bivirkninger/risici	16
2.3.1.	Akutte bivirkninger	16
2.3.2.	Kroniske bivirkninger	16
2.3.3.	Risici	16
3.	Organisation	17
3.1.	Sygehuse med lands- og landsdelsfunktioner	17
3.2.	Trykte publikationer	17
4.	Referenceliste	18

Opdateret december 2007:

Frede Donskov, dr.med. Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Erik Højkjær Larsen, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Hans von der Maase, dr.med. Onkologisk klinik, Rigshospitalet

1. introduktion

I det følgende gennemgås renalcellecarcinom (RCC), nyrekræft hos voksne. RCC er blandt de 10 hyppigste kræftformer hos mænd og de 15 hyppigste hos kvinder, og udgør 2% af alle cancertilfælde.

Den europæiske relative 5 års overlevelse for nyrecancer er 59%. Til sammenligning er den danske 5 års overlevelse 47% ¹.

I alt 6 præparater har dokumenteret effekt ved metastatisk RCC (mRCC), heraf er 4 godkendt af FDA, og 3 stærke kandidater står klar i den umiddelbare pipeline.

RCC har hidtil i Danmark kun haft megen lille bevågenhed. Der er imidlertid nu grundlag for en betydelig forstærket indsats mod denne sygdom.

Nedenfor er gengivet et kort resumé over behandlingsmulighederne ved RCC og metastatisk RCC (mRCC).

Tabel. Resumé af behandlingsmuligheder ved RCC og mRCC

Sygdomsstatus	Behandling
Lokaliseret RCC	Partiel nefrektomi / nefrektomi
Adjuverende behandling	Kun i forsøgsprotokol
Lokaliseret RCC + solitær metastase	Kirurgi hvis teknisk muligt
Solitær metastase	Kirurgi, stereotaktisk strålebehandling, RF-ablation, cryobehandling
mRCC, ingen sygdomssymptomer, & ingen CNS-, knogle- eller levermetastaser	Cytoreduktiv nefrektomi hos selekterede patienter efterfulgt af systemisk behandling
mRCC, god prognosegruppe	IL-2/IFN- α + evt kirurgi af restsygdom
mRCC, god prognosegruppe	Sunitinib
mRCC, god prognosegruppe	IFN- α + bevacizumab
mRCC, dårlig prognosegruppe	Temsirolimus
mRCC, 2. linie behandling	Sorafenib / Sunitinib
mRCC, 2. linie behandling	Forsøgsprotokoller med biologisk målrettede stoffer
mRCC, 2/3. linie behandling	Dendritcellevaccination
mRCC, udbredt knoglemetastasering	Zometa
mRCC, dårlig almentilstand	Medroxyprogesteron acetat / Prednisolon / symptomatisk behandling

1.1. Indledning

RCC opstår fra nyrens tubulære epithel og er karakteriseret ved mangel på tidlige symptomer, behandlingsresistens overfor kemoterapi og strålebehandling, samt forskelligartet klinisk sygdomsforløb. Hos voksne udgør renalcellecarcinomer 85% og transitiocellulære pelvis renis carcinomer 15% af de maligne nyrecancer. Sidstnævnte behandles efter principperne for blærecancer. Hos børn er den hyppigste nyrecancer Wilms tumor.

1.2. Forekomst

1.2.1. Ætiologi

Den vigtigste risikofaktor er rygning, som forårsager op til 30 % af tilfældene ².

1.2.2. Epidemiologi

Median alder er 65 år. Mand-kvinde ratio er 2,5:1. En lang række epidemiologiske case-kontrol studier har været udført ². Op til 30% af RCC skyldes rygning, og derudover er der påvist association til hypertension, overvægt samt end-stage nyresygdom ³.

1.2.3. Genetik

Nyrecancer opstår generelt sporadisk, kun et mindretal (2%) er arvelige. Der er identificeret 4 former for arvelig nyrecancer ^{4,5}

- **von Hippel-Lindau (VHL) genet og clear celle RCC:** Den bedst undersøgte form for arvelig nyrecancer er den som er relateret til VHL syndromet (risiko for udvikling af tumorer i cerebellum, medulla, retina, indre øre, pancreas, binyrer og nyrer). Syndromet er autosomal dominant arveligt og optræder med frekvens 1/40.000 fødsler. VHL genet blev identificeret på kromosom 3 i 1993 ⁶.
- ***c-Met* genet og Type 1 papillært RCC:** oncogenet *c-Met* blev lokaliseret på kromosom 7 i 1997 ⁷.
- **Fumarat hydratase genet og Type 2 papillært RCC:** Mutationer i genet for citratcyclus-enzymet fumarat hydratase medfører kutane og uterine leiomyomer samt en aggressiv form for type 2 papillært RCC, et syndrom kaldet Hereditær Leiomyom Renalcellecarcinom. Genet blev identificeret på kromosom 1 i 2002 ⁸.
- **Birt Hogg Dubé (BHD) genet og kromofobt RCC:** BHD-syndromet (risiko for udvikling af kutane noduli, lungecyster samt bilaterale multifocale nyretumorer) er autosomt dominant og forårsager oftest kromofobt RCC. BDH genet blev identificeret på kromosom 17 i 2002 ⁹

De seneste års fremskridt inden for molekylærbiologien har medført en betydelig øget viden om genetikken og biologien bag RCC. Især afklaringen af biologien for VHL mutationen har været frugtbar for forståelsen af tumorgenese samt udvikling af potentielle nye lægemidler ¹⁰⁻¹²:

Mutation i VHL-genet på kromosom 3 er fundet spontant tilstede hos op til 80% af sporadisk opståede clear celle RCC, men ikke i øvrige histologiske undertyper af RCC. Tab af VHL funktion imiterer en hypoksisk tilstand i kernen, idet VHL genproduktet (*pVHL*) ikke dannes eller ikke fungerer, hvorved der ikke sker en nedbrydning af hypoxia-inducible faktorerne (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), medførende HIF akkumulation i kernen. HIF akkumulation ses normalt kun under hypoxiske tilstande. Derved igangsættes transkription af en række gener, herunder vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor-B (PDGF), transforming growth factor- α (TGF- α), Glut-1 glucose transporter, carbonic anhydrase IX (CAIX), CXCR4 samt erythropoietin (EPO). Disse vækstfaktorer medfører et paracrint loop idet disse bindes til tyrosinkinase-receptorer, medførende celleproliferation, celleoverlevelse og angiogenese ¹⁰⁻¹².

1.2.4. Cytogenetik

WHO afholdt i 1997 en workshop, i samarbejde med Union International Contre le Cancer (UICC) og American Joint Committee on Cancer (AJCC), hvor der blev opnået konsensus om ensartet klassifikation af nyrecancer ¹³. Som noget nyt blev klassifikationen baseret på både morfologiske og cytogenetiske karakteristika ^{13,14}, Tabel 1. Med denne klassifikation forsvandt ”granular RCC” og ”sarcomatoid RCC” som selvstændige histologiske subtyper.

Mutation af VHL tumor suppressor genet på kromosom 3p er således karakteristisk for clear celle RCC. Papillært RCC er cytogenetisk karakteriseret ved trisomi af en række kromosomer samt tab af Y-kromosomet hvorimod kromofobt RCC er karakteriseret ved monosomi af en række kromosomer (Tabel 1).

