Region Stockholm

15
Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för njurcancer från RCC i samverkan VKN 2022-0120

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-05-24

VKN 2022-0120

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för njurcancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Nationellt vårdprogram för njurcancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss - Nationellt vårdprogram för njurcancer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna.

Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

I Sverige diagnosticeras årligen cirka 1200 nya patienter med njurcancer varav cirka 280 i region Stockholm. Den relativa femårsöverlevnaden för patienter som insjuknade med njurcancer åren 2012-2016 i region Stockholm var 80 %. Av patienter med njurcancer har 15 % metastaserad sjukdom och av de patienter som vid diagnostillfället inte har metastaserad sjukdom kommer cirka 20 % att få ett återfall. För behandling av dessa två patientgrupper genomgick det nationella vårdprogrammet en begränsad revision november 2021.

Överväganden
Generella
Vårdprogrammet skriver att man följer evidensgradering enligt European Association of Urology men gängse angiven evidensgrad saknas i rekommendationsrutorna. Den nu aktuella revisionen begränsas till begränsas till följande tre kapitel:

Röntgen: Vårdprogrammet förtydligar och i viss mån underlättar en del kliniska ställningstaganden i samband med bildgivande utredning av misstänkt njurcancer. Då inga nya modaliteter föreslås som rutin ses inga effekter på resursförbrukningen.
Patologi: Tydligare rekommendationer om färsk utskärning av njurcancerpreparat är till största delen redan klinisk praxis i regionen varför detta endast bedöms ha försumbara konsekvenser för sjukvårdsorganisationen. En ökad biopsifrekvens före planerat ingrepp kan minska resursåtgång genom minskad överbehandling av små njurtumörer.
Uppföljning: Uppföljningsprogrammet för lågrisktumörerna föreslås ändras med lägre intensitet av röntgenkontroller. Av de ca 250 fallen som åtgärdas kirurgiskt varje år kommer 150 att betraktas som lågrisk. Detta innebär cirka 300 färre röntgenundersökningar respektive besök med provtagning per år. De nya rekommendationerna för uppföljning efter behandling för njurcancer ställer högre krav på organisationen med avseende tillgången till kontaktsköterska och för både upprättande och uppdaterande av min vårdplan och rehabiliteringsbehov. Detta ökade uppdrag för kontaktsjuksköterskor kan innebära behov av nyrekrytering av personal.

Ekonomiska konsekvenser
Förslag till beslut medför resursbesparing inom sjukvårdsorganisationen avseende röntgenundersökningar, läkartider alternativt sjuksköterskетider där sköterskedispensärer har inrättats. Det ökade engagemanget av kontaktsjuksköterskor under uppföljningsperioden kan å andra sidan medföra ökade personalkostnader alternativt undanträngningseffekter gentemot andra patientgrupper beroende på förutsättningarna på de enskilda enheterna. Det saknas dock underlag för att kalkylera faktisk kostnadsökning då omfattningen det ökade uppdraget i nuläget är svår att överblicka.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Chef RCC Stockholm-Gotland

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan via RCC Stockholm-Gotland

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-05-24

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för njurcancer

Den nationella vårdprogramgruppen för njurcancer har reviderat det nationella vårdprogrammet. Uppdatering har skett av samtliga kapitel förutom kapitel *13 Behandling av metastaserad sjukdom och återfall.* Detta kapitel har varit på separat remissrunda som avslutades 15 februari.
Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast datum 14 juni 2022.**

Skicka svaret till vardprogram.rcc.hsf@regionstockholm.se.
Använd gärna mallen för remissvar.
Ladda ner mallen som worddokument.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Börje Ljungberg

Ordförande, vårdprogramgruppen för njurcancer

[Ange datum]

Remissversion

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram njurcancer

Datum: 20220331

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

[Hur stor är incidens och prevalens av patienter i Sverige för de diagnoser vårdprogrammet omfattar? Om valida data från register saknas, gör en så rimlig uppskattning som möjligt.]

I Sverige utreddes 1900 patienter för misstänkt njurtumör under 2021, och cirka 70% av dem startade en behandling.

I Sverige insjuknar cirka 1200 nya patienter per år och 2019 var incidensen av njurcancer 14,8 per 100 000 män och 7,0 per 100 000 kvinnor i Sverige.

Prevalens ca 6500 patienter.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

[Hur många patienter är årligen aktuella för behandling och uppföljning? Uppskatta fördelningen mellan t.ex. kirurgi, läkemedel, strålbehandling och palliativ vård.]

Enligt det svenska njurcancerregistret genomgår cirka 1000 patienter per år kirurgisk behandling mot njurcancer.

Cirka 14% av patienterna med njurcancer har synkrona metastaser (M1). Av dessa opereras primärtumören initialt hos ungefär 28%, 57% erhåller initialt onkologisk behandling och 9% palliativ behandling, med variation över landet.

20% av patienterna som initialt opererats i kurativt syfte recidiverar lokalt eller med metastaser.

Av samtliga patienter som diagnosticerats med metastaser erhåller c:a 85% onkologisk läkemedelsbehandling och c:a 30% strålbehandling under första året efter debuten av metastaser.

I övrigt se tidigare delgiven konsekvensanalys avseende behandling vid metastatisk sjukdom, kapitel 13.

Huvudsakliga förändringar

[I vilket/vilka avseende skiljer sig vårdprogrammet från dagens aktuella handläggning?]

1. *Radiologiska undersökningar*
    a) *Förenkling/omformulering av råd vid njursvikt, låg ålder etc.*
    b) *Mer differentierad uppföljning av njurcancer beroende på behandling och riskstratifiering.*
2. *Patologi*
    a) *Övergång från Fuhrmangradering till WHO-ISUP gradering*
    b) *Fler ”ovanliga” typer av njurcancer redovisas i nya vårdprogrammet*
    c) *Det betonas att molekylära och genetiska data tillmäts större vikt kontra de klassiska histologiska subtyperna av njurcancer*
    d) *Vikten av att ta hand om kirurgiska preparat ”färskt” till skillnad från direktfixerat i formalin betonas i det nya NVP.*

Remissversion

3. *Uppföljning*
    a) *Uppföljningsplan ska dokumenteras i ”Min vårdplan”.*
    b) *Behovsbedömning för rehabilitering inkluderad*
    c) *Förenkling av riskstratifiering. I nya NVP lågrisk vs alla andra i stället för Mayo Scoring system*
    d) *Förtydligande avseende ansvarsförhållanden när det gäller sjukskrivning, läkemedelsförskrivning etcetera.*
    e) *Rekommendation om avslutande samtal när kontroller avslutas.*
    f) *Rekommendation avseende frekvens av radiologisk uppföljning minskas för lågrisk-gruppen*
    g) *Rekommendationer avseende laboratorieprov modifieras till endast Kreatinin (jmfr ALP, HB, CRP, Ca)*

Förändringar av verksamhet och organisation

[Hur kommer vårdprogrammet att påverka verksamhet och organisation? Beakta hela patientprocessen.]

Radiologi:

Ändringarna i det nya NVP avseende den primära diagnostiken med röntgen bedömes ej påverka verksamheten eller organisationen.

Patologi:

Förstärkt rekommendation om färsk utskärning, biobanking och fixering ställer högre krav på bemannade patologiska laboratorier under större delar av dygnet.

Uppföljning:

De nya rekommendationerna för uppföljning efter behandling för njurcancer ställer högre krav på organisationen med avseende på tillgång till kontaktsköterska och för både upprättande och uppdaterande av vårdplan men också för den individuella bedömningen avseende rehabiliteringsbehov. Den förslagna minskningen av frekvensen av radiologiska undersökningar förväntas underlätta för sjukvårdsorganisationen i stort då färre undersökningar genomförs.

Centralisering och decentralisering

[Innebär vårdprogrammet att några insatser bör centraliseras eller decentraliseras?]

Patologi:

Enheter utan bemannad patologiavdelning (som idag skickar fixerade preparat) behöver remittera fall till enheter som kan omhänderta ”färska” preparat under en rimlig del av dygnet.

Uppföljning:

De nya rekommendationerna avseende uppföljning förväntas inte medföra att några insatser bör centraliseras eller decentraliseras.

Ökade kostnader

[Beskriv om vårdprogrammet kan medföra ökade direkta kostnader. Beakta förändringar avseende

Ingen ökning av kostnader förväntas, med undantag av undersökningar gjorda inom ramen för studier (i vilka den ökade kostnaden förväntas belasta forskningsmedel).

Remissversion

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

[Beskriv om vårdprogrammet kan medföra resursbesparande åtgärder. Beakta förändringar avseende

Det nya NVP förväntas medföra en besparing när det gäller uppföljning avseende lågrisktumörer. De första fem åren efter kirurgi minskas rekommendationerna avseende både radiologisk uppföljning (vanligtvis DT thorax-buk) och återbesök från 5 till 3 tillfällen. Motsvarande uppföljningsfrekvens för andra riskstrata och abladerade tumörer är oförändrat sedan föregående NVP.

Minskning av rutinmässigt kontrollerade blodprover förväntas också medföra en, om än begränsad, kostnadsminskning.

En ökad biopsifrekvens före planerat ingrepp kan minska resursåtgång genom att vi minskar överbehandling av små njurtumörer.

I övrigt se tidigare delgiven konsekvensanalys avseende behandling vid metastatisk sjukdom, kapitel 13.

Etiska aspekter

[Beskriv möjliga förändringar av patientnytta samt etiska aspekter, t.ex. om patienternas autonomi och integritet påverkas.]

Hela syftet med det nya NVP är förstås att öka patientnyttan men inga förändringar i patientens autonomi eller andra etiska aspekter kan förutses.

Remissversion

Njurcancer

Nationellt vårdprogram

2022-04-01

Remissversion

[Ange datum]

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **5**
Sammanfattning **5**

Kapitel 2 ..... **6**
Inledning **6**
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 6
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 6
2.3 Standardiserat vårdförlopp 7
2.4 Lagstöd 7
2.5 Evidensgradering 8

Kapitel 3 ..... **9**
Mål med vårdprogrammet **9**

Kapitel 4 ..... **10**
Bakgrund och orsaker **10**
4.1 Epidemiologi 10
4.1.1 Incidens 10
4.2 Mortalitet – överlevnad 12
4.3 Riskfaktorer 14
4.4 Genetiska faktorer 14

Kapitel 5 ..... **15**
Primär prevention **15**
5.1 Levnadsvanor 15

Kapitel 6 ..... **16**
Screening **16**
6.1 Organiserad screening 16
6.2 Opportunistisk screening 17

Kapitel 7 ..... **18**
Ärftlighet **18**
7.1 Misstanke om ärftligt ökad risk för njurcancer 18
7.2 Ärftliga syndrom med förhöjd risk för njurcancer 18
7.2.1 von Hippel-Lindaus sjukdom (VHL) 19
7.2.2 Birt-Hogg-Dubés syndrom (BHD) 20
7.2.3 Hereditär leiomyomatos och njurcancer (HLRCC) 20

Remissversion

7.3 Behandling av ärftlig njurcancer. ... 20
7.4 Uppföljning av personer med misstänkt ärftlig njurcancer ... 20
7.5 Omvårdnad ... 21

Kapitel 8 ... 22
Symtom och tidig utredning ... 22
8.1 Symtom och kliniska fynd ... 22
8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp ... 23
8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke ... 23

Kapitel 9 ... 24
Diagnostik ... 24
9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp ... 24
9.2 Diagnosbesked ... 25
9.3 Klinisk undersökning ... 26
9.4 Laboratorieprover ... 26
9.5 Bilddiagnostik ... 26
9.5.1 Datortomografi, magnetkameraundersökning och ultraljud ... 26
9.5.2 Nuklearmedicinska metoder ... 28
9.6 Biopsi ... 29
9.7 Cystiska expansiviteter ... 30

Kapitel 10 ... 34
Kategorisering av tumören ... 34
10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 34
10.2 Gradering av njurcancer ... 35
10.3 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 38
10.3.1 Nefrektomier och resektioner ... 38
10.3.2 Njurbiopsier ... 38
10.4 Anamnestisk remissinformation ... 38
10.5 Klassificering av tumören ... 38

Kapitel 11 ... 41
Terapi- och Multidisciplinär konferens ... 41
11.1 Terapikonferens ... 41
11.2 Multidisciplinär konferens (MDK) ... 41

Kapitel 12 ... 42
Behandling av ej metastaserad sjukdom ... 42
12.1 Kirurgi ... 42
12.2 Ablativa behandlingar ... 43

Remissversion

12.3 Adjuvant behandling 44
12.4 Aktiv monitorering 44
12.5 Behandling av ärftlig njurcancer 45
12.6 Embolisering av njurartär 45
12.7 Registrering av komplikationer 45
12.8 Omvårdnad 46

Kapitel 13 47
Behandling av metastaserad sjukdom och återfall 47
13.1 Nefrektomi vid metastaserad sjukdom 47
13.2 Kirurgi av metastaser 47
13.3 Kirurgi vid lokalt tumörrecidiv 49
13.4 Val av läkemedelsbehandling vid metastaserad sjukdom 49
13.4.1 Prognostiska riskfaktorer enligt IMDC (Hengs kriterier) 50
13.4.2 Klarcellig njurcancer – första linjens behandling 50
13.4.3 Klarcellig njurcancer – andra och senare linjers behandling 51
13.4.4 Icke klarcellig njurcancer 51
13.5 Pågående utveckling av systemisk behandling 51
13.6 Målsättning med läkemedelsbehandling vid metastaserad sjukdom 52
13.6.1 Prediktiva markörer 52
13.6.2 Sarkomatoid differentiering 52
13.6.3 c-MET 53
13.6.4 Nefrektomi 53
13.7 Läkemedel för systemisk behandling 53
13.7.1 Immunologiska läkemedelskombinationer, godkända för behandling i Sverige 53
13.7.2 Immunologiska läkemedelskombinationer som inte är godkända för behandling i Sverige 55
13.7.3 Målriktade läkemedel (icke-immunologiska) – främst VEGFR-hämmare men riktar sig även mot andra signalvägar 55
13.7.4 Målriktade läkemedel med evidens för användning som inte är godkända för behandling i Sverige 58
13.8 Cytostatikabehandling 58
13.9 Övrig farmakologisk behandling 59
13.9.1 Skelettstärkande behandling 59
13.10 Strålbehandling 59
13.10.1 Skelettmetastaser 59
13.10.2 Övriga metastaslokaler 59
13.10.3 Stereotaktisk strålbehandling 60
13.11 Omvårdnad 60

Kapitel 14 61
Understödjande vård 61
14.1 Behandling av kronisk njursvikt 61
14.1.1 Dialys och/eller njurtransplantation 62

Kapitel 15 63
Palliativ vård och insatser 63

Kapitel 16 64

Remissversion

Omvårdnad och rehabilitering 64

16.1 Lagstöd 64

16.2 Kontaktsjuksköterska 64

16.3 Min vårdplan 64

16.4 Aktiva överlämningar 64

16.5 Löpande cancerrehabilitering 65

16.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående 65

16.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 65

16.5.3 Specifik omvårdnad 65

Kapitel 17 67

Egenvård 67

17.1 Levnadsvanor 67

17.1.1 Tobak 67

17.1.2 Alkohol 67

17.1.3 Fysisk aktivitet 67

17.2 Komplementär och alternativ medicin och behandling 67

Kapitel 18 69

Uppföljning 69

18.1 Mål med uppföljningen 69

18.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering 69

18.3 Självrapportering av symtom 70

18.4 Kontroll av återfall 70

18.5 Förslag till uppföljningsintervall 71

18.6 Ansvar 72

18.7 Avslut av uppföljning 72

18.8 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning 72

18.9 Bakgrund och evidensläge 72

Kapitel 19 74

Underlag för nivåstrukturering 74

Kapitel 20 76

Kvalitetsregister 76

20.1 Nationella kvalitetsregistret för njurcancer 76

20.2 Cancerregistret 76

20.3 Kirurgi – behandling och komplikationer 77

20.4 Individuell Patientöversikt Njurcancer 77

Kapitel 21 78

Kvalitetsindikatorer och målnivåer 78

Remissversion

Kapitel 22 ..... **79**
Referenser **79**

Kapitel 23 ..... **88**
Vårdprogramgruppen **88**
23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 88
23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 88
23.3 Adjungerade författare 89
23.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 90
23.5 Jäv och andra bindningar 90
23.6 Vårdprogrammets förankring 90

Bilaga 1 ..... **91**
Bedömning av allmäntillståndet (performance status) **91**

Bilaga 2 ..... **92**
Stadieindelning (UICC 2017, 8th ed) **92**

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 1
Sammanfattning

Vårdprogrammet njurcancer 2022 är en uppdatering av vårdprogrammet 2019. Innehållet är uppdaterat med evidensbaserade kunskaper om njurcancer och anpassat till internationella riktlinjer, speciellt European Association of Urology's (EAU) och ESMO's guidelines för njurcancer (Renal Cell Carcinoma) vilka uppdateras årligen [1]. Det första nationella Svenska vårdprogrammet färdigställdes 2004 efter initiativ från såväl Svensk Urologisk Förening som Svensk Onkologisk Förening. Eftersom EAUs Guidelines för njurcancer är mer omfattande används dessa guidelines som bas för att redovisar referenser till litteraturen, grad av kunskapsevidens och styrka av rekommendationer.

Vi har därför valt att enbart komplettera med de referenser som saknas i EAU guidelines till det svenska vårdprogrammet. Övriga referenser finns tillgängliga på http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.

I arbetsgruppen för det nationella vårdprogrammet finns representanter för samtliga regioner. Här finns onkologer, urologer och kontaktsjuksköterskor samt representanter med radiologisk och morfologisk kompetens. Representanter från patientföreningen för njurcancer deltar i vårdprogramarbetet.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet omfattar utredning och behandling av patienter med njurcancer i Sverige. Andra tumörsjukdomar i njuren såsom njurbäckentumörer (uroteliala) och Wilms tumör, som i första hand drabbar barn, ingår inte i vårdprogrammet om njurcancer.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum XX.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2019-06-10	Uppdatering av samtliga kapitel. Rekommendationer för kirurgisk behandling, radiologisk och histopatologisk utvärdering samt omvårdnad har tydliggjorts. Text om systemisk behandling har uppdaterats efter nya godkännande av läkemedel.
2022-03-30 (remissrunda)	Uppdatering har skett av samtliga kapitel. Rekommendationer för kirurgisk behandling, radiologisk och histopatologisk utvärdering samt omvårdnad har uppdaterats. Systemisk behandling har uppdaterats med nya rekommendationer för behandlingen av patienter med metastaserad njurcancer

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

I vårdprogrammet 2022 har samtliga kapitel uppdaterats.