Tumor subtype	Formentligt udgangspunkt	Frekvens	Genetiske ændringer
Clear celle RCC (Konventionel)	Proximale tubuli	75%	<ul style="list-style-type: none"> • 3p- • VHL genmutation
Papillært RCC	Distale tubuli	15%	<ul style="list-style-type: none"> • 3+, 7+, 12+, 16+, 17+, Y- • <i>c-Met</i> genmutation • FH genmutation
Kromfobt RCC	Intercalated cells, cortex	5%	<ul style="list-style-type: none"> • 1-, 2-, 6-, 10-, 13-, 17-, 21-, Y- • BHD genmutation
Samlerørs RCC	Samlerør	1%	<ul style="list-style-type: none"> • 1-, 6-, 14-, 15-, 22-
Uklassificeret RCC		4%	

Data fra ^{13, 14}. Forkortelser: VHL, Von Hippel Lindau; FH, Fumarate hydratase; BHD, Burt-Hogg-Dubé.

1.2.5. Hyppighed for forekomsten af sygdommen

I år 2002 forekom der totalt i verden 208.000 nye tilfælde og 102.000 dødsfald pga nyrekræft ¹⁵. I Danmark diagnosticeres årligt 600-700 nye tilfælde af kræft i nyrene og ca 300-400 dødsfald (Fig 1). Idet RCC udgør ca. 85% af tilfældene, drejer det sig således årligt om ca. 600 nye tilfælde og ca. 300 dødsfald. Incidensen har stort set været uændret i Danmark, i modsætning til hovedparten af verden, hvor der ses stigende tendens ¹⁶.

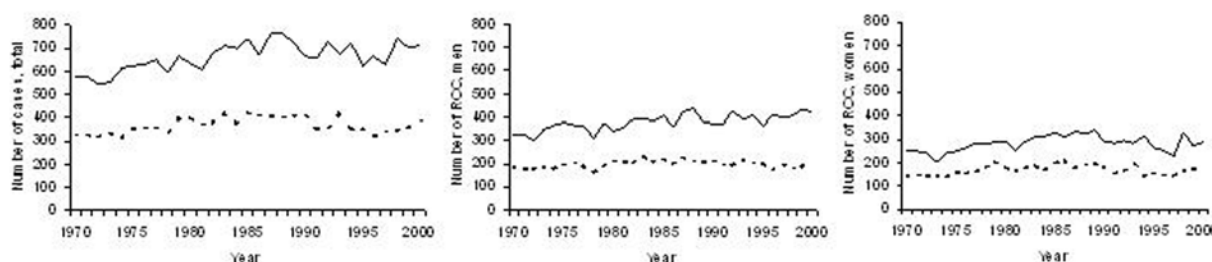


Fig 1. Incidens (—) og mortalitet (---), totalt (til venstre), hos mænd (midten) og kvinder (til højre) af nyrecancer i perioden 1970-2000

1.2.6. Befolkningsgrupper

Nyrecancer er mest hyppig i Nordamerika og Skandinavien efterfulgt af Australien og Japan. Blandt de skandinaviske lande er hyppigheden størst på Island og lavest i Norge.

1.2.7. Sygdomsforløb/sygdommens symptomer

Metastatisk sygdom er tilstede hos 30% af patienterne på diagnosetidspunktet og vil endvidere udvikles hos 30-50% af de patienter, der behandles med initial kurativt interenderet nefrektomi. Samlet set vil således cirka 50% af alle nyrekræftpatienter på et tidspunkt få metastatisk sygdom ¹⁷.

- Sygdommen er karakteriseret ved få og ukarakteristiske symptomer, ofte er sygdommen tilfældigt fundet ⁴.
- Hyppigst forekommer *hæmaturi*.
- *Flankesmerter* er næsthøppigste symptom.
- Den ”klassiske triade” – hæmaturi, smerter og palpabel udfyldning – forekommer kun i 10% af tilfældene og er ofte forbunden med fremskreden sygdom ⁴.
- Forhøjede levertal, forhøjet sænkning, hypercalcæmi samt hypertension kan være led i et paraneoplastisk syndrom.
- Vægttab, træthed, feber og anæmi er ofte associeret med metastatisk sygdom.
- Smerter i ryg, hofte, ekstremiteter samt thoraxvæg ses ved knoglemetastaser.
- Neurologiske symptomer og hovedpine ses ved CNS-metastaser.

- Hoste og dyspnø ses ved lungemetastaser.

1.2.8. Prognose/prognostiske faktorer

Ved ikke-metastatisk sygdom:

Samlet er den europæiske relative 5 års overlevelse for nyrecancer 59%. Til sammenligning er den danske 5 års overlevelse 47%¹.

5-års overlevelsen er ca. 95% for stadie I patienter, 88% for stadie II patienter, 59% for stadie III patienter, og 20% for stadie IV patienter¹⁸.

Regional lymfeknudemetastasing er forbundet med dårlig prognose. Således er 5-års overlevelsen kun 11-35% ved regional lymfeknudemetastasing¹⁹.

Tabel 2 oplister prognostiske faktorer for kort overlevelse ved lokaliseret sygdom, for detaljer se²⁰

Tabel 2. Prognostiske faktorer for kort overlevelse ved lokaliseret RCC

Anatomiske	Histologiske	Kliniske	Molekulære
Tumor størrelse	Tumor grad	Performance status	CA IX
Binyreinvolvering	Histologiske type	Symptomer	VEGF
Veneinvolvering	Sarcomatoide områder	Kakeksi	Proliferation (Ki-67)
Lymfeknudeinvolvering	Histologisk nekrose	Trombocytosis	P53
Fjernmetastaser	Mikrovaskulær invasion	Forhøjet CRP/SR	Survivin

Flere grupper har hver udviklet et integreret staging system²¹ med henblik på at evaluere risiko og prognose efter nefrektomi, bla. Kattan²² (TNM, tumorstørrelse, histologi og symptomer), Frank (SSIGN) (TNM, tumorstørrelse, grad og nekrose)²³ og Zisman (UISS)²⁴. Særlig Zismans UISS, som er baseret på en kombination af TNM-stadie, Fuhrmann gradering samt performance status, ser ud til at være enkelt og brugbart, især ved lokaliseret RCC²⁵. Hvor SSIGN er valideret eksternt på et enkelt center med 388 patienter²⁶ er UISS valideret eksternt på 8 internationale centre, inkluderende 4202 patienter²⁵. UISS er efterfølgende blevet simplificeret til 3 risikogrupper (Tabel 3)²⁷.

Det anbefales at anvende UISS til risikovurdering ved primær RCC.

Tabel 3. UISS risiko evaluering hos patienter med lokaliseret RCC

T stadie	1		2	3		4
Fuhrmann grade	1-2		3-4	↓	1	2-4
Performance status	0	≥1	↓	0	≥1	↓
Samlet risiko	LAV		INTERMEDIÆR			HØJ

5-års overlevelsen for lav, intermediær samt høj risiko er henholdsvis 84%, 72% og 44%.

Ved metastatisk sygdom:

Ubehandlet er 3-års overlevelsen ved metastatisk RCC <10%^{28,29} og 5-års overlevelsen < 2%³⁰.

Før immunterapi-æraen etablerede Elson²⁸ den første prognostiske model ved mRCC baseret på performance status, sygdoms-frit interval, antal metastatiske sygdomslokalisationer, vægttab samt tidligere kemoterapi.

Efterfølgende er der gennem den sidste 20 års periode med interleukin-2 baseret immunterapi blevet foreslået flere andre prognostiske modeller (Tabel 4).