Planen är fortsatt att det nationella vårdprogrammet skall uppdateras vartannat år, speciellt viktigt eftersom utvecklingen av den medicinska behandlingen förändras med nya behandlingsalternativ som har en hög evidensgrad. Samtidigt pågår det en snabb utveckling inom flera områden som: patologi med molekylära faktorer, kirurgisk teknik, minimal invasiva tekniker, och uppföljning. Preoperativa biopsier och biopsier av tumörer inför systemisk behandling och minimal-invasiv behandling kommer att utvecklas. Vikten av patient-upplevda utfallsmått i framtida vårdprogram behöver också tydliggöras.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För njurcancer finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) framtaget, gällande från och med år 2017.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet följer evidensgradering enligt EAUs renal cell carcinoma guidelines https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009

KAPITEL 3
Mål med vårdprogrammet

Vårdprogrammets övergripande målsättning är att ge en evidensbaserad kunskapsbakgrund för rekommendationer om utredning och vård av patienter med njurcancer. Rekommendationerna innefattar också förslag på uppföljning av patienter som behandlats för sjukdomen med olika metoder. Dessa rekommendationer skall vara tydliga för både patienter och vårdpersonal. Vidare är målet med vårdprogrammet att ge rekommendationer för omhändertagande, multidisciplinära överväganden och rekommendationer för patientmedverkan. Målnivåerna för olika kvalitetsparametrar, medger en metod att långsiktigt följa upp diagnostik, behandling, väntetider och uppföljning inom individuella kliniker, regionalt och nationellt. Genom att justera målnivåerna kan utvecklingen påverkas på ett långsiktigt sätt. (Se vidare avsnitt 2.3 Standardiserat vårdförlopp och kapitel 21 Kvalitetsindikatorer och målnivåer).

Ett annat mål är att vårdprogrammet ska belysa utveckling och förbättringar inom vården. Att visa på kunskapsluckor som finns är viktiga för att tydliggöra behovet och intresset för kliniska och translationella studier om njurcancer.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 4
Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

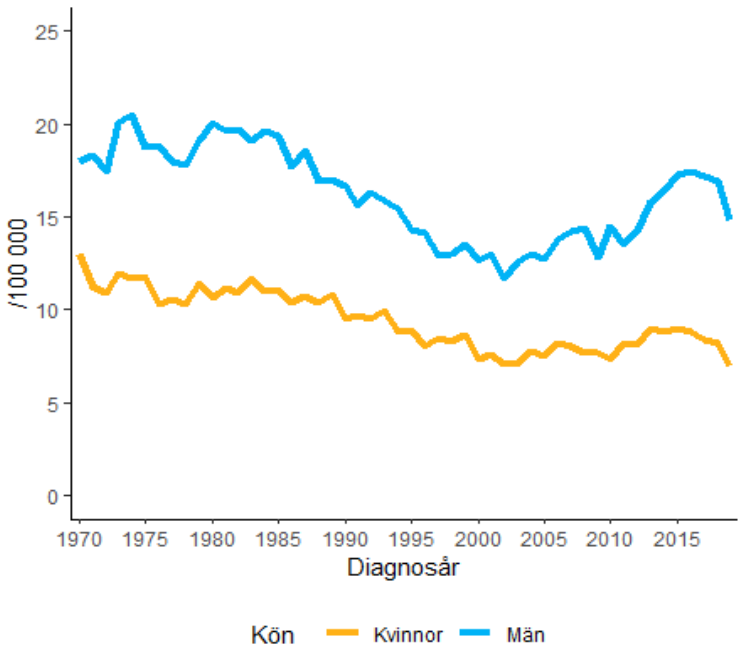
4.1.1 Incidens

Under andra hälften av 1900-talet ökade den globala incidensen av njurcancer. I Danmark och Sverige minskade incidensen fram till 2000 talet, men senare ses åter en ökning av den åldersstandardiserade incidensen. Beräkningar för år 2018 visar att cirka 99 200 individer inom EU fick njurcancer, vilket motsvarar cirka 3 % av alla maligna tumörsjukdomar (http://globocan.iarc.fr). Den verkliga incidensen kan vara högre på grund av att många tumörer förblir oupptäckta. År 2018 var det cirka 39 000 patienter inom EU som avled i sjukdomen, det vill säga nära 40 % av de som insjuknar med njurcancer.

Cirka 1 200 nya fall av njurcancer upptäcks årligen i Sverige. För mer än tio år sedan var antalet nydiagnostiserade patienter ca 900–950/år vilket innebär en numerisk ökning som till största delen är beroende på en äldre och större population. Njurcancer står för cirka 2,4 procent respektive 1,5 procent av all cancer hos vuxna män och kvinnor i Sverige, vilket gör den till den nionde respektive sjuttonde vanligaste tumörformen bland män och kvinnor (Cancerregistret 2016).

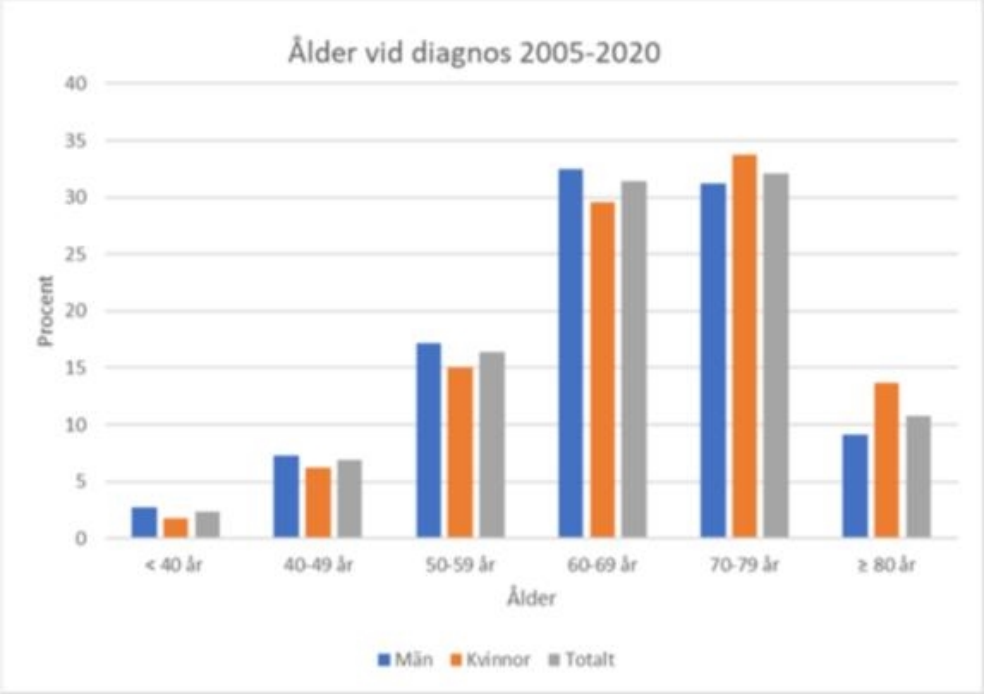
I Sverige var incidensen av njurcancer 14,8 per 100 000 män och 7,0 per 100 000 kvinnor i Sverige 2019. (åldersstandardiserad enligt befolkningen i Sverige år 2000).

Figur 1. Incidens av njurcancer i Sverige 1970–2019 (åldersstandardiserad enligt befolkningen 2000).

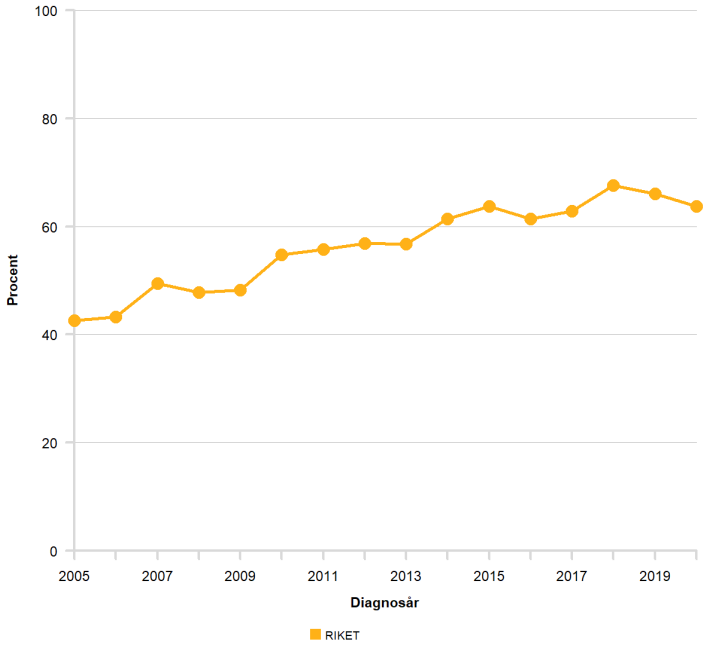


Njurcancer förekommer cirka 1,5 gånger så ofta hos män jämfört med kvinnor. Njurcancer är ovanlig före 40 års ålder och den högsta incidensen är mellan 60 och 80 år vid diagnos (figur 2). Cirka 2 % av tumörerna är bilaterala vid första diagnostillfället, men bilateral njurcancer är betydligt vanligare hos individer med von Hippel-Lindaus sjukdom och annan hereditär njurcancer.

Figur 2. Ålder vid diagnos 2005–2020.



Figur 3. Incidentellt upptäckt njurcancer i Sverige åren 2005–2020.

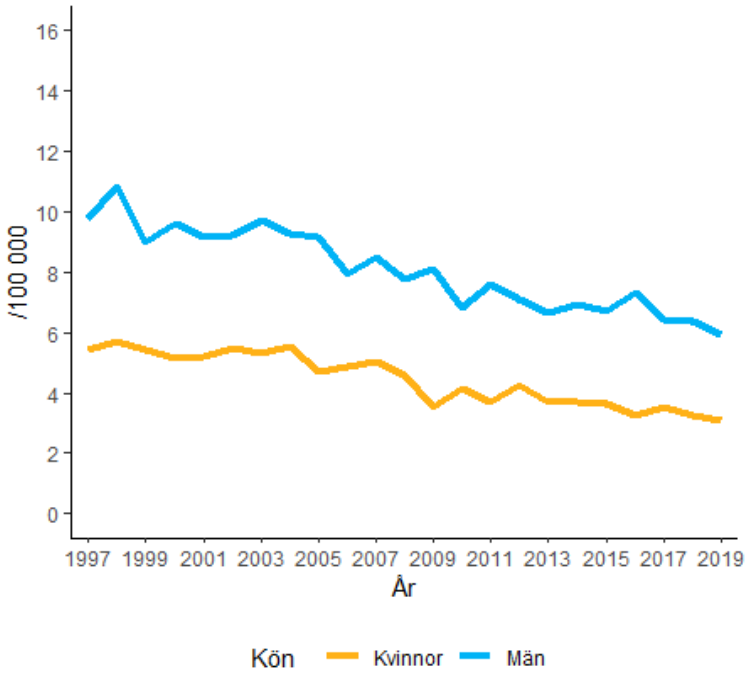


Andelen incidentellt diagnostiserade njurcancerfall ökar internationellt och nationellt. I Sverige har vi registrerat en ökning från 43 % år 2005, 2020 (figur 3). Denna ökning beror i huvudsak på en ökad användningen av datortomografi (DT), ultraljud och magnetresonanstomografi (MRT) som primärt haft annan indikation för den diagnostiska undersökningen.

I Sverige år 2020, var median tumörstorlek för incidentellt upptäckt njurcancer 40 mm och för de med symtom som relateras till njurcancer 75 mm.

4.2 Mortalitet – överlevnad

Figur 4. Ålderstandardiserad mortalitet i njurcancer i Sverige 1997–2019 (åldersstandardiserad enligt befolkningen år 2000).



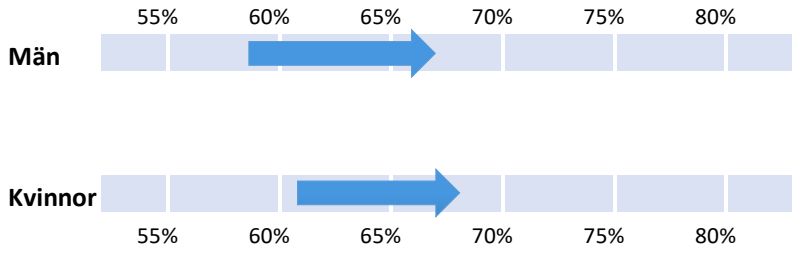
Andelen patienter med metastasering (M-stadium 1) vid diagnostillfället har i Sverige gradvis sjunkit, från 23 % år 2005 till 15 % år 2020. Av de patienter som vid diagnostillfället inte har metastaserad sjukdom får cirka 20 % tumöråterfall inom 5 år, se Nationellt kvalitetsregister för njurcancer - RCC (cancercentrum.se).

Mortaliteten i njurcancer har gradvis minskat för båda könen under en 30-årspariod (figur 4). Under perioden 2010–2020 avled i genomsnitt drygt 500 vuxna individer per år i njurcancer i Sverige (Socialstyrelsens statistikdatabas). Prognosen för patienter med spridd njurcancer är fortfarande dålig, men glädjande är att andelen som lever 5 år efter diagnos med metastaserad njurcancer har ökat. En av orsakerna till detta är sannolikt den förbättrade onkologiska behandlingen med nya först tyrosinkinas inhibitorena som introducerades 2006 och nya immunologiska behandlingar från 2017

Överlevnaden är starkt kopplad till patientens tumörstadium vid diagnostillfället.

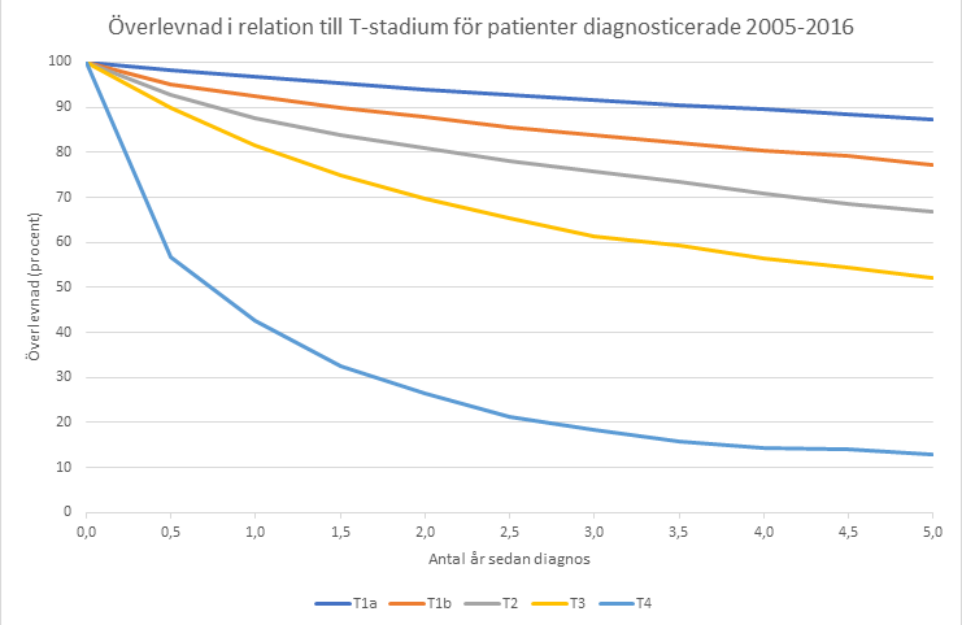
För lokaliserad sjukdom med små tumörer (T1a) är den relativa 5-årsöverlevnaden över 90 %. Ingen skillnad i överlevnad ses mellan män och kvinnor i Sverige.

Figur 5. Observerad förbättrad 5-årsöverlevnad vid njurcancer bland män och kvinnor i Sverige, mellan åren 2005–2009 och 2011–2015.



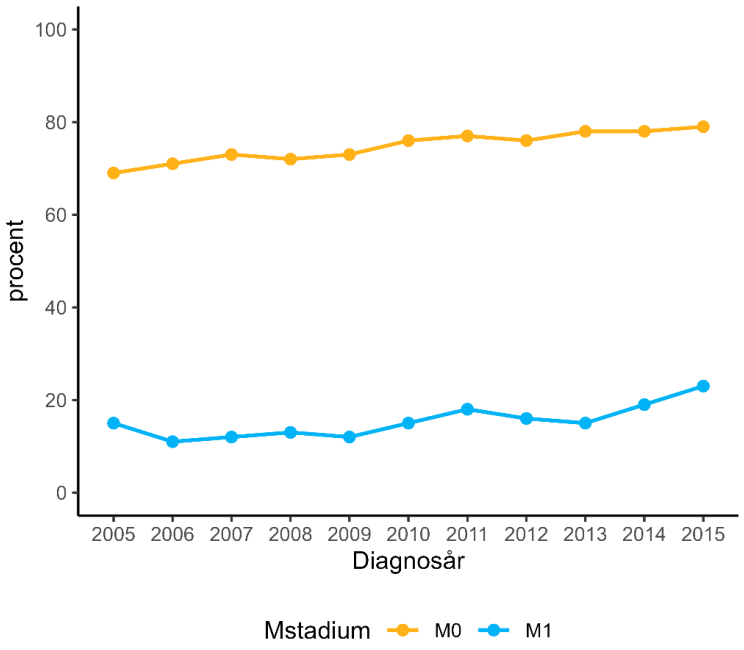
Överlevnaden är starkt beroende av om metastaser förekommer vid diagnostillfället eller om patienten drabbas av återfall efter kurativt syftande behandling. Den observerade femårsöverlevnaden vid icke-metastaserad sjukdom, åren 2005 – 2015, var i registret över 75 % (inkluderande alla T-stadier) medan den var cirka 15 % för patienter med metastaserad njurcancer vid diagnos. Femårsöverlevnaden redovisas oberoende av dödsorsak, men man ser att överlevnaden tydligt är kopplad till sjukdomens allvarlighetsgrad (T-stadiet).

Figur 6. Relativ överlevnad i relation till T-stadium vid diagnos diagnostiserade 2005–2016.



Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Figur 7. Observerad 5 års-överlevnad uppdelad på M-stadium vid diagnos



4.3 Riskfaktorer

Med en globalt stigande incidens är det sannolikt att omgivningsfaktorer spelar roll för uppkomsten av njurcancer. Orsakerna till att njurcancer utvecklas är inte helt klara, men cigarrettrökning och kraftig övervikt är två viktiga riskfaktorer. Andra riskfaktorer är högt blodtryck och förvärvad njurcystsjukdom vid långvarig njursvikt.

Man uppskattar att cirka 30 % av all njurcancer beror på rökning, och tillsammans med kraftig övervikt står de som riskfaktorer för cirka 50 % av alla njurcancerfall.

4.4 Genetiska faktorer

Ärftlig njurcancer med en känd bakomliggande genetisk orsak utgör cirka 5–8 % av all njurcancer och är då ibland associerad med andra typiska kliniska manifestationer. Det finns också familjer och släkter där det förekommer en ansamling av njurcancer utan känd genetisk orsak. För vidare diskussion om utredning och omhändertagande och specifika cancersyndrom, se avsnitt 7.4 Uppföljning av personer med misstänkt ärftlig njurcancer.

KAPITEL 5
Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor.

I många fall är orsaken till njurcancer inte känd. Det finns faktorer som ökar njurcancerrisken, till exempel ärftlighet, vilket är svårt att påverka. Några faktorer är dock påverkbara, exempelvis rökning. Eftersom rökning är orsak till en stor andel av fallen kan man minska risken genom att undvika att röka. Riskfaktorerna fetma och högt blodtryck kan också påverkas genom att upprätthålla en hälsosam livsstil [2-4].

KAPITEL 6
Screening

Sammanfattning

Det finns i dag ingen evidens för att organiserad screening av befolkningen minskar mortaliteten. Det finns få studier och en rad frågor att besvara innan vi kan rekommendera screening utanför vetenskapliga studier.

Vid ärftlighet för njurcancer utförs i dag riktad screening, se avsnitt 7.4 Uppföljning av personer med misstänkt ärftlig njurcancer.

Screening innebär att en individ utan symtom undersöks för att identifiera en sjukdom i tidigt stadium. Det viktigaste målet för screening är att förbättra överlevnaden i sjukdomen.

6.1 Organiserad screening

Organiserad screening är undersökning av en definierad population, med ett specifikt test med definierade tidsintervall, där screeningpopulationen definieras på förhand och utfallet kan analyseras i efterhand. En idealisk screeningmetod ska ha hög sensitivitet för tidig upptäckt, det vill säga få falska negativa test, och hög specificitet, det vill säga, få falskt positiva test, och effektiv behandling ska vara tillgänglig. Många test har antingen hög sensitivitet eller hög specificitet. Huruvida hög sensitivitet eller hög specificitet ska prioriteras beror bland annat. på sjukdomens prevalens och allvarlighetsgrad, utredningens och behandlingens omfattning, resultat, risker och kostnader. Screening bör vara kostnadseffektiv och acceptabel för befolkningen, och vinsterna med screening ska vara avsevärt större än de risker som screeningen innebär.

Bland riskerna med screening av njurcancer kan nämnas upptäckt av förändring i njuren som inte är cancer men som medför ytterligare diagnostik (kontrastmedel, joniserande strålning eller biopsi), kirurgi eller ablation. Screening kan också leda till åtgärder som är associerade med medicinska risker, fynd av liten eller långsamväxande cancer eller benigna tumörer som aldrig ger patienten några symtom men som kan skapa onödig oro och ångest.

Den relativt låga prevalensen av njurcancer gör även att kostnadseffektiviteten, med nuvarande screeningmetoder, kan antas vara låg i ett populationsperspektiv. Individuell riskstratifiering av patienter baserat på en kombination av riskfaktorer skulle dock kunna förbättra screeningeffektiviteten genom att identifiera en population med hög risk för njurcancer [5, 6]. Det har i en nyligen publicerad studie föreslagits att ultraljudsscreening av 60-åriga män skulle kunna vara potentiellt kostnadseffektiv [7].

En patientgrupp med förhöjd risk för njurcancer är de med förvärvad njurcystsjukdom (ACKD) som uppstår vid långvarigt uremiskt tillstånd. De har 5–35 gånger högre risk för njurcancer än allmänt i befolkningen [8, 9]. Risken är proportionell mot tiden i uremivård. Det finns dock ingen samstämmighet för huruvida screening för njurcancer hos dessa patienter är associerad med en överlevnadsfördel, på grund av den klart lägre förväntade livslängd denna patientgrupp har [10-12].

Njurtransplanterade har också en ökad risk för njurcancer både i de nativa njurarna och i transplantatet [13, 14]. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) and the American Society of Transplantation ser dock idag inte att det finns tillräckligt stöd för att rekommendera screening hos njurtransplanterade [15], medan man i Australien rekommenderar screening för njurtransplanterade med även andra faktorer som innebär förhöjd risk [16]. Det finns i dag ännu inte tillräcklig vetenskaplig evidens för att introducera populationsbaserad organiserad screening för njurcancer men möjligt är att det kan bli aktuellt för grupper med förhöjd risk för njurcancer.

6.2 Opportunistisk screening

Screening kan också vara opportunistisk, det vill säga initierad på individnivå av patient eller hälso- och sjukvårdspersonal. Opportunistisk (”vild”) screening är inte organiserad och kan därför inte utvärderas avseende egentlig medicinsk nytta, kostnadseffektivitet osv. Exempel på opportunistisk screening är provtagning för PSA (prostata-specifikt antigen) i samband med läkarbesök av annan anledning. En annan typ av opportunistisk screening är den som dagligen förekommer när radiologer granskar DT- och MRT-undersökningar eller utför ultraljudsundersökningar på grund av andra kliniska frågeställningar. Även när frågeställningen är en annan ingår det för radiologen att granska alla organ som avbildas. På detta sätt avslöjas inte sällan en njurexpansivitet (incidentellt upptäckt). Andelen incidentellt upptäckta njurcancrar är betydligt högre än för de flesta andra cancertyper, och har i Sverige ökat från 42 % år 2005 till 66 % år 2019, se Årsrapport njurcancer. Detta har skett i takt med den ökade användningen av framför allt datortomografi.

Under samma period har storleken på nydiagnostiserade njurcancrar minskat och en trend till ökad 5-årsöverlevnad har noterats (figur 5). Detta kan ha flera orsaker, men det är sannolikt att incidentell detektion fångar tumörerna i tidigare stadium. Det kan därför finnas skäl för radiologerna att lägga särskild vikt vid granskning av njurarna, när dessa ”automatiskt” har inkluderats vid bildtagning för andra frågeställningar på DT- och MRT-undersökningar. Vad gäller nytta kan man dock inte sätta likhetstecken mellan opportunistisk och organiserad screening, bland annat eftersom den förstnämnda avser patienter som redan är i sjukvården, medan den senare avser den allmänna befolkningen.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 7
Ärftlighet

Individer med njurcancer skall utfrågas avseende släktanamnes för cancer samt även för de symptom/manifestationer som är kopplade till ärftliga njurcancersyndrom (se tabell 1). Hos cirka 5 % av alla patienter med njurcancer kan en bakomliggande ärftlig orsak identifieras. Det innebär att man i ett konstitutionellt prov från tex blod eller hud (det vill säga inte från tumören) påvisat en patogen variant (mutation) i en gen associerade med ärftlig njurcancer.

Vid ärftlig njurcancer är den genomsnittliga åldern vid insjuknande generellt lägre och det är vanligare med bilaterala och multifokala tumörer.

Om ärftlig orsak identifieras har det betydelse både för patienten själv, och för patientens (eventuellt friska) genetiska släktingar. Släktingar kan erbjudas anlagsbärartest och patogen variant påvisas hos dem så kan de följas med kontrollprogram (se tabell 1).

7.1 Misstanke om ärftligt ökad risk för njurcancer

I följande situationer bör cancergenetisk utredning erbjudas:

Individ med njurcancer:

- med insjuknandeålder 40 år eller yngre eller
- som har bilateral eller multifokal njurcancer eller
- som har en (eller flera) förstagradssläkting med njurcancer eller
- där individen själv, eller någon i den nära släkten, har något symptom/manifestation som inger misstanke om ärftligt syndrom (se tabell 1).

Ovanlig histopatologisk typ och blandtumörer stärker indikationen för genetisk utredning, enligt WHO-klassifikationen 2016.

7.2 Ärftliga syndrom med förhöjd risk för njurcancer

Tabell 1. Rekommendationer för njurspecifikt kontrollprogram hos personer med patogen variant i gener associerade med ökad njurcancerrisk.

Syndrom	Gen	Typ av njurtumör	Associerade symptom/sjukdomar	Kontrollprogram avseende njurar
Von Hippel-Lindau	VHL	Klarcellig njurcancer	hemangioblastom, feokromocytom, tumör i endolymfatiska säcken, njurcystor, pancreastumör, epididymiscystor.	MR vartannat år från 15 års ålder.

Syndrom	Gen	Typ av njurtumör	Associerade symptom/sjukdomar	Kontrollprogram avseende njurar
Birt-Hogg- Dubé	FLCN	Cromofob njurcancer och benigna onkocytom	Fibrofollikulom, lungcystor.	MR vart tredje år från 20 års ålder.
Hereditärt leomyomatos och njurcancer	FH	Papillär njurcancer typ 2	Kutant leiomyom. Myom i livmoder.	MR årligen från 10 års ålder.
Cowdens syndrom	PTEN	Flera olika histologier förekommer	Hamartom, bröstcancer, tyreoideacancer, melanom, koloncancer	MR vartannat år från 40 års ålder
HPRCC	MET	Papillär njurcancer typ 1	-	MR vartannat år från 30 års ålder.
Hereditärt paragangliom/feokromocytom	SDX	Klarcellig, kromofob, papillär typ 2 njurcancer och benigna onkocytom	Paragangliom, feokromocytom, GIST tumörer.	MR vart tredje år från 20 års ålder.
Ärfligt BAP1-tumörsyndrom	BAP1	Klarcellig och kromofob njurcancer.	Ögonmelanom eller hudmelanom. Malignt mesoteliom	MR vartannat år från 30 års ålder.

7.2.1 von Hippel-Lindaus sjukdom (VHL)

von Hippel-Lindaus sjukdom (VHL) orsakas av patogen variant (mutation) i VHL-genen och nedärvs autosomalt dominant. Hos personer med VHL ses en ökad risk att utveckla både tumörer och vätskefyllda cystor i njurarna. Vid VHL utvecklar 40–70 % av patienterna njurcancer, oftast av klarcellig typ. Medelålder för insjuknande i njurcancer är 39 år, men njurcancer har förekommit även hos tonåringar [17].

Hos bärare av en patogen variant i VHL-genen finns även ökad risk att utveckla CNS-hemangioblastom (60–80 % av patienterna), retinala hemangioblastom (50–60 %), feokromocytom (10–20 %), tumör i endolymfatiska säcken (10–15 %), cystor eller endokrina tumörer i pankreas (35-70 %) och epididymiscystor (25-60 %) [18].

Individer med patogena varianter i VHL-genen bör erbjudas ett riktat kontrollprogram som inkluderar bland annat MR av njurar, ögonundersökning, neurologisk undersökning inklusive baseline MR-undersökning av hjärna och ryggmärg, hörseltest och öronundersökning samt mätning av katekolaminer. Således krävs ett multidiciplinärt omhändertagande.

7.2.2 Birt-Hogg-Dubés syndrom (BHD)

Birt-Hogg-Dubés syndrom (BHD) är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom som orsakas av mutationer i FLCN-genen. Risken att utveckla njurcancer är mellan 16–34 % med en medianålder för insjuknande runt 50 år [19-23]. Risken är högst för de med som har en familjehistoria med njurcancer [20]. Den vanligaste typen av njurtumör är kromofob njurcancer, ofta blandtumör med onkocytom. En mindre andel (3–9 %) utgörs av klarcellig njurcancer och enstaka tumörer av annan histologi (papillär eller odifferentierad). Det är vanligt med bilaterala och multifokala tumörer [21].

Endast ett fåtal fall med metastaserad njurcancer är beskrivna i litteraturen och samtliga är upptäckta symtomatiskt, det vill säga inte via kontrollprogram.

Hudlesioner, så kallad fibrofollikulom, finns hos cirka 80 % av patienterna, men kan ibland vara diskreta och svåra att diagnostisera. BHD är också associerat med ökad risk för lungcystor, spontan pneumotorax (drabbar cirka 25 % av individerna) och njurcystor.

Individer med patogena varianter i FLCN bör erbjudas ett riktat kontrollprogram med MR av njurar vart tredje år, med början från 20 år och upp till cirka 70 års ålder. Eventuell samsjuklighet och förväntad överlevnad får sedan avgöra om kontrollerna ska fortsätta. En mindre studie har undersökt tillväxthastigheten hos 27 individer med BHD och njurtumör radiologiskt och fann en median på 0,14 cm per år i tillväxthastighet [24].

7.2.3 Hereditär leiomyomatos och njurcancer (HLRCC)

Hereditär leiomyomatos och njurcancer (HLRCC) orsakas av patogena varianter i FH-genen och är associerat med papillär njurcancer typ 2. Cirka 20 % av patienter med HLRCC får njurcancer. Syndromet är autosomalt dominant ärftligt och beskrevs först hos patienter med uterina och kutana leiomyom.

Tumören är oftast unilateral och unifokal, till skillnad från annan ärftlig njurcancer. Denna typ av cancer är ofta aggressiv och bör därför behandlas utan dröjsmål. Av samma anledning bör individer med HLRCC, oavsett familjehistoria, kontrolleras årligen med MR från 10 års ålder.

7.3 Behandling av ärftlig njurcancer.

När det gäller behandling av konstaterad ärftlig njurcancer hänvisas till kapitel 12.5 Behandling av ärftlig njurcancer.

7.4 Uppföljning av personer med misstänkt ärftlig njurcancer

Risken att utveckla njurcancer skiljer sig mellan ovannämnda syndrom, men bedöms i samtliga fall vara så pass ökad att det motiverar ett kontrollprogram för riskindivider i syfte att tidigt upptäcka njurcancer. Kontrollprogrammet vid konstaterat ärftligt ökad risk för njurcancer varierar beroende på bakomliggande orsak och familjehistoria. Kontrollprogrammet bör individualiseras utifrån patientens ålder och samsjuklighet, och om möjligt samordnas med andra specialister involverade i vården. När väl misstänkt tumör detekteras bestäms frekvens av bilddiagnostik av tillväxthastighet och storlek på tumör(er).

7.5 Omvårdnad

Patienter med misstänkt ärftlig njurcancer bör erbjudas kontaktsjuksköterska och kontakt med kurator vid behov. Patienter och deras närstående kan med fördel ta del av National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, Hereditary Renal Cells Carcinomas (version 4.202.) [25]. Där finns ett kapitel som tar upp ärftlig njurcancer
https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/kidney-patient.pdf

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 8
Symtom och tidig utredning

8.1 Symtom och kliniska fynd

Sammanfattning:

- Njurcancer upptäcks i stor utsträckning incidentellt i samband med radiologisk undersökning av annan anledning.
- Symptom uppstår sent i förloppet och de flesta patienter känner inte av sjukdomen vid diagnosen.
- Makroskopisk hematuri, lokal smärta och en palpabel tumör på plats för njuren har beskrivits som klassiska tecken på njurcancer men även ospecifika fynd som är förenliga med cancersjukdom förekommer.
- Metastaser i lunga, skelett, lymfkörtlar, lever, binjurar, pankreas, hud och hjärna är vanliga och kan orsaka varierande symptom.

Njurtumörer ger sällan symtom förrän tumören blivit relativt stor eller har spridit sig. Njurcancer kan då presentera sig på många olika sätt med en varierande symtombild. Historiskt har de vanligaste första symtomen varit hematuri, buk- eller flanksmärtor och palpabel tumör.

Data från det nationella kvalitetsregistret 2019 visar att 66 % av alla njurtumörer upptäcks incidentellt utan specifika symptom och i ett tidigt skede. I samma rapport syns en ihållande trend till mindre tumörer och lägre T-stadier. Mer än hälften av alla registrerade tumörer bedömdes som T1.

Majoriteten av tumörerna diagnostiseras genom användning av ultraljud, DT och MRT. Även debut av varikocele i vuxen ålder, särskilt på höger sida och icke-reversibelt i liggande, ska ge upphov till misstanke om njurexpansivitet/retroperitoneal process, även om det är sällsynt som ett ensamt symtom.

Ospecifika symtom och tecken ses hos upp till 30 % av patienterna med symtomgivande njurcancer, till exempel anemi, förhöjd sänkningsreaktion (SR), feber, hypertoni, hyperkalcemi, polycytemi, viktminskning, leverdysfunktion och amyloidos. Många av dessa symtom och tecken går ofta under benämningen paraneoplastiskt syndrom som kan förekomma vid såväl lokaliserad som metastaserad sjukdom.

I dag har cirka 13 % av patienterna metastaserad sjukdom vid diagnostillfället [26] Nationella kvalitetsregisterrapporten. De vanligaste lokalisationerna för metastaser är lungor följt av skelett, lymfkörtlar, lever, binjurar, pankreas, hud och hjärna. Synkron metastasering, det vill säga vid diagnostillfället, finns rapporterad även för små njurcancrar (< 4 cm) men är ovanligt [27].

8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid *misstanke* om njurcancer ska patienten remitteras för en radiologisk undersökning. *Välgrundad misstanke* föreligger vid klart fynd talande för njurcancer. En utredning enligt standardiserat vårdförlopp startas och berörda enheter kontaktas via remiss som innehåller några obligatoriska uppgifter.

8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Cystiska njurexpansiviteter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke kan likväl kräva uppföljande kontroller. Cystiska expansiviteter bör klassificeras enligt den uppdaterade Bosniak-klassificeringen [28], se avsnitt 9.7 Cystiska expansiviteter.

KAPITEL 9
Diagnostik

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Rekommendation

- Radiologisk utredning av njurtumör bör i första hand ske med DT.
- Optimal utredning av cancermisstänkt njurtumör görs med 4-fas-DT av njurar och urinvägar (nativ-, artär-, ven- och utsöndringsfas) och skall inkludera DT torax.
- Vid nedsatt njurfunktion eller överkänslighet mot jodkontrastmedel kan DT ersättas med MRT, vid behov kompletterat med kontrastmedelsförstärkt ultraljud.
- Skelettscintigrafi och PET-DT ingår inte i rutinutredning.
- Biopsi rekommenderas inför ställningstagande till kirurgi, ablation eller aktiv monitorering och särskilt vid ökad operativ komplikationsrisk – om biopsisvaret påverkar val av behandling.

Utredningen enligt standardiserat vårdförlopp delas in i tre utredningsblock, där resultatet av undersökningarna i block A avgör hur utredningen ska fortsätta.

Tabell 1. Utredningsförlopp enligt standardiserat vårdförlopp för njurcancer.