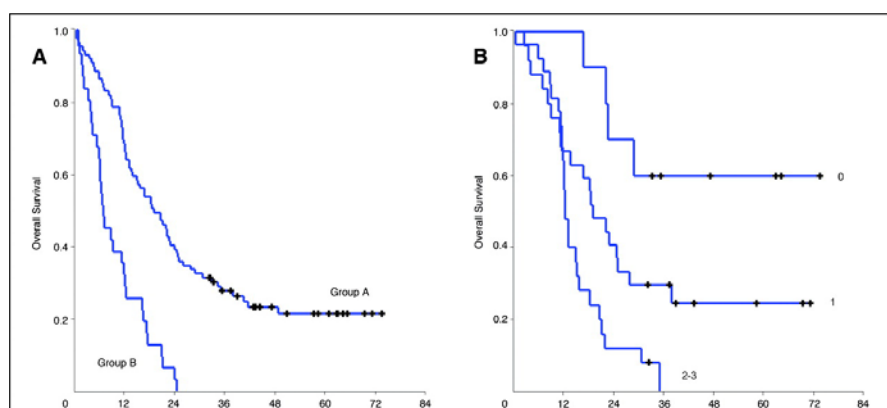
Tabel 4. Prognostiske faktorer i prognostiske modeller ved IL-2 baseret immunterapi af mRCC

Reference	Palmer ³¹	Jones ³²	Lopez ³³	Motzer ³⁴	Negrier ³⁵	Atzpodien ³⁶	Mekhail ³⁷	Donskov ³⁸
N	387	327	215	670	782	425	308	120
Dårlig performance status	+	+		+	+			+
Kort sygdomsfrit interval	+	+			+	+	+	
Tidligere strålebehandling							+	
Stort antal metastaser	+	+			+	+		
Primær nyretumor in situ				+				
Lungemetastaser							+	
Ekstrapulmonære metastaser			+					
Lymfeknudemetastaser					+		+	+
Levermetastaser					+		+	
Knoglemetastaser			+		+	+		+
Lav hæmoglobin			+	+	+		+	+
Høj LDH			+	+		+	+	+
Høj CRP/SR			+		+	+		
Høj Calcium				+			+	
Høj antal blod neutrofile			+		+	+		+
Intratumorale neutrofile > 0								+
Lavt antal intratumorale CD57 ⁺ NK celler								+

(+) indikerer en uafhængig risiko faktor for kort overlevelsestid. Data fra³⁸

Det er nu veletableret at interleukin-2 baseret immunterapi er en effektiv behandling for en lille gruppe patienter med mRCC medførende 5-års overlevelse hos ca. 15%³⁹.

I et nyt arbejde er det vist, at prognostiske modeller, baseret på kliniske faktorer suppleret med immunologiske faktorer, kan hjælpe med at udvælge de patienter som mest sandsynligt vil have gavn af interleukin-2 baseret immunterapi (Fig 2)³⁸.



Prognostisk model baseret på kliniske risikofaktorer suppleret med immunologiske risikofaktorer. Figur 2A: Gruppe A repræsenterer 0-2 kliniske risikofaktorer, Group B repræsenterer 3-5 kliniske risikofaktorer. Fig 2B viser Group A (0-2 kliniske risikofaktorer) suppleret med immunologiske risikofaktorer (højt antal blod neutrofile, tilstedeværelse af tumor neutrofile samt lavt antal intratumorale CD57⁺ NK celler). Data fra³⁸.

2. Patientforløb

2.1. Undersøgelse

2.1.1. Udredning

Ved mistanke om nyrecancer er CT scanning af abdomen den bedste undersøgelse og denne undersøgelse er obligatorisk. Iv-urografi er utilstrækkelig⁴⁰. Pga. hyppig metastasering til mediastinale lymfeknuder og lunger bør CT scanning af thorax også foretages. Normalt røntgen af thorax er uden diagnostisk værdi. Der kan suppleres med ultralydsskanning, idet ultralyd er velegnet til at skelne cyste fra solid tumor. Knoglescintigrafi ved stadium T3 eller derover bør foretages pga. hyppig knoglemetastasering.. Præoperativ rutinemæssig biopsi af solide nyretumorer er unødvendig, når den radiologiske diagnose er sikker. Er der metastasemistanke bør dette afklares med biopsi. MR af abdomen ved mistanke om cava tumortrombe (kun forud for evt kirurgi mhp karkirurgisk assistence)⁴¹. PET-scanning kan være hjælpsom men er ikke diagnostisk sikker, har ingen rutinemæssig placering⁴². CT-scanning af cerebrum kun hvis klinisk mistanke om metastasering. Urincytologi kun ved mistanke om urotheltumor udgående fra pelvis. Blodprøver: SR/CRP, Hb, differentialtælling, trombocytter, væsketab, levertal, ion-Ca, koagulationstal. Renografi / Crom-EDTA clearance udføres ved tvivl om kontralaterale nyres funktion.

2.1.2. Histologi

Der er 4 histologiske hovedtyper af RCC¹³. Clear celle carcinom udgør langt hovedparten af RCC. Type 1 papillær RCC samt kromofob RCC har generelt bedre prognose, hvorimod Type 2 papillær RCC samt samlerørs carcinom har meget dårlig prognose¹⁹. For yderligere detaljer se Tabel 1.

2.1.3. Stadienddeling

Table 5. TNM staging of RCC⁴³			
<i>Primær tumor (T)</i>			
Tx	Primær tumor ikke evalueret		
T1	Tumor ≤ 7 cm, begrænset til nyren. T1a ≤ 4 cm og T1b > 4cm men ≤ 7 cm		
T2	Tumor > 7 cm, begrænset til nyren		
T3a	Tumor involvering af binyrer		
T3b	Tumor indvækst i vena renalis eller vena cava under diafragma		
T3c	Tumor indvækst i vene cava over diafragma		
T4	Tumor gennembrud af fascia Gerota (nyrens falske kapsel)		
<i>Regionale lymfeknuder (N)</i>			
Nx	Regionale lymfeknuder ikke evalueret		
N0	Ingen metastaser i regionale lymfeknuder		
N1	Metastaser i en enkelt regional lymfeknude		
N2	Metastaser i mere end en enkelt regional lymfeknude		
<i>Fjernmetastaser (M)</i>			
Mx	Fjernmetastaser ikke evalueret		
M0	Ingen fjernmetastaser		
M1	Fjernmetastaser		
<i>Stadieinddeling ved RCC</i>			
Stage I	T1	N0	M0
	T1a		
	T1b		
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1 or T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stage IV	T4	N0, N1	M0
	alle T	N2	M0
	alle T	alle N	M1

Tumor klassificeres i henhold til UICCs TNM klassifikation, Tabel 5⁴³. TNM klassifikationen har været revideret 1978, 1987, 1997 samt senest i 2002²¹.

Ved 1997 klassifikationen blev størrelseskriteriet for T1-tumorer øget fra 2,5 til 7 cm. Dette har givet anledning til en del diskussion og ved 2002 TNM klassifikationen blev T1 underopdelt i T1a ≤ 4 cm og T1b > 4cm men ≤ 7 cm.

2.2. Behandling

2.2.1. Mulige behandlinger

2.2.1.1 Kirurgi ved lokaliseret tumor

Ved lokaliseret sygdom har guld standarden siden 1960'erne været *radikal nefrektomi*, defineret som ligering af nyrens karstilk med efterfølgende fjernelse af nyren med intakt Gerota's fascie og fedtkapsel, fjernelse af ipsilateral binyre samt komplet lymfadenektomi fra crus diafragmatica til aortabifurkaturen.

Der er imidlertid ikke længere evidens for så omfattende et indgreb i alle situationer. Ipsilateral binyremetastasing forekommer sjældent (5%) og er da ofte forbundet med dissemineret sygdom og dårlig prognose⁴⁴. Således er samtidig adrenalektomi kun indiceret ved tumorer, der er lokaliseret i øvre nyrepol og har en diameter > 5 cm⁴⁵.