Block A	Block B	Block C
Eftergranskning av utförd bilddiagnostik **Vid behov: komplettera med DT av njurar, urinvägar och torax enligt nationellt vårdprogram** **Anamnes och klinisk undersökning** **Ev. bedömning av njurfunktion** **Terapikonferens**	Kompletterande bilddiagnostik Kompletterande kirurgibedömning Bedömning av kardiologisk funktion och/eller lungfunktion Eventuell biopsi (histologisk diagnos behövs vid läkemedelsbehandling) Terapikonferens	Multidisciplinär konferens (MDK)

Tabell 2. Åtgärder enligt standardiserat vårdförlopp för njurcancer.

Resultat av utredningarna i block A	Åtgärd
Misstanke om njurcancer utan spridd tumör och utan behov av utökad undersökning	Behandlingsbeslut enligt vårdprogram
Misstanke om njurcancer utan spridd tumör med behov av utökad undersökning	Block B följt av behandlingsbeslut enligt vårdprogram
Misstanke om eller konstaterad spridd tumör	Block C, eventuellt block B
Endast palliativ symtomlindrande behandling är aktuell	Behandlingsbeslut kan fattas utan ytterligare utredning
Misstanke om diagnos som inte omfattas av det standardiserade vårdförloppet	Det standardiserade vårdförloppet avslutas och patienten remitteras ev. till relevant enhet för utredning

9.2 Diagnosbesked

Rekommendation

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör kontaktsjuksköterska närvara.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal av läkaren och/eller kontaktsjuksköterska som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.
- Vid behov erbjuds kontakt med kurator, och det är speciellt viktigt om minderåriga barn finns i familjen.
- Nationellt framtagen patientinformation om njurcancer erbjuds [29].
- Individuell vårdplan, Min vårdplan, upprättas.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information, både muntligt och skriftligt [30]. Tydlig, och för patienten begriplig, information leder till kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, samt mindre smärtupplevelse, analgetikakonsumtion och oro [31, 32].

Några råd inför diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Se till att patienten erbjuds en namngiven kontaktsjuksköterska (se vidare 16.2 Kontaktsjuksköterska).
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information. Erbjud kontakt med kurator eller motsvarande.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningen http://njurcancerforeningen.se/

9.3 Klinisk undersökning

Klinisk undersökning bör innefatta palpation av buk och lymfkörtelstationer samt bedömning av allmäntillstånd och samsjuklighet inför behandlingsvalet, helst objektiviserat med verktyg för att mäta performance status (funktionsstatus) såsom ECOG eller Karnofskys index (se bilaga 2).

9.4 Laboratorieprover

Laboratoriestatus bör innefatta kreatinin, Na, K, Hb, CRP, Ca, albumin, ALP (alkalisk fosfatas), och koagulationsprover (trombocyter och protrombinkomplex – PK, inför operation). Estimerad GFR (glomerular filtration rate; glomerulär filtrationshastighet), baserad på kreatinin och/eller cystatin C, ålder och kön) beräknas numera på kemilaboratorierna för bättre bedömning av njurfunktionen. Vid nedsatt funktion är bestämning av iohexol-clearance mer exakt. Central tumör eller tumörengagemang av njurbäcken som ger misstanke om urotelial tumör ska utredas enligt NVP urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör.

För riskklassificering inför MDK vid metastatisk sjukdom ingår allmän provtagning, se ovan, samt neutrofila granulocyter (se avsnitt 13.4.1 Prognostiska riskfaktorer enligt IMCD (Hengs kriterier).

9.5 Bilddiagnostik

9.5.1 Datortomografi, magnetkameraundersökning och ultraljud

Vid primär utredning av symtom som talar för njurcancer, till exempel. makroskopisk hematuri, där tidigare radiologisk undersökning saknas, kartläggs njurar och urinvägar optimalt med DT-urografi, vanligen i fyra faser:

- nativ fas (utan intravenöst kontrastmedel)
- kortikomedullär fas (artärfas)
- nefrografisk fas
- utsöndringsfas (cirka 10-30 minuter efter kontrastinjektionen).

Undersökning i kortikomedullär fas underlättar påvisandet av vissa njurcancrar men även urotelial tumör i njurbäcken, uretär och blåsa, som är vanligare än njurcancer som orsak till hematuri.. Kortikomedullära fasen ger också möjlighet till DT-angiografi av njurkärlen i samma seans, vilket är av värde inför partiell nefrektomi eller ställningstagande till preoperativ embolisering. Många klarcelliga cancertumörer är hypervaskulära och syns bäst i kortikomedullär fas, men de allra flesta njurcancrarna framställs också väl i nefrografisk fas eftersom den kontrastuppladdande tumören är lågattenuerande i förhållande till omgivande normalt njurparenkym.

För yngre patienter, (under 50 år), eftersträvas reducerad stråldos, och då kan trefas-DT med nativ, kortikomedullär alternativt nefrografisk fas och utsöndringsfas vara ett lämpligt alternativ. Ytterligare stråldosreduktion kan åstadkommas genom att dela upp kontrastmedelsdosen i två injektioner (split bolus), med bildtagning först efter den andra injektionen. Då får man en kombinerad nefrografisk fas eller kortikomedullär fas (från den andra injektionen) och utsöndringsfas (från den första injektionen). Vid makroskopisk hematuri eller annan tumörmisstanke hos patienter under 30 år

rekommenderas i första DT utan intravenös kontrasttillförsel för att utesluta konkrement, samt ultraljud njurar, cystoskopi och vid behov MRT.

Vid incidentell radiologisk upptäckt av njurexpansivitet är detektionsundersökningen oftast inte optimerad för njurcancerdiagnostik, till exempel när njurexpansivitet upptäcks på DT som utförs utan intravenöst kontrastmedel vid utredning av uretärsten eller akuta buksymtom, eller vid en rutinmässig DT buk i endast en kontrastmedelsfas. Vid incidentell upptäckt av cancersuspekt njurexpansivitet behöver därför den radiologiska utredningen ofta kompletteras med flerfas DT njurar och urinvägar samt DT av torax, för definitiv karakterisering och stadieindelning av tumören. Observera att adekvata faser i detektionsundersökningen inte behöver upprepas vid den kompletterande DT-undersökningen.

Detaljerade DT-protokoll för utredning av makroskopisk hematuri, oklar njurexpansivitet och stadieindelning av njurtumör finns
Svensk Uroradiologisk Förenings (SURF:s) hemsida https://www.sfmr.se/sidor/surf-metodbocker/.

En komplett radiologisk utredning vid karakterisering och stadieindelning av njurtumör (misstänkt njurcancer) inför slutgiltigt ställningstagande till behandling bör ge följande information (T-stadium inom parentes):

- solid eller cystisk expansivitet
- fetthaltig (talande för angiomyolipom) eller icke fetthaltig expansivitet
- förkalkningar
- exofytisk eller endofytisk expansivitet
- nekroser
- kärlrik eller kärlfattig
- avstånd (mm) från expansiviteten till samlingssystemet
- misstänkt malign eller benign karakteristik
- storlek i tre dimensioner (millimeter) (för cancertumör begränsad till njuren gäller följande: ≤4cm = T1a; >4 cm men ≤7 cm = T1b; >7 cm men ≤10 cm = T2a; >10 cm = T2b)
- tumöröverväxt till perirenala fettet, samlingssystemet eller fettet i njurhilus men inte genom Gerota's fascia (T3a)
- tumörtromb i vena renalis och dess utbredning (trombtoppens lokalisation i vena renalis (T3a), vena cava nedom diafragma (T3b) eller ovan diafragma/i höger förmak (T3c)
- tumöröverväxt genom Gerotas fascia eller till samma sidas binjure (T4)
- tumöröverväxt till närliggande organ (T4)
- Renal score (R.E.N.A.L) bör beräknas inför MDK och terapikonferens för val av behandling
- kärlanatomi (se nedan)
- eventuell avvikande anatomi av samlingssystemet (duplex osv)
- avflödesförhållandena från njurbäckenet till urinblåsan
- kontralaterala njurens status (morfologi, funktion, avflöde, eventuella expansiviteter)
- metastaser i lymfkörtlar, lever, binjurar, pankreas, skelett och lungor (DT thorax)

Om kirurgi kan antas bli aktuell bör njurens arteriella kärlförsörjning beskrivas i detalj (njurartärernas antal, avgångsställen och storlek), liksom förekomst av eventuella anomalier eller normalvarianter (till exempel retroaortal njurven) som kan ha operationsteknisk betydelse.

Lymfkörtlar med kortaxel > 1 cm i transaxialplanet eller avvikande form eller struktur inger misstanke om metastasering. Vid tumörtromb ska dess utbredning i njurven respektive vena cava inferior bedömas. Vid oklar proximal begränsning bör man komplettera med MRT alternativt ultraljud. Kompletterande undersökning kan också behövas om det råder osäkerhet om tumöröverväxt på andra organ.

Vid nedsatt njurfunktion kan DT med lågkilovoltsteknik och reducerad kontrastmedelsdos användas https://www.sfmr.se/sidor/kontrastmedelsrekommendationer/. Vid stark kontraindikation mot jodkontrastmedel (tidigare anafylaxi av jodkontrastmedel, obehandlad manifest hypertyreos eller gravt nedsatt njurfunktion med GFR <30 ml/min/1,73 m^2) kan DT ersättas med MRT, vid behov kompletterat med kontrastförstärkt ultraljud.

DT av torax kan med fördel utföras i samma seans som DT av buk. Lungmetastaser kan detekteras med DT av torax även utan intravenöst kontrastmedel.

Tumören kan kategoriseras med olika typer av scoringsystem där R.E.N.A.L nephrometry score nu används i nationella kvalitetsregistret för njurcancer [33]. Systemet används främst för att välja behandlingsmetod, bedöma risk för komplikationer och jämföra patientserier. Ett starkt önskemål inför MDK och behandlingsbeslut är att bedömningen av R.E.N.A.L nephrometry score görs av en radiolog och ingår i röntgensvaret.

9.5.2 Nuklearmedicinska metoder

9.5.2.1 Skelettscintigrafi

Skelettmetastaser vid njurcancer är oftast lytiska och syns dåligt på skelettscintigrafi på grund av begränsad osteoblastisk reaktion [34]. Vid symtom och/eller förhöjt ALP kan riktad diagnostik med slätröntgen, DT eller MRT vara mer sensitiva undersökningsmetoder [35].

9.5.2.2 PET-DT

Användningen av PET/DT med 18F-Fluorodeoxiglukos (FDG) som radiospårämne vid detektion och karakterisering av renal neoplasi är begränsad främst på grund av FDG-utsöndringen från njuren som resulterar i en hög bakgrundsaktivitet inom detta organ.

Inför FDA godkännande pågår en stor multicenterstudie med immuno-PET med 89Zr märkt monoklonal antikropp girentuximab. Detta spårämne prövas för diagnostik på grund av sin specifika bindning till carbonic anhydrase IX (CAIX), vilket finns i cirka 95 % av klarcellig njurcancer [36].

Inga andra radioaktivt märkta PET-spårsubstanser föreslås för kliniskt bruk i dagsläge.

9.5.2.3 Sestamibi-SPECT

Svårigheterna att preoperativt differentiera benigna från maligna njurtumörer resulterar i att 10–30 % av patienterna som genomgår partiell nefrektomi visar sig ha benigna tumörer. Benigna njurtumörer som kan missklassificeras som maligna utgörs främst av onkocytom och fettfattiga angiomyolipom. SPECT/DT med 99mTc-Sestamibi kan förbättra differentialdiagnostiken mellan onkocytom och maligna njurtumörer med ett högt negativt prediktivt värde (NPV) [37]. Onkocytom visar förhöjt Sestamibi-upptag, till skillnad från njurcancer. 99mTc-Sestamibi SPECT/DT, följt av njurbiopsi, har således potential att förbättra hanteringen av njuronkocytom genom att minska

onödiga operationer och därmed vara mer kostnadseffektivt än den etablerade kliniska rutinen [38]. Utvärdering av patientnyttan bör ske inom ramen för prospektiva studier [36].

9.5.2.4 Renografi

Renografi utförs för att bestämma separatfunktion (split renal function) vid nedsatt njurfunktion (se tabell i avsnitt 14.1 Behandling av kronisk njursvikt), då den kirurgiska behandlingen kan medföra grav njurfunktionsnedsättning eller dialysbehov. Som alternativ kan man utnyttja DT-undersökningens kortikomedullära eller nefrografiska fas för beräkning av separatfunktion [39]. Vid normal njurfunktion (e-GFR) och normalstora njurar på DT eller MRT är det inte nödvändigt att bestämma separatfunktionen.

9.6 Biopsi

I många fall kan man, baserat på tumörens storlek, radiologiska karaktär och utbredning, med hög säkerhet fastställa att det rör sig om en njurcancer. För små njurtumörer kan man dock på DT och MRT i regel inte avgöra huruvida en solid njurtumör är malign eller benign. Ett undantag är fetthaltiga tumörer som representerar angiomyolipom (benign tumör). Sannolikheten att en solid njurtumör utan fettkomponent utgör njurcancer är cirka 90 % men varierar med storleken. Upp till cirka 30 % av små (< 3 cm) njurtumörer är benigna [40, 41]. En perkutan biopsi kan utföras om det är oklart om en solid njurtumör är malign eller utgör fettfattigt angiomyolipom, onkocytom eller annan benign tumör.

Perkutan biopsi rekommenderas för ställningstagande till behandlingsstrategi eller uppföljning [42].

- för patienter som kan behöva dialys efter operation, såsom vid gravt nedsatt njurfunktion
- inför ställningstagande till till behandling med kirurgi och perkutan tumörablation om de radiologiska fynden är oklara, samt inför ställningstagande till aktiv monitorering., om de radiologiska fynden är oklara
- vid perkutan tumörablation (kryo, RF, mikrovåg) för histologisk diagnostik av njurexpansivitet, om biopsi inte gjorts dessförinnan, eller om tidigare biopsi varit inkonklusiv.
- vid tumör i singelnjure eller multipla bilaterala tumörer
- eventuellt inför aktiv monitorering
- vid metastaserad sjukdom inför val av systemisk behandling, där operation inte är indicerad
- vid misstanke om lymfom eller metastas av annan malignitet.

Biopsi med mellannål ger säkrare bedömning av tumörtypen än finnålspunktion (cytologi) och har hög sensitivitet och specificitet avseende histologi. Specificiteten är sämre för grad (cirka 60 %). Benign biopsi utesluter inte malignitet. Hybridtumörer med onkocytom och kromofob njurcancer förekommer, men flera studier visar att risken för dold malignitet vid benignt biopsisvar är låg och att hybridtumörer i regel är lågmaligna [43, 44].

Biopsi utförs perkutant med ledning av ultraljud eller DT. Minst två biopsier bör tas med 18-G-nål eller grövre, gärna med koaxialteknik så att multipla biopsier tas via samma kanyl för att minimera risken för implantationsmetastas. Risken vid njurcancer är dock mycket låg [45-52]. Remissen bör

innehålla information om provtagningslokalen/lokalerna, när flera njurtumörer finns hos samma patient.

Vid cystisk tumör har biopsin tveksamt värde, men biopsi kan övervägas vid förekomst av större solida partier såsom vid Bosniak typ IV.

9.7 Cystiska expansiviteter

Njurcystor är ett vanligt fynd vid radiologiska undersökningar, och patienter med oklara njurcystor remitteras ofta till urolog för bedömning.

Obduktionsstudier på patienter äldre än 50 år har påvisat att mer än 50 % har åtminstone en enkel cysta.

Njurcystor kan klassificeras som ”enkla” eller ”atypiska” (komplexa). Enkla cystor är välavgränsade, visar ingen kontrastuppladdning efter intravenös kontrastmedelsinjektion och karakteriseras av rundad eller oval form, homogent ”vattenliknande” innehåll (densitet < 20 HU på DT, ekofri vätska med ekoförstärkning bakom på ultraljud, signalintensitet som cerebrospinalvätska på MRT), tunn vägg och avsaknad av solida partier, septa och förkalkningar. De flesta cystor uppfyller dessa kriterier och kan enkelt avfärdas som benigna på DT, MRT och ultraljud, och de kräver ingen behandling eller uppföljning Svårigheten uppstår när cystor inte uppfyller de strikta kriterierna för ”enkel” cysta. Många av dessa är likväl benigna, men ibland är det svårt att differentiera mot maligna cystor och cystisk nekros i malign tumör, oavsett radiologisk metod. Risken för att förändringen är malign stiger med ökande komplexitet, till exempel med ökande antal septa, ökande tjocklek på septa eller cystvägg, eller förekomst av solida mjukdelspartier med kontrastuppladdning.

Bosniaks klassificeringssystem gäller för njurexpansiviteter som till <25 % består av kontrastuppladdande delar. Klassificeringssystemet bygger på fynden vid DT och MRT och består av fem kategorier (tabell 2), allt från cystor som inte kräver uppföljning eller annan åtgärd (Bosniak I och II) till alltmer komplexa cystor (Bosniak IIF, III, IV) med ökande malignitetsrisk och som kräver uppföljning eller operativ åtgärd.

Beroende på bland annat. skillnader i de radiologiska metodernas spatiala upplösning och vävnadskarakterisering kan klassificeringen skilja sig något mellan DT och MRT, och klassificeringen gäller inte för ultraljud. Exempelvis identifieras kalk lättare med DT än med både MRT och ultraljud, och DT och MRT ger bättre översikt än ultraljud. I problematiska fall är det ibland värdefullt att komplettera DT-undersökningen med MRT eller kontrastförstärkt ultraljud.”Hyperdensa” cystor är proteinrika cystor med homogen hög densitet på nativa DT-bilder (ofta > 60 HU), med oförändrad attenuering efter intravenös kontrasttillförsel. Ökning av densiteten med cirka 15 HU efter intravenös kontrastmedelstillförsel på DT talar för solid tumör, men solida tumörer med svag uppladdning förekommer (särskilt papillär njurcancer). Observera att s.k. pseudoenhancement på DT kan ge en ökning av densitetsvärdet som inte motsvaras av äkta kontrastmedelsuppladdning i vävnaden, särskilt för små cystor (< 2 cm) som omges av kontrastmedelsladdande parenkym. Kompletterande kontrastmedelsförstärkt ultraljud eller MRT kan vara av värde vid oklara fynd [53].

En uppdatering av Bosniaks system publicerades 2019 [28], i avsikt att försöka reducera antalet benigna och indolenta cystiska förändringar som onödigtvis opereras eller följs upp, minska interobserver-variationen i bedömningen, och minska variationen i rapporterad malignitetsrisk för de olika Bosniak klasserna. En nyhet är att klassifikationen även anpassats för MRT [28]. Bosniak 2019

innebär tydligare och mer objektiva definitioner av tjocklek på cystväggar, septa och mjukdelskomponenter, samtidigt som betydelsen av förkalkningar tonas ned och tydligare definitioner av bland annat. kontrastuppladdning ges. Valideringen av den nya klassifikationen är begränsad i litteraturen, men publicerade data talar för att den ger högre samstämmighet mellan granskare och minst lika säker diagnostik. Vårdprogramgruppen har därför valt att rekommendera den nya klassifikationen (tabell 2).

Tabell 2. Kategorisering av cystiska njurexpansiviteter på DT, baserad på Bosniaks klassifikation version 2019 [28], med förklarande kommentarer.

Kategori I (enkel cysta)	**Benign**
Välavgränsad cystisk expansivitet med • släta, tunna (≤2 mm) väggar, *och* • homogen densitet mellan -9 HU och 20 HU både* före och efter i.v. kontrastinjektion, *och* • inga septa, mjukdelskomponenter eller förkalkningar Kontrastuppladdning i tunna cystväggar kan förekomma normalt. • *Förutsätter att både nativ- och kontrast-fas utförts (enl besked från författarna). Jämför klassificering (Kategori II nedan), om endast nativ-serie utförts	Ingen ytterligare utredning eller kontroll
Kategori II	**Benign**
• Välavgränsad cystisk expansivitet med släta, tunna (≤2 mm) väggar (som kan ha kontrastuppladdning*), men med • 1-3 tunna (≤2 mm) septa (som kan ha kontrastuppladdning), *eller* • förkalkningar, oavsett storlek/utseende, i vägg eller septa, *eller* • homogen, hög densitet (≥70 HU) utan i.v kontrast (proteinrik cysta, hemorragisk cysta), *eller* • homogen densitet >20 HU utan i.v. kontrast men ingen ytterligare uppladdning efter i.v. kontrast, *eller* • homogen, låg densitet (-9 HU till 20 HU) utan i.v. kontrast (i frånvaro av kontrastförstärkt bildserie), *eller* • homogen densitet 21-30 HU i portovenös kontrastfas Hit räknas också homogena, välavgränsade, lågattenuerande expansiviteter som är för små (<1 cm) för att närmare karakteriseras	Ingen ytterligare utredning eller kontroll
Kategori IIF (F= Follow-up)	**En mindre andel är maligna**

Cystisk expansivitet med • lätt förtjockad (3 mm), slät kontrastuppladdande vägg, eller • en eller flera lätt förtjockade (3 mm), släta och kontrastuppladdande septa, eller, • ≥4 tunna (≤2 mm) och släta kontrastuppladdande septa	Kontroll rekommenderas, oftast efter 1, 3 och 5 år
Kategori III	
Cystisk expansivitet med • en eller flera kontrastuppladdande, diffust förtjockade (≥4 mm) väggar eller septa, eller • en eller flera kontrastuppladdande, fokala konvexa mjukdelsförtjockningar (≤3 mm), som bildar trubbig vinkel mot vägg eller septum	Kirurgi alternativt uppföljning rekommenderas
Kategori IV	
Cystisk expansivitet med • en eller flera kontrastuppladdande noduli, det vill säga fokala, konvexa mjukdelsförtjockningar som antingen är ≥4 mm och som bildar trubbig vinkel mot vägg eller septa, eller som, oavsett storlek, bildar spetsig vinkel mot vägg eller septum	Kirurgi rekommenderas

Dagens uppföljning och hantering av komplexa cystor saknar tydlig evidens. Flera artiklar talar för att de första årens uppföljning av IIF-cystor är föga meningsfull och att det krävs längre tid för att identifiera maligna behandlingskrävande tumörer. Litteraturen visar att Bosniak III-cystor uppvisar låg risk för metastasering under uppföljning, varför aktiv monitorering är ett alternativ till kirurgi.

Bosniak IIF-cystor [54] följs förslagsvis upp med ny undersökning efter 1 år, 3 år och 5 år. Om den radiologiska bedömningen är oförändrad avslutas uppföljningen.

Bosniak III-cystor [54] behandlas med kirurgi alternativt uppföljning, förslagsvis efter 1 år, 3 år och 5 år [54-58].

För att öka kunskapen om prognos och lämpligaste kliniska hantering för Bosniak IIF- och Bosniak III-cystor är det önskvärt att om möjligt inkludera dessa patienter i vetenskapliga studier.

Figur 8a, b, c. Nya Bosniak-klassificeringen enl Silverman et al 2019 [28].

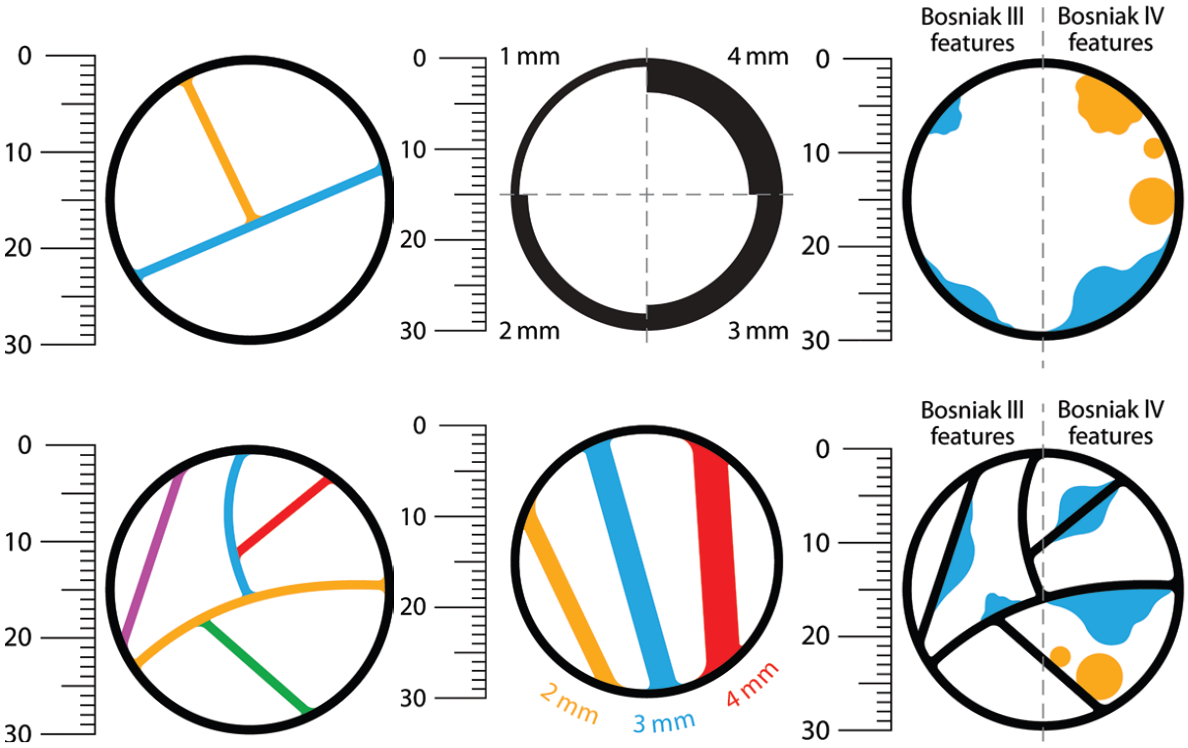


Figure 8a: Determination of number of septa with the Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019. Example of Bosniak II cyst (top) and IIF cystic mass (bottom) classified on the basis of the number of thin (≤2 mm) septa. A septum is defined as a linear or curvilinear structure that connects two surfaces. Each differently colored line indicates a unique septum (two on top, five on

Figure 8b: Determination of wall and septa thickness by using the Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019. Images show example thicknesses of the walls and septa within 30-mm cystic masses (measurements are to scale). A smooth, thin (≤2-mm) wall is a feature of a Bosniak I cyst, a smooth and thin (≤2-mm) wall and septa are features of a Bosniak II cyst, a smooth and minimally thickened (3-mm) wall or septa is a feature of a Bosniak IIF mass, and a thickened (≥4-mm) enhancing wall or septa is a feature of a Bosniak III mass. The wall in the bottom image is 1

Figure 8c: Distinguishing wall and septa irregularity from nodules by using the Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019. Images show examples of convex protrusions within 30-mm Bosniak III and Bosniak IV cystic masses (measurements are to scale). Enhancing convex protrusions that arise from a wall or septa are either nodules (any size if they have acute margins with the walls or septa, or ≥4 mm if they have obtuse margins with the wall or septa [a feature of Bosniak IV]) or irregular thickening (≤3 mm if they have obtuse margins with wall or septa, a feature of Bosniak III). Size measurements are obtained perpendicular to the wall or septum of origin. If convex protrusion(s) are on both sides of a wall or septum, the cumulative perpendicular distance is used and excludes the thickness of the underlying wall or septum. Orange features have acute margins and blue features have obtuse margins. Bosniak III features are examples of focal irregular thickening. Bosniak

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 10
Kategorisering av tumören

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Histopatologisk undersökning av operationspreparat syftar till att klassificera njurtumören och därmed avge en diagnos och att värdera andra parametrar av prognostiskt eller prediktivt värde enligt punkt 10.15 nedan. Dessutom skall bedömning ske om det operativa ingreppet är radikalt eller ej. Slutligen utgör undersökningen grund för att fastställa patologiskt tumörstadium enligt pTNM-klassifikationssystemet, appendix 1 [59]. Den senaste TNM-versionen från 2017 upprättad av UICC används idag. Fullständigt TNM-stadium bestäms efter syntes av resultaten från kliniska, histopatologiska och radiologiska undersökningar (bilaga 2).

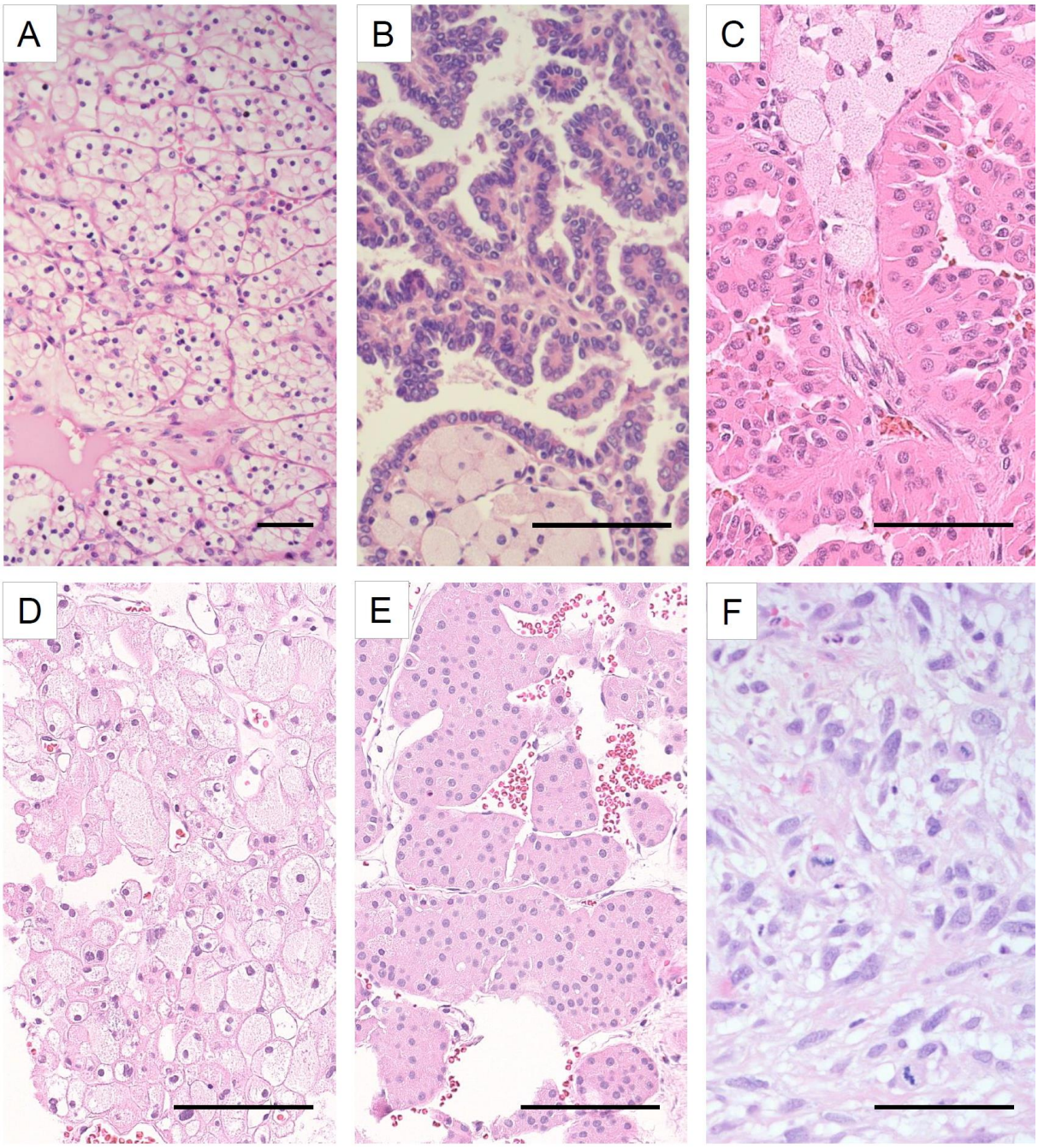
Aktuell klassifikation av njurtumörer beskrivs i den periodiskt utgivna WHO-klassifikationen, där den senaste fjärde utgåvan utgavs 2016 [60]. Under 2022 förväntas en ny femte utgåva. Njurtumörer klassificeras fortfarande huvudsakligen efter histopatologiska drag (figur 9), även om genetiska och molekylära data får allt tydligare roller. De tre vanligaste njurcancertyperna är: klarcellig njurcancer (70–80 % av fallen), papillär njurcancer (10–15 %) och kromofob njurcancer (cirka 5 %). Papillär njurcancer delas enligt WHO 2016 klassifikation in i typ 1 och typ 2, där typ 2 visats ha högre malignitetsgrad med ett mer aggressivt förlopp och sämre prognos. Vidare finns collecting duct carcinom och medullärt carcinom som står för < 0,5 % av njurcancerfallen. Dessa är mycket aggressiva med dålig prognos.

Andra njurcancertyper (till exempel klarcellig papillär njurcancer, MiT family translocation RCC, eller succinate dehydrogenase-deficient RCC) är ovanliga och behandlas i vissa fall annorlunda än de tre vanligaste njurcancertyperna. Andra icke-njurcellscancerformer i njuren såsom njurbäckencancer, sarkom och Wilms tumör omfattas inte av detta vårdprogram och har dessutom kliniska och terapeutiska särdrag jämfört med njurcancer. Exempelvis ska patienter med Wilms tumör handläggas omgående av onkolog för adjuvant cytostatika utan att invänta MDK-konferens [61]. Kännedom av benigna tumörers morfologi är också viktiga för adekvat diagnos och även i hereditära syndrom.

Figur 9. Histologiskt utseende hos de vanligaste njurcancerformerna.

A. Klarcellig njurcancer med karaktäristiskt klar (tom) cytoplasma och uttalad kärl/kapillärtäthet.
B. Papillär njurcancer typ 1 med papillärt växtsätt och små cytoplasmafattiga celler med små runda cellkärnor med basal lokalisation. Endast ringa kärnpleomorfism. Skumceller (lipidfyllda makrofager) ses i ett avsnitt av cancern.
C. Papillär njurcancer typ 2 bestående av mer cytoplasmarika celler. I allmänhet ses större cellkärnor med tydligare nukleol och med variation i kärnstorlek. Således högre grad. Cellkärnorna ligger på olika nivåer i tumörepitelet (pseudostratifiering). Även här ses den för papillär njurcancer så karaktäristiska intrapapillära ansamlingen av skumceller.
D. Kromofob njurcancer med karaktäristisk morfologi. Det ses större celler med granulär eller vit cytoplasma och tydliga plasmamembraner, som brukar beskrivas som växtcellsliknande, jämte mindre cancerceller med rosa cytoplasma. Stroma är sparsamt med glesa kärl.
E. Onkocytom är den vanligaste benigna njurtumören. Det ses celler med eosinofil cytoplasma och minimal kärnpleomorfism.

F. Sarkomatoid differentiering av klarcellig njurcancer. Det noteras spolformade, sarkomliknande celler med avsevärd kärnpleomorfism och flera mitoser.



10.2 Gradering av njurcancer

Den klassiska graderingsprincipen för njurcancer var tidigare kärngradering enligt Fuhrman, som framför allt tillämpas på klarcellig, men även papillär njurcancer [62]. I grunden så tar systemet fasta på graden av kärnpleomorfism, som skattas efter fyra parametrar (tabell 3). I WHO-manualen 2016

[63] så presenterades ett snarlikt system; WHO/ISUP graderings-systemet vilket är en modifikation av Fuhrmangraderingen. Grad 1-3 motsvarar enligt ISUP ökande nukleolstorlek, medan grad 4 är samma som i Fuhrmansystemet samt inkluderar rhabdoid och sarkomatoid differentiering (tabell 4). Även detta är endast tänkt att användas för klarcellig och papillär njurcancer. Fördelen med ISUP-gradering anges vara minskad interobservervariabilitet i bedömningen. Figur 10 visar klarcellig njurcancer med ISUP grad 1-4. Båda systemen presenteras nedan för att överbrygga i det relativt aktuella skiftet mellan graderingssystem.

Tabell 3. Fuhrman grad klassifikation för klarcellig och papillär njurcancer.