En foreløbig opgørelse fra en randomiseret EORTC undersøgelse, der belyser betydningen af retroperitoneal lymfadenektomi, viser lav frekvens (3,3%) af retroperitoneale lymfeknudemetastaser, som ikke kunne påvises billeddiagnostisk eller palpatorisk peroperativt⁴⁶. Retroperitoneal lymfeknudedissektion kunne gøres uden øget morbiditet⁴⁶. Anbefalingen er derfor at fjerne de lymfeknuder der billeddiagnostik og palpatorisk er suspekte, hvorimod ekstensiv lymfeknudedissektion ikke kan anbefales⁴⁷.

Laparoskopisk nefrektomi kan anvendes ved patienter med T_{1-3a} N₀ M₀ sygdom⁴⁸. Teknikkens anvendelse begrænses mere af den kirurgiske ekspertise end stadiet.

Nyrebevarende kirurgi - åben eller laparoskopisk - kan anvendes ved solitære, små (< 7cm) og klart lokaliserede tumorer^{48,49}. Et nyligt studie, som opgjorde erfaringerne fra 1800 konsekutive patienter behandlet med åben eller laparoskopisk partiel nefrektomi, viser de to operationstyper ligeværdige, dog med en større grad af postoperativ morbiditet ved laparoskopisk partiel nefrektomi⁵⁰

Billeddiagnostisk vejledte perkutane eller minimalt invasive teknikker i form af *cryobehandling*⁵¹, *radiofrekvens ablation (RFA)*⁵², *laser* eller *high intensity focused ultrasound ablation (HIFU)*⁵³, er nye kirurgiske teknikker under udvikling, men med begrænset dokumentation⁵⁴. Mulige indikationer kan være små tilfældigt opdagede perifert beliggende tumorer, patienter med genetisk betingede multiple tumorer, énnyrede patienter og patienter med bilaterale tumorer.

2.2.1.2 Kirurgi ved metastatisk sygdom

Kirurgisk resektion af solitære metastaser er associeret med 5-års overlevelse på 35-50%⁵⁵. Ved solitære metastaser bør behandlingen derfor være radikal fjernelse af metastasen. Hvis den solitære metastase diagnosticeres simultant med selve nyretumoren skal der foretages både nefrektomi og radikal fjernelse af den solitære metastase.

Kirurgisk resektion af restforandringer efter systemisk immunterapi eller tyrosinkinasebehandling er et vigtigt behandlingsprincip, som resulterer i langtidsoverlevelse og potentiel helbredelse³⁹.

2.2.1.3 Debulking nefrektomi ved metastatisk sygdom

Cirka 30% af patienterne har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Spørgsmålet, om disse patienter skal have foretaget cytoreduktiv nefrektomi, har længe været drøftet.

Det er dokumenteret, at nefrektomi ved metastatisk sygdom kan medføre regression af metastatiske læsioner, om end det er et sjældent fænomen (1%)⁵⁶.

Forestillingen om den store primære nyretumors mulige immunsupprimerende effekt har medført studier, der har belyst betydningen af debulking nefrektomi før immunterapi. Flere ikke-randomiserede studier har vist en klart bedre overlevelse blandt patienter, behandlet med IL-2, som havde fået foretaget nefrektomi sammenlignet med patienter, som havde nyretumoren in situ⁵⁷. Imidlertid viser flere andre opgørelser, at en del patienter (22-77%) efter nefrektomi ikke påbegyndte den planlagte immunterapi pga kirurgiske komplikationer eller hurtig tumorprogression⁵⁸ – og den påviste overlevelsesgevinst kan således blot være et resultat af patientseleksion^{59,60}.

To randomiserede studier^{61,62} og en poolet opgørelse⁶³ har belyst betydningen af debulking nefrektomi efterfulgt af behandling med interferon ved mRCC (Tabel 6).

Kun patienter med performance status 0 eller 1 - dvs patienter med ingen kun få symptomer - blev inkluderet i studierne. Den kirurgiske mortalitet var lavere (1,4%) end tidligere rapporter af cytoreduktiv nefrektomi⁶³.

Den kombinerede opgørelse viser, at den mediane overlevelse var 13,6 måneder med en samlet overlevelsesgevinst på 5,8 måneder for den nefrektomerede gruppe.

Det afgørende er imidlertid at de to randomiserede studier reelt ikke besvarer det væsentligste spørgsmål: Er det bedre initialt at nefrektomere hele gruppen af patienter – vel vidende at en del patienter ikke når frem til systemisk behandling pga kirurgisk morbiditet eller hurtig tumorprogression – i stedet for efterfølgende at nefrektomere de patienter som responderer på den systemiske behandling, som under alle omstændigheder er hovedbehandlingen for patienter med dissemineret sygdom? Imidlertid vil et studie, der besvarer dette spørgsmål, aldrig blive gennemført internationalt.

Internationalt har cytoreduktiv nefrektomi været anbefalet siden 2001, og denne anbefaling er uændret efter skiftet fra cytokinbehandling til TKI-behandling^{64,65}. Denne praksis afspejles i den høje andel af nefrektomerede patienter i de nye studier med Sutent (90%)⁶⁶, Nexavar (93%)⁶⁷ og temsirolimus (67%)⁶⁸. Den hidtidige danske praksis med nefrektomi kun efter respons på systemisk behandling⁴⁵ står internationalt derfor alene, hvilket er uhensigtsmæssigt.

I en nylig artikel⁶⁹ og ved det netop afholdte 6. internationale nyrecancersymposium i Chicago, USA, blev der argumenteret for at upfront nefrektomi forbeholdes ”fit” patienter - således at cytoreduktiv nefrektomi efterfulgt af systemisk behandling kun udføres hos patienter med mRCC, som dels er uden sygdomssymptomer og dels ikke har CNS-, knogle- eller levermetastaser. Det anbefales at denne anbefaling følges i Danmark.

Tabel 6: Studier der belyser betydning af debulking nefrektomi

Forfatter	Behandling	Antal pt	Respon Rate	Median overlevelse (mdr)	1-års overlevelse	Samlet overlevelses-gevinst
Mickisch ⁶² Lancet 2001	Nx + IFN	42	19%	17 (p=0.03)	-	10 mdr
Flanigan ⁶¹ NEJM 2001	Nx + IFN	120	3,3%	11,1 (p=0,05)	49,7% (p=0,012)	3 mdr
Poolet studie ⁶³ J Urol 2004	Nx + IFN	161	6,9%	13,6 (p=0,002)	51,9% (p=0,001)	5,8 måneder
	IFN	163	5,7%	7,8	37,1%	

Nx, nefrektomi; IFN, Interferon-alfa; mdr, måneder

2.2.1.4 Adjuverende behandling

Flere ældre studier har belyst betydningen af adjuverende strålebehandling (Tabel 7). Disse viste ingen effekt af strålebehandling på recidivrate eller overlevelse. Tværtimod påviste det danske studie uacceptabel toksicitet i stråleterapi-armen med 19% toksiske dødsfald ⁷⁰.

Tabel 7. Randomiserede studier, der belyser betydningen af stråleterapi i kombination med nefrektomi

Forfatter	Timing	Dosis	Antal pt	5-års overlevelse
Van der Werf-Messing ⁷¹ Cancer 1973	Præoperativ	30Gy Observation	64 62	28% (NS) 28%
Juusela ⁷² Scan J Urol Nephrol 1977	Præoperativ	33Gy Observation	38 50	47% (NS) 63%
Finney ⁷³ Br J Urol 1973	Adjuverende	55Gy Observation	52 48	36% 47% (NS)
Kjær ⁷⁰ IJROBP 1987	Adjuverende	50Gy Observation	32 33	50% 62% (NS)

NS, ikke signifikant

Betydningen af adjuverende systemisk behandling er blevet belyst i flere randomiserede studier (Tabel 8). Ingen af disse studier har vist positiv effekt på overlevelsen. Atzpodien's studie med kemo-immunterapi viste endda en signifikant skadelig effekt ⁷⁴.