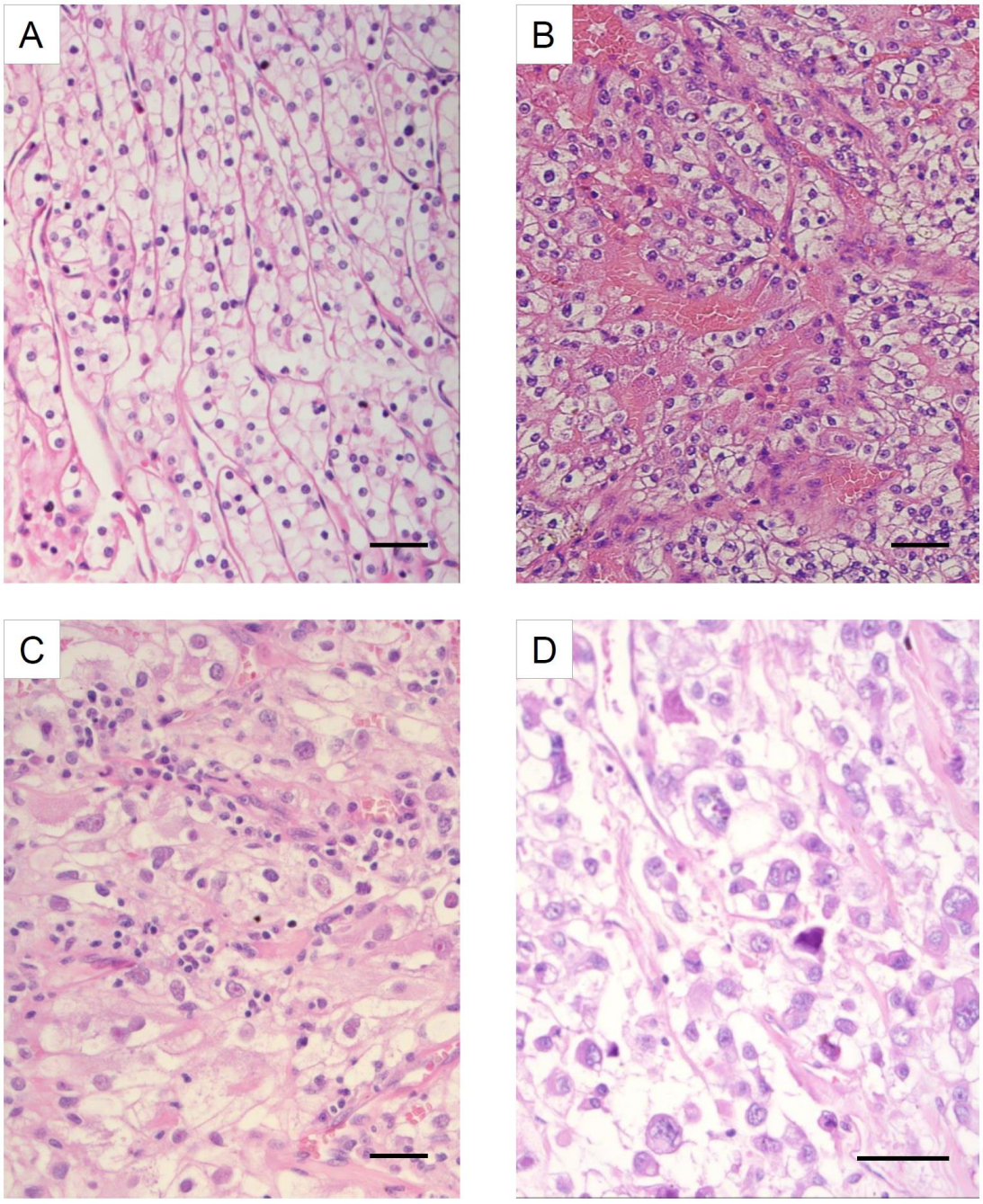
Grad	Kärndiameter	Kärnform	Nukleoler
1	~10 µm	Runda, likformade	Saknas eller oansenliga
2	~15 µm	Lätt oregelbunden kontur	Synliga vid 400x förstoring
3	~20 µm	Tydligt oregelbunden kontur	Framträdande vid 100x förstoring
4	>20µm	Knölig, multiloberad	Kraftiga kromatinklumpar

Källa: Fuhrman et al [64].

Tabell 4. ISUP/WHO grad klassifikation för klarcellig och papillär njurcancer.

Grade	Beskrivning
1	Nukleolerna saknas eller är oansenliga och basofila (blåa) vid 400x förstoring
2	Nukleolerna är synliga och eosinofila (rödrosa) vid 400x förstoring och synliga men inte framträdande vid 100x förstoring
3	Nukleolerna är synliga och eosinofila vid 100x förstoring
4	Extrem grad av kärnpleomorfism och/eller multinukleära jätteceller och/eller rhabdoid- och/eller sarcomatoid differentiering. ISUP grad 4 = Fuhrman grad 4.

Figur 10. Klarcellig njurcancerfall som visar WHO-ISUP Grad 1-4.



A. WHO-ISUP grad 1 med små runda cellkärnor och osynligt nukleol vid 400x förstoring.

B. WHO-ISUP grad 2 med något större kärnpleomorfism, och synliga nukleoler vid 400x förstoring.

C. WHO-ISUP grad 3 med uttalad kärnpleomorfism och makronukleoler tydligt synliga vid 100x förstoring. Dessutom är nukleolerna eosinofila.

D. WHO-ISUP grad 4. Här ses än mer utpräglad kärnpleomorfism med irreguljära cellkärnor och mycket prominent, ofta eosinofil nukleol.

10.3 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

10.3.1 Nefrektomier och resektioner

Helst bör preparat skickas färskt och ofixerat till patologavdelningen. Optimalt ompackas det med is och sändes direkt till patologavdelning för undersökning, biobankning och först därefter fixering. Detta är en förutsättning för adekvat undersökning av resektionsytor, korrekt mått av tumörstorlek och biobankning av färskfrusen tumörvävnad på patologen. Om organet insänds färskt bör tidpunkten för avstängning av tillförande kärl (ischemins inträdande) anges.

Traditionellt så placeras preparatet efter uttag i preparatbehållare med buffrad formalin på operationsavdelningen. Volymen formalin skall överstiga 8-10 gånger vävnadvolymen. Viktigt att veta är att denna procedur inverkar negativt på vävnadsfixeringen. Oavsett fixeringstid så kommer formalinet endast att fixera de yttre delarna av materialet, till några millimeters djup. Resterande vävnad förblir ofixerad och undergår delvis autolys, vilket kan inverka menligt på senare färgningar med immunohistokemiska tekniker som led i diagnostik. De vanliga vävnadsfärgningarna som hematoxylin/eosin påverkas inte i nämnvärd utsträckning. Om detta görs, ska inremitterande lägga snitt i tumören för att underlätta fixering utan fördröjning.

Oftast ser man tydligt resektionsranden vid vena renalis genom de clips som applicerats under operationen. Om det inte framgår tydlig bör operatören markera resektionsranden. Om perirenalt fett insändes löst med organet bör det anges om detta ursprungligen stod i kontakt med synlig tumörväxt.

10.3.2 Njurbiopsier

Hänvisar till avsnitt 9.6 Biopsi ovan för fullödig genomgång av biopsiproceduren. Finnålspunktion bör användas endast då så kallad mellannålsbiopsi inte kan komma ifråga. Ovan anges den vanligaste nålkalibern till 18G, men ur histologisk synvinkel är 16G att föredra, då chansen till konklusiv diagnos ökar. Oavsett så placeras biopsimaterialet direkt i kärl innehållande formalin. Om biopsierna är tagna från olika lokaler så skall detta anges tydligt och preparatburkarna märkas med siffor vilka i remissen förses med förklarande text.

10.4 Anamnestisk remissinformation

Remissen bör innehålla upplysningar som har relevans för den patologiska bedömningen. Minimum är: sidoangivelse, beskrivning av de olika fraktionerna och kliniskt TNM-stadium. Om binjuren medföljer så skall detta anges. Klinisk bedömning/diagnos, relevanta tidigare fynd och eventuell behandling som kan påverka bedömningen (ablation, resektion, strålning, etc) bör anges. Om patienten har konstaterad eller misstänkt hereditär tumörsjukdom är det värdefullt om denna information anges. Behållaren med njurpreparatet och eventuellt andra preparatfraktioner ska samtliga märkas med patientuppgifter och kopplas till remissens uppgifter om fraktionerna.

10.5 Klassificering av tumören

Det tekniska omhändertagandet av nefrektomier och njurresektioner på patologavdelningen finns ~~beskrivet i detalj i ett så kallat KVAST-dokument som uppdateras kontinuerligt med ungefär samma~~ intervall som WHO-böckerna och finns att tillgå via Svensk förening för patologi [65].

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Patologens utlåtande ska alltid innehålla följande uppgifter:

- preparattyp (nefrektomi/resektion)
- Tumörtyp (WHO)
- Tumörbeskrivning: ange om det föreligger nekros mer än 10 % (relevant för klarcellig och kromofob njurcancer), sarkomatoid /rhabdoid differentiering, samt allmän beskrivning.
- WHO/ISUP grad
- Tumörinfiltration: ange om växt i hilusfett, perirenal fettväv/Gerota´s fascia förekommer
- Tumörväxt i njurven, segmentala grenar: ja/nej
- Mikrovaskulär tumörväxt: ja/nej
- Tumörväxt i binjure: (tumöröverväxt eller metastas)
- Antal undersökta lymfkörtlar: (metastas/största mått/periglandulär tumörväxt)
- Radikal resektion: (ja/nej/ej bedömbar)
- Övrig njurvävnad: (ange om annan patologi förekommer).
- pTNM:

Svarsutlåtandet kan presenteras i fri text, men användande av standardiserad svarsmall rekommenderas starkt. KVAST-dokumentet för njurcancer innehåller ett exempel på svarsmall som redan används i stora delar av Sverige.

Tabell 5. TNM stadiegruppering.

TNM stage grouping.			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	No	M0
	T 1, 2, 3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Källa: Brierley et al [59].

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 11
Terapi- och Multidisciplinär konferens

11.1 Terapikonferens

Om den radiologiska utredningen inte ger misstanke om metastasering eller lokalt avancerad växt bör minst en urolog med erfarenhet av njurkirurgi och en radiolog diskutera bildmaterialet och komma överens om eventuell kompletterande undersökning. Vid en sådan terapikonferens diskuteras kirurgisk behandling. Detta understryker behov av regelbundna schemalagda konferenstillfällen vid alla enheter. Patienter med små njurtumörer (< 7 cm) bör diskuteras avseende nefronsparande behandling (njurresektion, ablation) med regionala enheter där sådan behandling utförs. Patienter med nedsatt njurfunktion liksom patienter som efter genomförd kirurgi förväntas få nedsatt njurfunktion (GFR mindre än 30 ml/min/1,73 m^2) bör diskuteras med nefrolog.

Kontaktsjuksköterska bör närvara.

11.2 Multidisciplinär konferens (MDK)

Om den radiologiska utredningen ger misstanke om metastasering eller lokalt avancerad växt bör patienten diskuteras på en multidisciplinär konferens (MDK) med närvaro av urolog, onkolog, radiolog och kontaktsjuksköterska samt eventuellt patolog och/eller andra specialister. Vid begäran om eftergranskning av befintligt bildmaterial önskas en tydligt formulerad frågeställning (lokal tumörstatus, lymfkörtelengagemang, förekomst av tumörtromb, metastaslokaler, behov av kompletterande undersökningar) som underlag till en strukturerad genomgång.

MDK bör tillämpas för patienter med

- metastaserad sjukdom
- lokalt avancerad sjukdom
- recidiv i njurloge och/eller lokoregionala lymfkörtlar
- ovanliga diagnoser som kan kräva skyndsam handläggning.

Vid MDK ska all relevant information om patienten finnas tillgänglig inkluderande samsjuklighet, performance status (bilaga 1), komplettering av laboratorieprover (Hb, neutrofiler, TPK och korrigerat calcium) för IMDC riskklassificering, se avsnitt 13.4.1 Prognostiska riskfaktorer enligt IMDC (Hengs kriterier).

Efter en MDK ska konsensus av diskussionen och rekommendationer av fortsatt handläggning dokumenteras i journalen och patienten ska informeras så fort som möjligt. Beslut om behandling tas därefter tillsammans med patienten. En bedömning genom MDK ökar sannolikheten för att patienter får bästa behandling. Konferensen är dessutom viktig för att utbilda blivande specialister inom urologi, radiologi, onkologi och patologi samt för att identifiera patienter som kan inkluderas i kliniska studier.

KAPITEL 12
Behandling av ej metastaserad sjukdom

Rekommendationer

- Kirurgi är förstahandsval vid lokaliserad njurcancer.
- Ablativ behandling och expektans kan övervägas vid små tumörer hos sköra patienter.
- Tumörbiopsi rekommenderas före beslut om ablativ behandling.
- Aktiv monitorering kan minska överbehandling av små njurtumörer.
- Vid T1 tumör rekommenderas nefronsparande kirurgi.
- Utför ej laparoskopisk nefrektomi vid T1 tumör om öppen nefronsparande kirurgi är möjligt.
- Vid T2 tumör utan lokalt avancerad växt bör laparoskopisk nefrektomi utföras.

Behandling av icke metastaserad sjukdom är i princip kirurgisk, inklusive minimalinvasiva ablativa behandlingar som har etablerats på speciella indikationer. I vissa fall, vid små tumörer, avstår man primärt från behandling och följer utvecklingen – så kallad aktiv monitorering. Hos åldrade patienter eller de med samsjuklighet som gör att kirurgi inte är aktuell sker ingen eller en enklare uppföljning, av psykologiska skäl och för att kunna prognostisera sjukdomsutvecklingen. Valet av behandling grundas på patientens ålder och samsjuklighet samt på tumörens karakteristika, som av tradition bedömts ifrån tillgänglig bilddiagnostik. Då inte alla kontrastladdande njurexpansiviteter är maligna (se avsnitt 9.6 Biopsi) betyder det att det i många fall sker en överbehandling. Det är därför rimligt att utföra en tumörbiopsi för patologisk undersökning innan man fattar beslut om behandling när flera alternativ är möjliga. Detta gäller särskilt patienter med samsjuklighet, små tumörer med risk för nefrektomi vid operation, tumör i singelnjure eller bilaterala tumörer.

12.1 Kirurgi

Nefronsparande kirurgi (partiell nefrektomi) har vid lokaliserad njurcancer (T1) likvärdigt onkologiskt resultat som radikal nefrektomi och är i dag rekommenderat standardingrepp för T1a- tumörer och rekommenderas även vid T1b-tumörer om tumörens läge gör det tekniskt gynnsamt. Sådan kirurgi ska alltid övervägas för patienter med tumör i solitär njure eller med bilateral njurcancer och för de som har risk för låg total kvarvarande njurfunktion. Radikal nefrektomi rekommenderas enbart när nefronsparande kirurgi inte bedöms vara lämplig, på grund av lokalt avancerad tumörväxt, tumörens lokalisation i njuren eller patientens samsjuklighet. Nefronsparande kirurgi är mer tekniskt krävande än radikal nefrektomi och förknippas med en högre andel postoperativa komplikationer men medger att njurparenkym sparas. Nefronsparande kirurgi bör bedrivas vid centrum med hög frekvens av patienter som opereras med sådan teknik.

Långtidsuppföljningar visar att risken för nedsatt njurfunktion är högre efter nefrektomi jämfört med partiell nefrektomi av små tumörer. Om patienten har en sjukdom som ytterligare sänker njurfunktionen kan dialysbehov uppstå. Dialysbehov är ovanligt men även en måttligt sänkt njurfunktion ger på lång sikt ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Konventionell och robotassisterad laparoskopisk nefrektomi uppvisar resultat jämförbara med öppen nefrektomi, men med lägre morbiditet, och metoden erbjuds vid enheter med erfarenhet av denna typ av kirurgi.

Nefronsparande kirurgi kan utföras som en öppen operation, men laparoskopisk teknik rekommenderas i första hand. Robotassisterad teknik är att föredra eftersom det ger minskad blödning och kortare ischemitid jämfört med traditionell laparoskopi, och har utvecklats till en rutinmetod under de senaste åren. Vid små och exofytiska tumörer kan även konventionell laparoskopi användas. Oavsett teknik är tillgång till peroperativt ultraljud av värde, särskilt vid endofytiska tumörer.

Där njursparande ingrepp är möjligt skall det prioriteras framför mindre invasiv teknik det vill säga hellre göra ett öppet nefronsparande ingrepp än en laparoskopisk nefrektomi vid T1 tumör.

Fria marginaler bör eftersträvas vid nefronsparande kirurgi. Om postoperativt PAD ändå skulle visa icke-radikalitet bör patienten i första hand följas och kompletterande kirurgi eller ablation utföras först vid påvisat recidiv.

För planerad nefrektomi rekommenderas laparoskopisk teknik för T2-tumör. Vid lokalt avancerad sjukdom, såsom tumörtromb i vena cava, rekommenderas öppen operation.

Njurtumörens läge och komplexitet ska objektiveras med ”nefrometri-score” som ger en bedömning av svårighetsgraden och risken för komplikationer efter partiell resektion. Ett exempel är R.E.N.A.L nephrometry score (http://www.nephrometry.com) som registreras i komplikationsmodulen i Nationella kvalitetsregistret för njurcancer

Ipsilateral binjure medtas om DT eller MRT ger misstanke om tumörengagemang. Binjuremetastas är mycket sällsynt om preoperativ DT eller MRT har visat bild av en normal binjure. Det är av värde att ej profylaktiskt ta bort ipsilateral binjnure då patienten senare kan få metastas i kontralateral binjure

Rutinmässig utvidgad lymfkörtelutrymning rekommenderas inte, men kliniskt eller radiologiskt förstorade lymfkörtlar bör utrymmas för en korrekt stadieindelning.

Patienter med tumörtromb i vena renalis eller vena cava inferior och utan fjärrmetastasering, behandlas med radikal nefrektomi där man även avlägsnar regionala lymfkörtlar och tumörtromb, vare sig tromben är belägen i vena renalis eller högt upp i vena cava, inkluderande engagemang av förmaket. Behandling av cavatromb bör ske vid en urologisk klinik med stor vana och kompetens när det gäller denna kirurgi (se kapitel 19 Underlag för nivåstrukturering). Vid höga tumörtromber ovan de stora levervenerna kan samarbete behövas med en torax-, kärl- eller transplantationskirurg.

12.2 Ablativa behandlingar

Andra nefronsparande tekniker (ablativa behandlingar) har utvecklatssåsom kryobehandling (kyla), RF-behandling (radio frequency, värme) och mikrovågsbehandling (värme), liksom stereotaktisk strålbehandling. Dessa tekniker är särskilt användbara hos individer med förhöjd komplikationsrisk vid operation men också vid multipla, recidiverande njurtumörer. Det gäller exempelvis vid ärftlig njurcancer såsom von Hippel-Lindaus sjukdom (VHL), där flera operationer på samma njure ofta blir aktuellt. Beroende på tumörens läge kan dessa behandlingar utföras med perkutan punktion eller vid enstaka tillfällen laparoskopiskt. Mikrovågs- och kryo-teknik är idag vanligast vid ablativ behandling, och långtidsuppföljningar har visat att risken för recidiv är något högre än efter kirurgi. Resultaten är

bäst för mindre tumörer, upp till 3 centimeter för värmeablation och 4 centimeter kryoablation. Vid inkomplett behandling eller recidiv kan förnyad behandling ske med samma minimalinvasiva teknik som primärt utfördes, med resultat jämförbara med kirurgi. Tumören bör vid ablativ behandling alltid biopseras, helst före behandlingsbeslut. Ablativa behandlingar är för närvarande ett alternativ när nefronsparande kirurgi anses olämplig. Om yngre och i övrigt friska patienter av något skäl genomgår ablativ behandling bör noggrann uppföljning ske med tanke på att lokalrecidiv kan förekomma även efter 5 år.