Et nyligt randomiseret vaccinationsstudie med autolog tumorcelle vaccine viste signifikant øget tid til progression i vaccinationsarmen ⁷⁵. I modsætning til alle øvrige adjuverende studier oplyste dette studie imidlertid ingen overlevelsesdata trods 4,5 års follow-up, hvilket kompromitterer studiet.

Tabel 8. Randomiserede studier, der belyser betydningen af adjuverende systemisk behandling

Forfatter	Behandling	Stadie	Antal pt	5-års sygdomsfri overlevelse	5-års overall overlevelse
Pizzocaro ⁷⁶ J Urol 1987	MPA Observation	M0	58 62	67% (NS) 73%	
Pazzocaro ⁷⁷ JCO 2001	IFN- α Observation	II - III	123 124	57% (NS) 67%	66% (NS) 67%
Messing ⁷⁸ JCO 2003	IFN- α NL Observation	III-III	140 143	37% (NS) 41%	51% (p=0.09) 62%
Clark ⁷⁹ JCO 2003	IL-2 Observation	III-III + M1 (NED)	33 36	32% (NS)* 45%	80% (NS)* 86%
Atzpodien ⁷⁴ Br J Cancer 2005	IL-2/IFN/5-FU Observation	III-III + M1 (NED)	135 68	42% (NS) 49%	58% (p=0.028) 76%
Jocham ⁷⁵ Lancet 2004	Vaccination Observation	I-III	177 202	77% (p=0.02) 68%	Ikke oplyst

MPA, medroxyprogesteronacetat; NED, no evidence of disease opnået efter nefrektomi + resektion af solitær metastase; NS, ikke signifikant; * 3-års data

2.2.1.5 Systemisk konventionel antineoplastisk behandling ved metastatisk sygdom

RCC er resistent overfor kemoterapi. Yagoda *et al* ⁸⁰ evaluerede 4093 patienter behandlet i 83 studier med 74 kemoterapeutika (enkeltstof eller kombinationer), publiceret mellem 1983 og 1993. Der blev rapporteret en objektive respons rate på 6%, inkluderende en CR-rate på 1 %. Tilsvarende blev 33 kemoterapipræparater afprøvet i perioden 1990 til 1998 i 51 fase II studier omfattende 1347 patienter ⁸¹. Ingen form for kemoterapi eller hormonterapi producerede responsrater (< 10% og meget kort responsvarighed) eller overlevelsesrater der legitimerer deres brug ved mRCC.

Behandlingsresistensen skyldes bla ekspresion af multi drug resistance (MDR) genet som koder for P-glycoprotein.

2.2.1.6 Immunterapi ved metastatisk sygdom

Gennem de sidste 20 år har interferon (IFN) og interleukin-2 (IL-2) baseret immunterapi været det centrale behandlingstilbud ved metastatisk sygdom. IL-2 baseret immunterapi er en targeteret behandling der stimulerer patientens egne immunceller - især T celler og Natural Killer (NK) celler - til at angribe og destruere tumor. IL-2 har ingen direkte indvirkning på tumor.

Det ligger nu fast at ca. 15% af patienter behandlet med interleukin-2 opnår 5-års overlevelse, hvoraf en del vil være potentielt helbredte.

Danske erfaringer med interleukin-2 baseret immunterapi er på dette niveau ^{38, 82, 83}.

Interferonbehandling som enkeltstof er ikke ledsaget af tilsvarende høj langtidsoverlevelse. Et nyligt Cochrane review opgjorde effekten af enkeltstof IFN- α til 3.6 måneder øget median overlevelse samt 27% reduktion i 1-års mortaliteten ⁸⁴. I et studie på 159 patienter behandlet med IFN- α var kun 3% af patienterne i live efter 5 år ⁸⁵.

Kombination af IFN og IL-2 medfører signifikant øget respons rate samt øget 1-års overlevelse ⁸⁶. De vigtigste fase III studier ved mRCC er opsummeret i Tabel 9.

IL-2 blev godkendt i 1989 af den Danske Lægemiddelstyrelse og i 1992 af FDA til behandling af mRCC.

På baggrund af disse data er interleukin-2 og interferon-alfa i Danmark basisbehandling af mRCC for patienter med god prognose (defineret på baggrund af prognostiske faktorer oplistet i Tabel 4). Behandlingen tilbydes på de onkologiske afdelinger i Århus og Herlev. Behandlingen gives subcutant som hjemmebehandling og administreres af patienten selv.

For patienter med eklatant behandlingsrespons på IL-2 baseret immunterapi er det yderst vigtigt at vurdere patienten med henblik på eventuel kirurgi af restsydom.

Tabel 9. Randomiserede studier, der belyser betydningen af immunterapi ved metastatisk sygdom

Forfatter	Behandling	Antal pt	Respons Rate	Median overl. (mdr)	Tid til PD (mdr)	1-års overl.	5-års overl.
Gleaves ⁸⁷	IFN-gamma	90	4,4%	12,2	1,9	50%	-
NEJM 1998	Placebo	91	6,6%	15,7	1,9	50%	-
MRC ⁸⁸	IFN-alfa	167	14% **	8,5	4,0 **	43% **	-
Lancet 1999	MPA	168	2%	6,0	3,0	31%	-
Pyrhönen ⁸⁹	IFN-alfa + VLB	79	16,5% **	16,9 **	3,2 **	58% **	4%
JCO 1999	VLB	81	2,5%	9,5	2,2	38%	0%
Negrier ^{86, 90}	IL-2 iv + IFN-alfa	140	18,6% **	17	20% ** §	-	10%
NEJM 1998	IL-2 iv	138	6,5	12	15%	-	12%
	IFN-alfa	147	7,5%	13	12%	-	-
Yang ⁹¹	IL-2, højdosis iv	96	21% **	17	Flere varige	65%	20%
JCO 2003	IL-2, lavdosis iv	93	11%	17	CR i højdosis	65%	15%
	IL-2, sc	94	10%	17	gruppen.	65%	10%
McDermott ⁹²	IL-2, højdosis iv	96	23,2 **	17,5	3,1	-	20%
JCO 2005	IL-2 sc + IFN-alfa	96	9,9	13,0	3,1	-	18%
Negrier ⁹³	IL-2 sc + IFN-alfa	122	10,9%	16,8	3,8	-	-
Cancer 2007	IL-2 sc	125	4,1%	15,3	3,4	-	-
	IFN-alfa	122	4,4%	15,2	3,4	-	-
	MPA	123	2,5%	14,9	3,0	-	-

** , signifikant forskel, MPA, medroxyprogesteronacetat, VLB, vinblastin, §, data er 1-års progressionfri overlevelse

Andre immunologiske behandlingsprincipper end cytokinbaseret immunterapi er genstand for en stor forskningsindsats. Nyere modaliteter er allogent knoglemarvstransplantation (graft versus tumor) ⁹⁴ samt dendritcellevaccination ^{95, 96}.

Dendritcellevaccination tilbydes på onkologisk afdeling i Herlev.

2.2.1.7 Nye biologiske behandlingspræparater ved metastatisk sygdom

De seneste års fremskridt inden for molekylærbiologien (se punkt 1.2.3) har medført en betydelig øget viden om de biologiske forhold samt været frugtbar for udvikling af nye lægemidler^{10, 12}. Hele 6 lægemidler har nu dokumenteret effekt ved mRCC (Tabel 11), heraf har 4 fået godkendelse i USA af *Food and Drug Administration* (FDA) - de 3 indenfor de seneste 2 år - og flere godkendelser er formentlig på vej. Dette er en situation, der for blot få år siden var helt utænkelig.