12.3 Adjuvant behandling

Adjuvant behandling har tidigare inte rekommenderas utanför studier. En fas 3-studie (S-trac studien) med adjuvant sunitinib hos högriskpatienter har visat positiva resultat avseende sjukdomsfri överlevnad, men inga data som styrker förlängd totalöverlevnad [66]. Andra adjuvanta studier med TKIer har inte heller visat varken förlängd sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad. En studie av adjuvant TKI efter metastaskirurgi var negativ [67].

En nyligen presenterad fas 3-studie (Keynote -564) visar en signifikant förlängning av den sjukdomsfria överlevnaden för pembrolizumab i jämförelse med placebo från 67 % till 78 % efter 2 års uppföljning. Data om totalöverlevnad är ännu inte utvärderbara. I studien inkluderades 994 patienter med intermediär- och högrisk cancer med klarcellig histologi [68]. Teoretiska effekter av denna behandling och mindre sidoeffekter av behandlingen jämfört med TKI har medfört ett godkännande av adjuvant behandling med pembrolizumab för njurcancer. Den adjuvanta behandlingen rekommenderas vidare från EAU guidelines. Ytterligare adjuvanta studier med immulogiska läkemedel pågår som kan konfirmera fördelarna med immunologisk adjuvant behandling.

12.4 Aktiv monitorering

Aktiv monitorering (active surveillance)	Kurativ intention Strukturerad uppföljning
Exspektans (watchful waiting)	Ingen kurativ intention Ingen eller individuellt anpassad uppföljning

Upptäckten av en liten solid tumör i en njure hos en asymtomatisk individ är konsekvensen av ökad bilddiagnostik, som primärt haft annan indikation.

Små njurtumörer är oftare benigna, jämfört med stora njurtumörer. Det finns även en korrelation mellan liten njurcancer och låg malignitetsgrad (Fuhrman grad 1–2). Man måste ta ställning till om en incidentellt upptäckt tumör ska tas bort eller inte, och beslutet beror bland annat på patientens ålder, förväntad kvarstående överlevnad och andra medicinska faktorer såsom samsjuklighet samt patientens mentala tolerans för osäkerhet. För patienter som utreds för annan sjukdom eller genomgår annan behandling kan initial aktiv monitorering inledas tills dess behandlingen är avslutad eller bättre prognosticering låter sig göras (till exempel njurtumörer som upptäcks under utredning av annan cancersjukdom). Hos patienter med kort förväntad levnadstid, nedsatt allmäntillstånd och hög anestesiologisk risk kan man överväga att vid symtomfria tumörer helt avstå från primär kurativt syftande behandling (exspektans). I utvalda fall, även hos yngre patienter med små tumörer, kan man

följa tumören med upprepade undersökningar för att vid eventuell tillväxt rekommendera åtgärd (aktiv monitorering). I övriga fall bör kirurgisk behandling planeras.

Tumörer med en storlek < 3 cm är benigna i cirka 30 % av fallen, och frekvensen cancer med sämre prognos (Fuhrman grad 3–4 och stadium T3) är också lägre vid denna storlek. En lägre tillväxthastighet är relaterad till bättre prognos, och en tumregel för en låg tillväxthastighet är < 3 mm/år. Innan tumörer når 3 cm är prognosen god, även om det inte utesluter risken för metastaserad sjukdom. Risken för generaliserad sjukdom är högre vid tumörer som är 3–4 cm än < 3 cm.

12.5 Behandling av ärftlig njurcancer

Behandling av ärftlig njurcancer avviker till viss del från behandling av sporadisk njurcancer. Tumörerna debuterar ofta tidigt och recidiv i form av nya tumörer i njurarna är vanliga. Därför är det viktigt att spara så mycket njurparenkym som möjligt vid behandling. Tumörer vid de vanligare syndromen VHL, HPRC och BHD är långsamväxande och risken för metastaser vid tumörer mindre än 3 cm är mycket liten. Regeln är därför aktiv monitorering tills största tumören i en njure är 3 cm, varefter samtliga tumörer i den njuren resekeras. Recidiv i samma njure handläggs på samma sätt. Eftersom risken för komplikationer inklusive nefrektomi är större vid förnyad operation kan perkutan ablation övervägas i stället för andra eller tredje operationen i samma njure. Ablation kan då utföras redan vid mindre tumörstorlek, eftersom resultaten då är bättre.

För mer ovanliga former av ärftlig njurcancer ges inga rekommendationer inom ramen för detta vårdprogram. Exempelvis är njurcancer vid HLRCC mer aggressiv och fordrar tidig radikal kirurgi för att undvika metastasering.

12.6 Embolisering av njurartär

Embolisering av njurartär kan göras med gelfoam, stålspiral eller alkohol. Initialt hävdades att ocklusionen gav förlängd överlevnad och i vissa fall operationstekniska fördelar, men i dag används njurartärocklusion endast preoperativt i utvalda fall vid lokalt avancerad tumör. Det kan exempelvis vara före nefrektomi i fall med stor tumör med svåråtkomliga hiluskärl, rikligt med kollateraler och komplicerad kärlanatomi. Vidare kan embolisering användas som palliativ behandling vid transfusionskrävande hematuri, vid metastaserad sjukdom eller för patienter där kirurgisk behandling inte bedöms genomförbar. Vid embolisering av en stor tumör som kvarlämnas finns dock en risk för en uttalad toxisk reaktion som kan bli livshotande hos äldre, sköra patienter.

Vid inoperabel primärtumör hos patient med lokala symtom såsom smärta och hematuri, kan behandling med embolisering övervägas. Palliativ strålbehandling kan också vara ett alternativ.

12.7 Registrering av komplikationer

Alla operationer för njurcancer (inklusive ablativa behandlingar) i Sverige ska registreras i det Nationella kvalitetsregistret för njurcancer för att samla data om komplikationer som uppträder inom 90 dagar. Primärt registreras rökning, njurfunktion, ASA-klass (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification), ECOG, operationstyp, blödning, ischemitid och operationstid.

12.8 Omvårdnad

Det är viktigt att patienten är väl förbered inför operation, både medicinskt, fysiskt och psykiskt. Patienten bör ges råd om rök- och alkoholstopp och se till att vara i god fysisk form inför operationen för en snabbare återhämtning med mindre komplikationer [69-71].

Min vårdplan bör uppdateras postoperativt med information om vilka symtom patienten bör vara uppmärksam på i efterförloppet och när vården bör kontaktas. Information om hur uppföljningen kommer ske bör finnas med.

Fysioterapeutinsatser kring rehabiliteringsåtgärder såsom andningsteknik bör erbjudas för att påskynda återhämtning.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 13
Behandling av metastaserad sjukdom och återfall

Vid metastaserad sjukdom kan cytoreduktiv nefrektomi övervägas och i selekterade fall metastasektomi. Systemisk behandling kan ge en regress av sjukdomen och förlänga överlevnaden. Palliativ strålbehandling är särskilt värdefull vid skelettmetastaser.

13.1 Nefrektomi vid metastaserad sjukdom

Rekommendation

- Patienter med metastaserad sjukdom (M1) ska diskuteras på MDK (med urolog, onkolog, kontaktsjuksköterska, radiolog och om möjligt patolog) inför planerad behandling.
- Nefrektomi bör övervägas på patienter med gott allmäntillstånd om tumörbördan huvudsakligen finns i njuren.
- IMDC riskgrupp bör alltid vägas in inför ställningstagande till nefrektomi.
- Patienter med IMDC högrisk bör i normalfallet inte genomgå nefrektomi som första behandling
- Fördröjd nefrektomi kan övervägas om gott svar på primär onkologisk behandling
- Nefrektomi är ibland indicerat i palliativt syfte vid blödning eller smärta.
- Vid operation ska tumörvävnad omhändertas för diagnostik och bör systematiskt sparas i biobank för framtida diagnostik.

I en randomiserad fas III-studie (CARMENA) [72] utvärderades effekten av cytoreduktiv nefrektomi vid M1-sjukdom Resultaten talar för att patienter med hög risk för tumörprogress, enligt IMDC (Hengs kriterier) se avsnitt 13.4.1 inte bör genomgå nefrektomi. För patienter med intermediär risk kan nefrektomi övervägas, primärt vid låg metastasbörda. För patienter med större metastasbörda rekommenderas systemisk behandling primärt och för dem med mycket god respons kan nefrektomi övervägas i ett senare skede [73]. Samtliga patienter med M1-sjukdom ska diskuteras på MDK. Rollen för nefrektomi är inte utvärderad inför immunterapi.

13.2 Kirurgi av metastaser

Rekommendation

- Patienter ska diskuteras på MDK (med urolog, onkolog, kontaktsjuksköterska, radiolog och om möjligt patolog) inför metastaskirurgi.

- Vid solitära metastaser ska metastaskirurgi övervägas. Det kan även diskuteras vid oligometastaser.
- Om man planerar kirurgi av metastas efter start av systemisk behandling med tyrosinkinashämmare rekommenderas att läkemedlet utsätts minst 5 dagar före operationen.
- För kabozantinib rekommenderas enligt FASS en längre utsättningsperiod. Systemisk behandling ska återinsättas först efter adekvat sårläkning och ska individualiseras efter kirurgins omfattning och lokal. Vanligtvis räcker 2–4 veckors läkningstid. För immunterapi finns inga klara rekommendationer.
- Vid operation bör tumörvävnad omhändertas för diagnostik och, om möjligt, systematiskt sparas i biobank för framtida diagnostik.
- Adjuvant strålbehandling bör övervägas vid kirurgi av skelettmetastaser.

Metastaskirurgi ska övervägas vid solitära metastaser eller metastaser som är lokaliserade exempelvis i en och samma lunglob Om inte kirurgi är möjlig bör stereotaktisk strålbehandling eller annan ablativ behandling övervägas.

Kunskapen baseras på retrospektiva data. Överlevnaden för patienter med solitära metastaser är generellt bättre jämfört med multipla metastaser (såvida de inte är i samma lunglob) och överlevnaden rapporteras vara betydligt bättre vid metakrona metastaser än synkrona. Metastas som uppträder tidigt efter primär nefrektomi innebär sämre prognos. För patienter med solitär metastas vid diagnos ger kirurgisk exstirpation av både primärtumör och metastas en 5-årsöverlevnad på cirka 20 %. Bäst överlevnad har konstaterats vid metastasektomi vid solitära pankreasmetastaser och lungmetastaser. För selekterade patienter med solitära lungmetastaser och gott allmäntillstånd har en 5-årsöverlevnad på 30–50 % redovisats.

För patienter med skelettmetastaser kan i selekterade fall exstirpation av metastas ge förbättrad livskvalitet med mindre smärta och bättre funktion. Exempelvis kan metastaser i höftled, lårben och humerus (överarmsbenet) ersättas med proteser, och kotmetastaser kan avlägsnas och ersättas med cement eller stag. Selektiv artärocklusion kan vara användbart för preoperativ behandling vid kirurgi av skelettmetastaser för att minska blödning.

Vid misstanke om metastas i binjure bör hormonscreening övervägas före operation.

13.3 Kirurgi vid lokalt tumörrecidiv

Rekommendationer

- Patienter med lokalt recidiv i njuren efter njursparande behandling ska diskuteras på terapikonferens inför ställningstagande till behandling. Kirurgi eller ablation ska alltid övervägas.
- Patienter med lokoregionalt recidiv efter nefrektomi ska diskuteras på MDK (med urolog, onkolog, kontaktsjuksköterska, radiolog och om möjligt patolog).

Lokalrecidiv efter nefrektomi är associerat med dålig prognos, särskilt om det kommer tidigt (mindre än ett år efter primäroperationen). Lokalrecidiv efter nefrektomi bör excideras om det kan göras komplett. Om inte kirurgi bedöms lämplig bör annan ablativ behandling eller systemisk behandling övervägas.

13.4 Val av läkemedelsbehandling vid metastaserad sjukdom

Rekommendationer vid klarcellig njurcancer, första linjens behandling enligt i nuläget godkända läkemedel för användning i Sverige*.

Behandlingen baseras på riskgruppering enligt IMDC (tabell 1)

Situation	*Behandling*
Låg risk	
1:a handsval:	nivolumab + kabozantinib
	pembrolizumab + axitinib
2:a handsval:	avelumab + axitinib
	Sunitinib
	pazopanib
Intermediär och hög risk:	
1:a handsval:	ipilimumab + nivolumab
	nivolumab + kabozantinib
	pembrolizumab + axitinib
2:a handsval:	avelumab + axitinib
	kabozantinib
	sunitinib
	pazopanib

13.4.1 Prognostiska riskfaktorer enligt IMDC (Hengs kriterier)

Det finns validerade prognostiska kriterier som är baserade på retrospektiva data från IMDC på njurcancerpatienter som behandlats med tyrosinkinashämmare. Medianöverlevnaden från start av behandling skiljer sig avsevärt mellan de prognostiska grupperna.

Tabell 6. Prognostiska riskfaktorer för tumörprogress enligt IMDC (Hengs kriterier).

Riskfaktorer		
Tid från diagnos till start av behandling < 1 år		
Lågt Karnofsky performance status (< 80 %)		
Lågt hemoglobin (< nedre normalvärde)		
Högt korrigerat s-kalcium (> övre normalvärde)		
Neutrofiler (> övre normalvärde)		
Trombocyter (> övre normalvärde)		
		Medianöverlevnad
Låg risk:	Inga riskfaktorer	43,2 månader
Intermediär risk:	1–2 riskfaktorer	22,5 månader
Hög risk:	≥ 3 riskfaktorer	7,8 månader

13.4.2 Klarcellig njurcancer – första linjens behandling

Valet av första linjens behandling vid klarcellig njurcancer baseras på riskgrupp enligt IMDC (tabell 6).

För patienter med **låg risk** för tumörprogress rekommenderas en tyrosinkinashämmare (TKI) i kombination med PD1- hämmare i första hand. Möjliga kombinationsregimer är nivolumab + kabozantinib eller pembrolizumab + axitinib.

I andra hand rekommenderas avelumab + axitinib alternativt TKI i monoterapi för patienter som inte bedöms tolerera checkpointhämmare..

För lågriskpatienter med liten tumörbörda som är asymtomatiska och med ingen eller mycket långsam progress kan en initial period av monitorering övervägas. Detta kan sannolikt medföra en längre behandlingsfri period med åtföljande mindre biverkningar utan att kompromettera överlevnaden i denna grupp. Detta gäller i synnerhet om endast monoterapi med en TKI planeras [74].

Vid **intermediär eller hög** risk rekommenderas kombinationen CTLA-4 hämmare och PD1- hämmare **(**ipilimumab + nivolumab) eller TKI i kombination med PD1 hämmare. Möjliga alternativ är då nivolumab + kabozantinib eller pembrolizumab + axitinib.

I andra hand kan kombinationen avelumab + axitinib övervägas, överlevnadsdata är omogna och andelen kompletta remissioner lägre än för övriga kombinationer. TKI i monoterapi rekommenderas för patienter som inte bedöms tolerera checkpointhämmare.

Patienter som ska erhålla behandling med kombinationsregimer bör var i gott allmäntillstånd och utan större komorbiditet.

13.4.3 Klarcellig njurcancer – andra och senare linjers behandling

För patienter som i första linjen fått immunterapikombination rekommenderas TKI som monoterapi med ett preparat som patienten inte fått tidigare. Evidens saknas för rekommendation av ett specifikt läkemedel efter progress på immunterapi i första linjen.

Kabozantinib är det enda läkemedel som visat överlevnadsvinst i en randomiserad studie i andra linjen (jämfört med everolimus) efter minst en tidigare linje med TKI [75].

För patienter som fått TKI som monoterapi i första linjen rekommenderas immunterapi med nivolumab i monoterapi i andra linjen. Det saknas randomiserade studier som ger kunskap om behandlingsval i senare linjer efter tidigare immunologisk behandling.

13.4.4 Icke klarcellig njurcancer

Det finns inga randomiserade fas III-studier med ovan nämnda läkemedel på patienter med icke klarcellig njurcancer och därför kan inga klara behandlingsrekommendationer ges för dessa patientgrupper. TKI har betraktats som förstahandsval. I en nyligen presenterade randomiserad fas II-studien (SWOG1500) randomiserades patienter med metastaserad papillär njurcancer (n=152) till sunitinib alternativt någon av de MET-hämmande läkemedlen kabozantinib, savolitinib eller crizotinib. PFS var i median 9 månader med kabozantinib jämfört med 5.6 månader med sunitinib med en HR på 0.6 (95 % CI 0,37 - 0,97). Kabozantinib var associerat med en högre andel objektiva responser, 23 % jämfört med 4 % i sunitinib-armen. Biverkningar grad 3 - 4 var 74 % respektive 69 %. Savolitonib resp crizotinib förbättrade inte PFS jämfört med sunitinib [76]. Resultaten talar för att kabozantinib bör väljas framför andra TKI-preparat vid papillär njurcancer.

Studier på enbart kromofob njurcancer saknas. Retrospektiva data talar även för att kabozantinib kan vara ett alternativ [77].

En tidigare randomiserad fas II-studie visade en tendens till fördel för everolimus jämfört med sunitinib vid kromofob cancer [78].

Studier med immunterapi vid icke-klarcellig njurcancer pågår och talar för att viss effekt kan föreligga. En nyligen publicerad enarmad prospektiv fas II studie visade viss effekt av pembrolizumab. Av totalt 165 patienter var ORR 27 %, vid papillär njurcancer 29 % (34/118) och vid kromofob njurcancer 9,5 % (2/21) [79].

13.5 Pågående utveckling av systemisk behandling

Medikamentell terapi vid njurcancer är i nuläget i snabb utveckling där nya studieresultat kontinuerligt presenteras. I tabell 7 nedan, presenteras ett urval av olika regimer som studerats under de senaste åren för användning i första linjen. Flera är godkända av FDA och EMA och ingår som rekommendationer i internationella riktlinjer. Studierna är mer utförligt beskrivna under avsnitt 13.7.1 Immunologiska läkemedelskombinationer, godkända för behandling i Sverige. I alla studierna inkluderades bara patienter med klarcellig njurcancer.

Tabell 7. Godkända kombinationsregimer för 1:a linjen klarcellig njurcancer i olika instanser

	Godkänt av			
Läkemedel	**FDA**	**EMA**	**NT rådet**	**Registreringsstudie**
Ipilimumab + Nivolumab	april 2018	oktober 2018	juni 2019	ChekMate214
Pembroluzimab + Axitinib	april 2019	september 2019	oktober 2021	Keynote -426
Avelumab + Axitinib	maj 2019	oktober 2019	januari 2021	Javelin 101
Nivolumab + Kabozantinib	januari 2021	mars 2021	oktober 2021	CheckMate 9ER
Pembroluzimab + Lenvatinib	augusti 2021	november 2021		CLEAR

Vårdprogramgruppen följer utvecklingen och avser att uppdatera vårdprogrammet vid nya godkännanden.