Tabel 10 giver et overblik over de vigtigste nye lægemidler og deres biologiske target.

Target	Lægemiddel
VEGF/VEGFR inhibition	Sunitinib
	Sorafenib
	Bevacizumab
	Axitinib
	AMG 706
	Pazopanib
Raf inhibition	Sorafenib
mTOR inhibition	Temsirolimus
	Everolimus
Tie 2 inhibition	AMG 386
Integrin inhibition	M200 (Volociximab)
Akt/MAP kinase inhibition	Perifosine
c-Met inhibition	ARQ 197
	XL880

Tabel 11 opsummerer de vigtigste studier med nye ”biologisk målrettede stoffer” ved mRCC.

Studiet af Yang⁹⁷ i 2003 var ”proof of principle”, dvs det var muligt at opnå tumorkontrol ved hjælp af en målrettet biologisk behandling. Siden er det gået stærkt. Ved ASCO 2004 blev for første gang nogen sinde præsenteret studier ved mRCC med respons rate på 40%, og de følgende år er en lang række positive studier blevet præsenteret.

Der ses som hovedregel ikke komplet respons ved de nye targeterede behandlinger og der ses ingen blivende respons, hvilket medfører at alle patienter på et tidspunkt vil progrediere.

Det skal bemærkes at temsirolimus er eneste studie med en signifikant overlevelsesgevinst – og kun for patienter i den dårligste prognosegruppe⁶⁸.

Imidlertid blev et meget interessant studie præsenteret på ASCO 2007 omhandlende dosisescalering af sorafenib (abstract 5026). I studiet indgik 44 patienter med sorafenib i 2. linie behandling. Behandlingen blev øget fra 400mg x 2 d1-28 til 600 mg x 2 d 29-56 til 800 mg x 2 d57+. I alt 93% af patienterne var i stand til dosisøgning til 1200 eller 1600 mg daglig. Der blev opnået en bemærkelsesværdig respons rate på 55% fordelt på 16% komplet respons og 39% partiel respons. Et konfirmerende studie er undervejs.

FDA har i december 2005 godkendt Sorafenib, i januar 2006 godkendt Sunifinib samt i maj 2007 godkendt temsirolimus til behandling af mRCC.

EMEA har godkendt Sorafenib som 2. linie behandling og Sunifinib som 1. linie behandling. Begge stoffer er pr. august 2006 godkendt til behandling af mRCC i Danmark

Tabel 11. Studier, der belyser betydningen af ”targeted therapy” ved metastatisk sygdom

Studie	Design	Antal pt	Respons Rate	Median overlevelse (måned)	Tid til PD (mdr)	1-års overl.
Yang ⁹⁷	Bevacizumab, højdosis	39	10%	Ingen forskel	4,8 (p<0,001)	Ingen forskel
NEJM 2003	Bevacizumab, lavdosis	37	0%		3,0	
2. linie	Placebo	40	0%		2,5	
Escudier ⁶⁷	Sorafenib	451	10% (0% CR)	19,3	5,5 (p<0,001)	65%
NEJM 2007	Placebo	452	2%	15,9	2,8	58%
2. linie						
Motzer ⁶⁶	Sunitinib	375	31% (0%CR)	Ikke nået	11 (p<0,001)	ikke rapporteret
NEJM 2007	IFN- α	375	6% (0% CR)	Ikke nået	5	
1. linie						
Hudes ⁶⁸	IFN- α	207	4,8%	7,3	1,9	35%
NEJM 2007	Temsirolimus	209	8,6%	10,9 (p=0,008)	3,8 (p<0,001)	48%
1. linie	IFN- α + Temsirolimus	210	8,1%	8,4	3,7	-
kun poor prognos						
Eskudier ASCO 07 abstract 3	IFN + bevacizumab	327	32 p=0.0001	Ikke nået	10,2 (p<0,0001)	-
1. linie	IFN + placebo	322	15	19,8	5,4	-
Rini, ASCO 2005, abstract 4509	AG-013736	52	46%	For tidligt	For tidligt	For tidligt
Hutson ASCO2007 abstrac 5031	Pazopanib	225	27% (0% CR)	Ikke givet	Ikke givet	Ikke givet
Jac, ASCO 2007 Abstract 5107	RAD001	41	32% (0% CR)	24,2	11,2	70%
Amato, ASCO 2007 Abstract 5026	Dosis-escalering af sorafenib	44	16% CR 39% PR	Ikke nået	8,4	85%

Bevacizumab, Avastin®: monoklonalt antistof mod VEGF
 Sunitinib, SU11248, Sutent®: Tyrosin kinase hæmmer af PDGFR, VEGFR, c-KIT, FLT-3⁶⁶
 AG-013736, Axitinib® : Tyrosin kinase hæmmer af VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR
 Sorafenib, Nexavar®, Tyrosin kinasehæmmer af RAF, VEGFR-2, VEGFR-3, FLT-3, PDGFR- β , c-KIT⁶⁷
 Temsirolimus, CCI-779, Torisel®Tyrosin kinasehæmmer af mTOR⁶⁸
 Pazopanib (GW786034), tyrosinkinasehæmmer af VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-1/b og c-kit
 Everolimus (RAD 001), tyrosinkinasehæmmer af mTOR

2.2.1.8 Zometa-behandling ved knoglemetastaser

Cirka 30% af patienter med mRCC udvikler knoglemetastaser⁹⁸. Hypercalcæmi er hyppig hos patienter med (29%) og uden (44%) knoglemetastaser. Knoglemetastaser er forbundet med betydelig morbiditet. Generelt kan det siges at antal og frekvens af skelet-relaterede events hos patienter med mRCC er lig niveauet hos patienter med metastatisk mammacancer⁹⁸. IL-2 baseret immunterapi har kun begrænset effekt ved udbredte knoglemetastaser.

Zometa reducerede signifikant skelet-relaterede events (defineret som patologisk fraktur, medullært tværsnit, strålebehandling eller knoglekirurgi) i et studie på 773 patienter med lungecancer og andre solide tumorer⁹⁹. I dette studie deltog 74 patienter med mRCC og en subgruppe analyse viste en udtalt gavnlig effekt hos patienter med mRCC¹⁰⁰. Således blev skelet-relaterede events reduceret med 50% (Zometa, 37% versus placebo, 74%). Zometa medførte desuden forlænget tid til første skelet-relaterede event (p=0.006), forlænget tid til første patologisk fraktur (p=0.003) samt forlænget tid til progression (p=0.014). Overlevelsen blev ikke påvirket¹⁰⁰. Selv om data således er meget spinkle, kan anvendelsen af Zometa 4mg iv hver 4. uge overvejes hos patienter med (udtalte) radiologisk verificerede knoglemetastaser, idet dette er en tilstand, hvor ingen andre behandlingsmuligheder skønnes effektive¹⁰¹.

2.2.1.9 Strålebehandling ved metastatisk sygdom

Ekstern strålebehandling er en god palliativ behandling ved smertegivende knoglemetastaser og symptomgivende hjernemetastaser. Endvidere gives strålebehandling ved medullært tværsnitsyndrom enten postoperativt eller primært hvis patienten ikke findes egnet til kirurgisk intervention.

2.2.1.10 Stereotaktisk strålebehandling

Stereotaktisk strålebehandling har dokumenteret effekt både ved kranie- og ekstra-kranie metastaser¹⁰². Patienter med store tumorer (>6 cm) er ikke egnede til denne behandlingsmodalitet. Behandlingen kan gives på de onkologiske afdelinger i Århus og på Rigshospitalet.

2.2.1.11 Radiofrekvens-ablation (RF-ablation)

Mere end 300 patienter med mRCC er nu beskrevet behandlet med RF-ablation i peer review-litteraturen¹⁰³. Levermetastaser har været den hyppigste henvisningsindikation. Lokalkontrol-raten er meget høj (79-100%), men data fra langtids follow-up er ikke publiceret. Patienter med store tumorer (> 5cm) og/eller multiple metastaser er generelt ikke egnede til denne behandlingsmodalitet¹⁰³. Behandlingen kan gives på de radiologiske afdelinger i Herlev og Århus.

Tabel 12. Resumé af behandlingsmuligheder ved RCC og mRCC

Sygdomsstatus	Behandling
Lokaliseret RCC	Partiel nefrektomi / nefrektomi
Adjuverende behandling	Kun i forsøgsprotokol
Lokaliseret RCC + solitær metastase	Kirurgi hvis teknisk muligt
Solitær metastase	Kirurgi, stereotaktisk strålebehandling, RF-ablation, cryobehandling
mRCC, ingen sygdomssymptomer, & ingen CNS-, knogle- eller levermetastaser	Cytoreduktiv nefrektomi hos selekterede patienter efterfulgt af systemisk behandling
mRCC, god prognosegruppe	IL-2/IFN- α + evt kirurgi af restsygdom
mRCC, god prognosegruppe	Sunitinib
mRCC, god prognosegruppe	IFN- α + bevacizumab
mRCC, dårlig prognosegruppe	Temsirolimus
mRCC, 2. linie behandling	Sorafenib / Sunitinib
mRCC, 2. linie behandling	Forsøgsprotokoller med biologisk målrettede stoffer
mRCC, 2/3. linie behandling	Dendritcellevaccination
mRCC, udbredt knoglemetastaser	Zometa
mRCC, dårlig almentilstand	Medroxyprogesteron acetat / Prednisolon Symptomatisk behandling

2.2.2. Behandlingsvarighed

Varighed af IL-2 baseret immunterapi er vanligvis maksimalt 6 måneder.

Dendritcellevaccinationsbehandling gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet. De første 4 behandlinger gives med 1 uges interval, de næste 6 behandlinger gives med 2 ugers interval, herefter 1 månedlig behandling frem til progression. Der gives konkomitant behandling med Thymalfasin (1,6 mg x 2 ugl.) fra 1. behandling og lav-dosis subkutan IL-2 (2MIU x 1 dgl.) fra 2. behandling

Tyrosin kinase hæmmer behandling gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Ved stereotaktisk strålebehandling gives 3 behandlinger inden for 1-2 uger.

2.2.3. Kontrol

Der foreligger en glimrende oversigt over publicerede follow-up guidelines efter nefrektomi²¹.

Der anbefales følgende kontrol:

- Postoperativ kontrol af UISS lavrisikopatienter (se tabel 3) kan udelades.
- Ved nyrebevarende kirurgi dog kontrol én gang årligt.

- Ved pT2 tumorer og opefter klinisk kontrol hver 6. måned i 2 år, derefter én gang årligt til 5 års recidivfrihed. Ved kontrollerne tages Hb, SR/CRP, levertal, ion-Ca og der foretages CT-scanning af thorax og abdomen .

2.3. Bivirkninger/risici

2.3.1. Akutte bivirkninger

Akutte bivirkninger til lavdosis, subkutan interleukin-2 baseret immunterapi er først og fremmest triaden: (1) træthed, (2) influenzalignende symptomer (feber, hovedpine og muskelsmerter) og (3) kvalme, appetitløshed og vægttab. . Desuden ses diarre, let hårtab og hududslæt. Der kan sjældent ses forvirring (CNS toksisitet) samt depression. Lokal ømhed og hævelse hvor medicinen gives subkutan.

Det tidligere frygtede capillary leak syndrome ses almindeligvis ikke ved subcutan administration.

Akutte bivirkninger til dendritcellevaccination og konkomitant Thymalfasin er vanligvis få. Akutte bivirkninger til konkomitant lavdosis, IL-2 behandling er træthed, influenzalignende symptomer og lokal rødme og hævelse ved injektionsstedet.

Akutte bivirkninger til stereotaktisk strålebehandling og RF-ablation afhænger af tumorlokaliseringen og omgivende kritisk normal væv.

Akutte bivirkninger fra tyrosin kinase hæmmer behandling afhænger af det anvendte stof men består hovedsageligt af hududslæt, hånd-fod hud reaktion, diare, stomatit, træthed, hypertension og trombocytopeni.

2.3.2. Kroniske bivirkninger

Immunterapi eller dendritcellevaccination er ikke ledsaget af kroniske bivirkninger. Dette forventes heller ikke at være tilfældet ved tyrosin kinase hæmmer behandling.

Stereotaktisk strålebehandling samt RF-ablation kan være ledsaget af kroniske bivirkninger såfremt kritisk væv fra naboorganer påvirkes under behandlingen.

2.3.3. Risici

Ved operation og interleukin-2 baseret immunterapi er risikoen for behandlingsrelateret død 1-2%. De nye biologiske præparater har lavere risiko, om end risikoen for behandlingsrelateret død ikke er elimineret. Der er ikke observeret behandlingsrelateret død ved dendritcellevaccinationsbehandling.

3. Organisation

3.1 Sygehuse med lands- og landsdelsfunktioner

Der blev i treårsperioden 2002-2005 udført i alt 1968 nefrektomier (gennemsnit 656 årligt) på 45 afdelinger i 2002 faldende til 29 afdelinger i 2004¹⁰⁴. På fem afdelinger udførte man mere end 100 operationer på de tre år, på ti afdelinger udførte man 50-100 operationer, og på 30 afdelinger udførte man mindre end 50 operationer på tre år. Hospitalitetsmortaliteten var gennemsnitlig på 2,2%, lavest på afdelinger med høj aktivitet (1,5%) og højest på afdelinger med lav aktivitet (4,3%) ($p < 0,01$)¹⁰⁴.

Resultaterne efter nefrektomi på landsplan er ikke optimale og der foreslås at der arbejdes hen imod at samle nefrektomierne på færre afdelinger¹⁰⁴. Dette er på vej til at blive implementeret i forbindelse med den nye specialeplanlægning.

Der pågår for tiden en rivende udvikling af de kirurgiske teknikker indenfor kirurgi af RCC, i form af laparoskopi, nyrebevarende kirurgi, cryobehandling, RF-ablation, HIFU og robotassisteret kirurgi. Alle disse teknikker er krævende både mht indlæring og vedligehold – dvs stiller krav til volumen hos det kirurgiske center.

Det skønnes at der højest foretages 500 operationer for RCC om året i Danmark. RCC bør derfor centraliseres til i fremtiden kun at foregå på højst 5 centre, dvs eet center i hver region / optageområde med 1 million indbyggere. Såfremt der til hvert center er tilknyttet to speciallæger, vil dette give et gennemsnitligt behandlingsvolumen per kirurg på een nefrektomi per uge.

Interleukin-2 baseret immunterapi foregår på de onkologisk afdelinger i Århus og Herlev. Urologisk afdeling, Rigshospitalet, giver ligeledes behandling med interleukin-2 i kombination med interferon.

Dendritcellevaccination foregår Onkologisk afdeling i Herlev.

Stereotaktisk strålebehandling foregår på de onkologisk afdeling i Århus og på Rigshospitalet.

RF-ablation foregår på de radiologisk afdelinger i Herlev og Århus.

Behandling med tyrosin kinasehæmmere foregår aktuelt på de Onkologiske afdelinger i Århus, Odense og Herlev.

DMCG for nyrecancer (DARENCA) er blevet etableret 2006/2007 og vil i fremtiden udarbejde nationale referenceprogrammer, kliniske databaser og vævsbanker.

Dansk Onkologisk Nyrecancergruppe blev etableret 2005 og vil i fremtiden afholde kvartalsmøder.

3.2 Trykte publikationer

Nyrecancerbetænkningen⁴⁵ blev udgivet i 2002 af arbejdsgruppe nedsat af Dansk Urologisk Selskab. Betænkningen findes på hjemmesiden for Dansk Urologisk Selskab (<http://www.urologi.dk/menu/DUS.htm>) samt Ugeskrift for Læger.

Metastatic renalcellcarcinom. Frede Donskov. SKA-NYT, nummer 5, 2005 s 8-12

Referenceprogrammerne fra European Urology Association⁶⁵ samt National Comprehensive Clinical Network, USA⁶⁴.

1. Berrino F, De AR, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8(9):773-783.
2. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27(2):115-123.
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93(2):88-96.
4. Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45(2):177-190.
5. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6282S-6289S.
6. Latif F, Tory K, Gnarra J et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260(5112):1317-1320.
7. Schmidt L, Duh FM, Chen F et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16(1):68-73.
8. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30(4):406-410.
9. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002; 2(2):157-164.
10. Atkins MB, Avigan DE, Bukowski RM et al. Innovations and challenges in renal cancer: consensus statement from the first international conference. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6277S-6281S.
11. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6290S-6295S.
12. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2477-2490.
13. Storkel S, Eble JN, Adlakha K et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80(5):987-989.
14. Reuter VE, Presti JC, Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 2000; 27(2):124-137.
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
16. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr., Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11(2):171-178.
17. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80(7):1198-1220.
18. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162(4):1277-1281.

19. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173(6):1853-1862.
20. Lam JS, Klatte T, Kim HL et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007.
21. Rouviere O, Bouvier R, Negrier S, Badet L, Lyonnet D. Nonmetastatic renal-cell carcinoma: is it really possible to define rational guidelines for post-treatment follow-up? *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(4):200-213.
22. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166(1):63-67.
23. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168(6):2395-2400.
24. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1649-1657.
25. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3316-3322.
26. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175(4):1235-1239.
27. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(23):4559-4566.
28. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988; 48(24 Pt 1):7310-7313.
29. Patel NP, Lavengood RW. Renal cell carcinoma: natural history and results of treatment. *J Urol* 1978; 119(6):722-726.
30. Hoffman DM, Figlin RA. Natural history and prognostic factors associated with metastatic renal cell carcinoma. In *Renal & adrenal tumors*, edited by Arie Belldegrun, 351-358. Oxford university press 2003.
31. Palmer PA, Vinke J, Philip T et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. *Ann Oncol* 1992; 3(6):475-480.
32. Jones M, Philip T, Palmer P et al. The impact of interleukin-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis. *Cancer Biother* 1993; 8(4):275-288.
33. Lopez HE, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 1996; 155(1):19-25.
34. 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):2530-2540.
35. Negrier S, Escudier B, Gomez F et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* 2002; 13(9):1460-1468.

36. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003; 88(3):348-353.
37. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):832-841.
38. Donskov F, von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):1997-2005.
39. Donskov F. Interleukin-2 based immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Doktordisputats. Lægeforeningens forlag . 2007.
Ref Type: Generic
40. Hilton S. Imaging of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27(2):150-159.
41. Boorjian SA, Sengupta S, Blute ML. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU Int* 2007; 99(5 Pt B):1239-1244.
42. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004; 34(4):274-292.
43. Guinan P, Sobin LH, Algaba F et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80(5):992-993.
44. Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma: A recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39(4):277-282.
45. Larsen EH, Frimodt-Møller PC, Horn T, Dorph S, von der Maase H. Nyrecancer. Klaringsrapport nr. 7, 2002. Betænkning fra arbejdsgruppe nedsat af Dansk Urologisk Selskab. www.ugeskriftet.dk 2002.
46. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999; 36(6):570-575.
47. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003; 169(6):2076-2083.
48. Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6322S-6327S.
49. Lane BR, Novick AC. Nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2007; 99(5 Pt B):1245-1250.
50. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178(1):41-46.
51. Stein RJ, Kaouk JH. Renal cryotherapy: a detailed review including a 5-year follow-up. *BJU Int* 2007; 99(5 Pt B):1265-1270.
52. McDougal WS. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99(5 Pt B):1271-1272.
53. Marberger M. Ablation of renal tumours with extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2007; 99(5 Pt B):1273-1276.
54. Gill IS, Remer EM, Hasan WA et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005; 173(6):1903-1907.
55. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(6):2261-2266.

56. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118(4):538-542.
57. Beldegrun A, Shvarts O, Figlin RA. Expanding the indications for surgery and adjuvant interleukin-2-based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 Suppl 1:S88-S92.
58. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995; 154(1):32-34.
59. Rackley R, Novick A, Klein E, Bukowski R, McLain D, Goldfarb D. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 1):1399-1403.
60. Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158(5):1675-1678.
61. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1655-1659.
62. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286):966-970.
63. 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):1071-1076.
64. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer. v1.2008. <http://www.nccn.org/>.
65. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. Update March 2007. <http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>.
66. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):115-124.
67. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):125-134.
68. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22):2271-2281.
69. Wood CG. Reconstructing the cotoreductive paradigm: Why timing of nephrectomy is key in the era of targeted therapy. *Kidney Cancer Journal* 2007; 5(2):52-56.
70. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(5):665-672.
71. Werf-Messing B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. *Cancer* 1973; 32(5):1056-1061.
72. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, Oravisto KJ. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 11(3):277-281.

73. Finney R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma--a clinical trial. *Br J Urol* 1973; 45(3):258-269.
74. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92(5):843-846.
75. Jocham D, Richter A, Hoffmann L et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9409):594-599.
76. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 1987; 138(6):1379-1381.
77. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):425-431.
78. Messing EM, Manola J, Wilding G et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(7):1214-1222.
79. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3133-3140.
80. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22(1):42-60.
81. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163(2):408-417.
82. Geertsens PF, Gore ME, Negrier S, Tourani JM, von der MH. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 90(6):1156-1162.
83. Donskov F, Bennedsgaard KM, Hokland M et al. Leukocyte orchestration in blood and tumour tissue following interleukin-2 based immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53(8):729-739.
84. Coppin C, Porzolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD001425.
85. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(7):1368-1375.
86. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998; 338(18):1272-1278.
87. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *Canadian Urologic Oncology Group. N Engl J Med* 1998; 338(18):1265-1271.
88. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 1999; 353(9146):14-17.
89. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2859-2867.

90. Negrier S, Maral J, Drevon M, Vinke J, Escudier B, Philip T. Long-term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant interleukin-2 in Europe. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 Suppl 1:S93-S98.
91. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3127-3132.
92. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):133-141.
93. Negrier S, Perol D, Ravaud A et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis : results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007.
94. Takahashi Y, Childs RW. Nonmyeloablative transplantation: an allogeneic-based immunotherapy for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6353S-6359S.
95. Avigan D. Dendritic cell-tumor fusion vaccines for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6347S-6352S.
96. Berntsen A, Geertsen PF, Svane IM. Therapeutic dendritic cell vaccination of patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 50(1):34-43.
97. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(5):427-434.
98. Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock BW. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2001; 19(2):379-382.
99. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S 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):3150-3157.
100. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98(5):962-969.
101. 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-6403S.
102. Wersall PJ, Blomgren H, Lax I et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 77:88-95.
103. Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6328S-6334S.
104. Firoozfard B, Christensen TH, Bendixen A, Nordling J, Kehlet H. [Nephrectomy in denmark 2002-2005]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(15):1526-1528.