13.6 Målsättning med läkemedelsbehandling vid metastaserad sjukdom

Den totala överlevnaden för patientgruppen har förbättrats avsevärt sedan införandet av målriktade läkemedel och i synnerhet immunterapi. Effekten av TKI givet som monoterapi är i normalfallet bromsande och stabiliserande under begränsad tid. Aktuella studier talar för att vissa behandlingskombinationer som inkluderar immunterapi kan ge kompletta remissioner i upp till 10–15 %. I nuläget finns begränsade långtidsdata men en andel av patienterna förefaller få långvariga kompletta remissioner. Huruvida detta medför chans till bot är än så länge oklart.

13.6.1 Prediktiva markörer

IMDC-kriterierna är viktigast inför behandlingsval. För övrigt saknas validerade prediktiva biomarkörer i klinisk praxis. Följande faktorer har utifrån tillgängliga data sannolikt viss betydelse under de omständigheter som specificeras nedan. I synnerhet bör *sarkomatoid* differentiering beaktas som en prediktiv markör för immunterapi.

13.6.2 Sarkomatoid differentiering

Sarkomatoid differentiering (oavsett histologi för övrigt) är en ogynnsam prognostisk faktor vid njurcancer men har associerats med bättre svar på immunterapi i randomiserade studier. I fas III-studien Check Mate 214 sågs vid behandling med ipilimumab plus nivolumab kompletta responser hos 18 % av patienterna med sarkomatoid differentiering jämfört med 10 % hos samtliga patienter i studien med intermediär/högrisk.

Jämfört med sunitinib medförde ipilimumab plus nivolumab en signifikant överlevnadsfördel med HR för död på 0,45 (95 % CI 0,3-0,7, p<0,001) om tumören uppvisade sarkomatoid differentiering. I hela studiepopulationen var HR för död 0,65 till förmån för ipililumab plus nivolumab [80]. ORR på immunterapikombinationen var 57 % hos patienter med riskfaktorer och sarkomatoid differentiering jämfört med 42 % hos alla patienter med riskfaktorer. Även vid analys av kombination pembrolizumab + axitinib sågs också en skillnad i respons till fördel för patienter med sarkomatoid

differentiering. Oberoende av IMDC riskgrupp bör således patienter med sarkomatoid differentiering erhålla immunterapi i första hand.

I jämförelse med sunitinb hade patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 större nytta av ipilimumab i kombination med nivolumab än patienter med PD-L1-negativa tumörer, men i båda grupperna medförde behandlingskombinationen en överlevnadsfördel [81]. PD-L1-analys rekommenderas därför inte rutinmässigt.

13.6.3 c-MET

Data från en randomiserad fas II-studie (CABOSUN) där kabozantinib jämfördes mot sunitinib i första linjen för patienter med klarcellig njurcancer av intermediär- eller högrisktyp indikerar att immunhistokemisk (IHC) färgning för c-MET har potential att identifiera patienter med högre chans till respons på kabozantinib [75]. Publicerade fas III-studier med kabozantinib har inte inkluderat c-MET-analys varför det eventuella kliniska värdet av IHC för c-MET i dagsläget är oklart.

13.6.4 Nefrektomi

Betydelsen av nefrektomi inför immunterapi eller inför kombinationsbehandling med immunterapi + TKI är otillräckligt studerad. Utifrån subgruppsanalyser i registreringsstudierna kan man inte urskilja någon tydlig skillnad i överlevnad beroende på nefrektomi-status.

13.7 Läkemedel för systemisk behandling

Nedan följer i Sverige godkända läkemedel med indikation njurcancer som av vårdprogramgruppen bedöms relevanta i det nya terapeutiska landskapet indelade efter preparatgrupp.

13.7.1 Immunologiska läkemedelskombinationer, godkända för behandling i Sverige

13.7.1.1 Första linjen

Ipililumab + nivolumab

Ipilimumab är en monoklonal antikropp som verkar genom att inhibera CTLA4. Nivolumab är en monoklonal antikropp som inhiberar PD-1.

Ipilimumab + nivolumab i kombination rekommenderas förstalinjesval för behandling av klarcellig njurcancer med intermediärrisk eller högrisk. Rekommendationen baseras på en fas III-studie (CheckMate 214) som var designad för att mäta de primära effektmåtten överlevnad, response rate och progressionsfri överlevnad för patienter med intermediärrisk och högrisk. Vid en uppdatering med en medianuppföljningstid på fem år var medianöverlevnaden för patienter med riskfaktor 47 månader i kombinationsarmen och 27 månader med sunitinib, (HR 0.68). Respons-raten var 42 % respektive 27 % (p <0,0001) och CR 11 % respektive 2,0 [82]. För patienter med lågrisk sågs ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan armarna (HR 0,94). 43 % av patienterna som behandlades med ipilimumab + nivolumab levde fem år efter studiestart. Långtidsuppföljning talar för att patienter med bekräftat respons på kombinationen har god chans att responsen blir långvarig, efter 5 års uppföljningstid var mediantiden för responsduration ännu ej uppnådd.

Kombinationen ipilimumab plus nivolumab rekommendreas av EAU som en av tre möjliga behandlisgregimer som första linjes behandling av njurcancer med intermediär eller hög risk.

Pembroluzimab + axitinib.

En fas III studie (KEYNOTE-426) visade positiva resultat där kombinationen pembrolizumab och axitinib jämfördes mot sunitinib i första linjen [83]. Objektiv respons var 59 % i kombinationsarmen jämfört med 36 % för sunitinib (p < 0.00). Primära effektmått var OS och PFS. Vid en uppdatering med en medianuppföljningstid på 31 månader påvisade fortsatt klinisk vinst i kombinationsarmen jämfört med sunitinib, medianöverlevnaden var inte uppnådd och 38 månader i respektive arm, HR 0.68, p 0.0003. Skillnaden i PFS var fortsatt signifikant. ORR var 60 % mot 40 % och kompletta responserna 9 % mot 3 % vid jämförelse kombinationsarmen mot sunitinib. Baserat på överlevnadsvinst (PFS och OS) i jämfört med sunitinib monoterapi rekommenderas denna kombination av EAU som en av tre möjliga terapival i första linjen oavsett IMDC riskgrupp.

Avelumab +axitinib

Avelumab (Bavencio) är en monoklonal antikropp mot PD-L1

I en fas III studie jämfördes kombinationen avelumab och axitinib mot sunitinib [84]. Primära effektmått var progressionsfri överlevnad och total överlevnad hos patienter med positivt PDL1 uttryck. PFS skiljde sig inte signifikant mellan den PD-L1-positva gruppen och intention to treat-populationen (ITT). Efter en minimal uppföljning på tretton månader var den progressionsfria överlevnaden signifikant längre i kombinationsarmen 13.3 månader mot 8 månader i sunitinibarmen, HR 0.69, p 0.0001 (ITT). Överlevnadsdata var omogna utan signifikant skillnad mellan armarna. ORR var 53 % och 27 % (ITT) och kompletta responserna var 4 % mot 2 % i respektive arm. På basen av detta rekommenderas kombinationen inte i nuläget av EAU guidelines.

Nivolumab + kabozantinib

En nyligen publicerad fas III-studie (CheckMate 9ER) utvärderade kombinationsbehandling i första linjen med nivolumab och kabozantinib jämfört med sunitinib som monoterapi oavsett IMDC riskgrupp [85]. Primärt effektmått var PFS som var signifikant längre i kombinationsarmen, 17 månader jämfört med 8 månader (HR c0,51). 1-årsöverlevnaden var signifikant längre i kombinationsgruppen (HR 0,6). Jämfört med sunitinib medförde kombinationsbehandling med kabozantinib och nivolumab en fördubbling av andelen patienter med objektiv respons, från 27 till 56 %. Andelen med CR var 8 % jämfört med 5 %. Studien ligger till grund för EAUs uppdaterade rekommendation av kabozantinib och nivolumab i kombination som en av tre rekommenderade möjliga terapier i första linjen.

13.7.1.2 Andra linjen

Nivolumab (Opdivo) är en monoklonal antikropp mot PD-1. För patienter som fått TKI som monoterapi i första linjen rekommenderas immunterapi med nivolumab i monoterapi andra linjen. Nivolumab kan även ges i senare linjer om immunterapi inte givits tidigare.

I en fas III-studie jämfördes nivolumab med everolimus hos patienter med metastaserad klarcellig njurcancer som tidigare fått en eller två linjers TKI-behandling [86]. Överlevnad var det primära effektmåttet, och den ökade signifikant för nivolumab med en median på 25,0 månader mot 19,6

månader för everolimus. Skillnaden var också signifikant gällande respons men inte för progressionsfri överlevnad. Man fann inte någon korrelation mellan svar på behandlingen och uttrycket av PD-L1 i undersökta tumörer från patienterna.

13.7.2 Immunologiska läkemedelskombinationer som inte är godkända för behandling i Sverige

Pembrolizumab + lenvatinib

I en nyligen publicerad fas III-studie (CLEAR) medförde kombinationsbehandling med lenvatinib plus pembolizumab en signifikant förlängd PFS, 24 månader jämfört med 9 månader för sunitinib (HR 0,39). Efter en uppföljningstid på i median 27 månader var totalöverlevnaden signifikant bättre i kombinationsarmen (HR 0,66) [87]. Objektiv tumörrespons sågs hos 71 % av patienterna som behandlades med lenavtinib + pembrolizumab jämfört med 36 % av patienterna i sunitinib-armen. Responsdurationen var i mediantid 26 månader jämfört med 15 månader. Andelen kompletta responser (CR) var imponerande 16 % (lenvatinib plus pembrolizumab) jämfört med 4 % (sunitinib).

13.7.3 Målriktade läkemedel (icke-immunologiska) – främst VEGFR-hämmare men riktar sig även mot andra signalvägar

13.7.3.1 Ofta använda läkemedel

Axitinib

Roll i första linjen

Monoterapi
Evidens saknas

Kombinationsbehandling
För kombinationsbehandling med axitinib och PD-(L)1-hämmare se ovan.

Roll i andra och senare linjer

I en fas III-studie jämfördes axitinib i andra linjen med sorafenib. Studien utfördes på patienter som tidigare fått behandling med antingen sunitinib, bevacizumab och interferon-α, temsirolimus eller cytokiner. PFS (primärt effektmått) var signifikant längre för axitinib jämfört med sorafenib (6,7 månader jämfört med 4,7 månader).

Kabozantinib

Roll i första linjen

Monoterapi
I en randomiserad fas II-studie (CABOSUN, n = 157).) jämfördes kabozantinib med sunitinib i första linjen hos intermediär- och högriskpatienter. Primärt effektmått var PFS som var 8,6 jämfört med 5,4 månader till kabozantinibs fördel, medan medianöverlevnaden inte skiljde sig signifikant mellan grupperna (26,6 månader respektive 21,2 månader) [81]. Kabozantinib godkändes av EMA 2018 i första linjen på basen av dessa data. Senare studier har emellertid visat att patienter med IMDC intermediärrisk eller högrisk i första hand bör erbjudas immunterapi-kombination i första linjen. För

patienter som inte bedöms tolerera immunterapi är monoterapi med kabozantinib ett rimligt behandlingsval i första linjen.

Kombinationsbehandling
För behandling med kabozantinib och PD-(L)1-hämmare se ovan.

Roll i andra och senare linjer

Monoterapi
I en fas III-studie jämfördes kabozantinib med everolimus hos patienter med klarcellig njurcancer som progredierat efter tidigare anti-VEGF-behandling i en eller flera linjer. Primära effektmåttet PFS var signifikant längre för kabozantinib, 7,4 månader mot 3,8 månader för everolimus. Hos de patienter som endast fått en tidigare linje med sunitinib var PFS 9,1 månader för kabozantinib och 3,7 månader för everolimus med en överlevnadsvinst för kabozantinib jämfört med everolimus, 21,4 mot 16,5 månader [75]. Studien har etablerat kabozantinib som andralinjesval för patienter som tidigare behandlats med immunterapi-kombination, förutsatt att kabozantinib inte ingått i primärbehandlingen.

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

Pazopanib

Roll i första linjen

Monoterapi
I en fas III-studie jämfördes pazopanib (Votrient) med sunitinib i första linjen. Det var inte någon signifikant skillnad avseende det primära effektmåttet PFS, 8,4 respektive 9,5 månader. Den totala överlevnaden var likvärdig med en medianöverlevnad för pazopanib-armen på 28,4 månader och 29,3 månader för sunitinib-armen [88]. På basen av denna studie rekommenderar EAU pazopanib som ett möjligt behandlingsalternativ i första linjen för patienter i IMDC lågriskgrupp om inte bedöms tolerera kombinationsbehandling med TKI plus en PD1-hämmare.

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

Roll i andra och senare linjer

Monoterapi
Pazopanib som monoterapi kan i likhet med andra TKI-preparat som patienten inte tidigare erhållit övervägas i andra linjen (förutsatt att immunterapipreparat tidigare prövats i första linjen) eller senare linjer. Data för pazopanib i andra/senare linjer är emellertid svagare än för kabozantib respektive axitinib i monoterapi.

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

Sunitinib

Roll i första linjen

Monoterapi
Sunitinib är ett etablerat läkemedel vid njurcancer som i registreringsstudien förlängde PFS från 6 månader (interferon) till 11 månader (sunitinib) [89]. Effekten av sunitinb varierar i förhållande till IMDC riskgrupp. I CheckMate 214 visades att patienter med klarcellig njurcancer av lågrisktyp hade större chans till objektiv tumörrespons med sunitinib som monoterapi (ORR 54 %) jämfört med ipililumab plus nivolumab i kombination (ORR 29 %). Immunterapi gav även kortare PFS än sunitinb hos lågriskpatienter, HR 1,84 (1,3-2,6). Immunterapi förbättrade inte heller totalöverlevnaden jämfört med sunitinib för lågriskpatienter, HR för död 1,19 (0,77-1,85) [81]. Således är sunitinib att föredra jämfört med ipililumab plus nivolumab till lågriskpatienter. Emellertid visar flera mer aktuella fas III-studier att monoterapi med sunitinib ger kortare PFS och lägre andel objektiva responser jämfört med kombinationsbehandling med en TKI plus en PD(L)1-hämmare även för lågriskpatienter [83-86]. Vid lågrisksjukdom finns i nuläget, mot bakgrund av begränsad uppföljningstid, dock inga evidens för förlängd totalöverlevnad med kombination av TKI plus PD(L)1-hämmare i jämförelse med sunitinib (HR för död hittills ej signifikant vid lågrisk i samtliga publicerade studier). Sammantaget är det vårdprogramgruppens bedömning att sunitinib kan övervägas som första linjens preparat till patienter med klarcellig njurcancer av lågrisktyp, i synnerhet till patienter som inte bedöms tolerera kombinationsbehandling med en TKI plus immunterapi.

Behandling med sunitinib bör ges med 2 veckors behandling och en vecka utan behandling (2/1veckorschema), baserat på flera studier som visat lägre andel biverkningar och bättre följsamhet, jämfört med tidigare standardschema (4/2) med bibehållen effekt [90, 91].

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

Roll i andra linjen

Monoterapi
Sunitinib som monoterapi kan i likhet med andra TKI-preparat som patienten inte tidigare erhållit övervägas i andra linjen (förutsatt att immunterapipreparat tidigare prövats i första linjen) eller senare linjer. Data för sunitinib i andra/senare linjer är emellertid svagare än för kabozantib respektive axitinib i monoterapi.

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

13.7.3.2 Mer sällan använda målriktade läkemedel

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin) är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot VEGF och är registrerad i kombination med interferon-α som behandling av metastaserad njurcancer. Två studier jämförde kombinationen med enbart interferon-α plus placebo. Båda studierna visade en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad för kombinationsarmen (AVOREN, CALGB 90206) [92, 93]. Total överlevnad var likvärdig i båda studierna.

Kombinationen används numera sällan.

Everolimus

Everolimus (Afinitor) är en peroral mTOR-hämmare som tidigare var vanlig i andra eller tredje linjen och har nyligen använts som kontrollarm i jämförelse med aktuella läkemedel i andra eller senare linjer. För patienter som progredierat på såväl immunterapi som på minst ett TKI-preparat kan everolimus övervägas.

Sorafenib

Sorafenib (Nexavar) är en TKI som i andra linjen ger kortare PFS men jämförbar överlevnad som axitinib i monoterapi, se ovan.

Temsirolimus

Temsirolimus (Torisel) är en intravenös mTOR-hämmare som numera sällan används.

Tivozanib

Tivozanib (Fotvida) är en TKI selektiv för VEGFR

I en fas III-studie jämfördes tivozanib i första linjen med sorafenib [94]. PFS var signifikant längre för tivozanib men totalöverlevnaden ökade inte. Tivozanib godkändes för behandling i första linjen i Sverige hösten 2018. Mot bakgrund av att sorafenib användes som kontrollarm och avsaknad av OS-fördel bedömer vårdprogrammet att tivozanib inte är ett förstahandsval.

I en fas III studie jämfördes tivozanib i tredje eller senare linje med sorafenib. Av tidigare behandlingar skulle minst en vara VEGF riktad behandling. PFS var signifikant längre för tivozanib 5.6 månader jämfört med sorafenib 3.9 månader.

13.7.4 Målriktade läkemedel med evidens för användning som inte är godkända för behandling i Sverige

13.7.4.1 Lenvatinib i kombination med everolimus

Lenvatinib i kombination med everolimus**.** En randomiserad fas II-studie (n=153) av patienter som tidigare behandlats med VEGF-riktad behandling har visat en förlängd PFS från 5,5 månader (everolimus som monoterapi) till 14,6 månader när lenvatinib gavs i kombination med everolimus (HR 0,40) [87]. Toxiciteten var mer uttalad i kombinationsarmen med grad 3-4 AE 71 % jämfört med 50 %.

13.8 Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling har ingen eller marginell effekt vid njurcancer och har för närvarande ingen indikation för rutinbehandling av metastaserad njurcancer förutom för vissa ovanliga subtyper, till exempel collecting duct carcinoma.

13.9 Övrig farmakologisk behandling

13.9.1 Skelettstärkande behandling

Behandling med bisfosfonater åstadkommer en långvarig hämning av osteoklasterna, vilket utnyttjas kliniskt för att hämma skelettdestruktion vid malign sjukdom. I en randomiserad studie där njurcancerpatienter med skelettmetastaser ingick har man påvisat att zoledronsyra kan förebygga skelettmorbiditet. Denosumab är en monoklonal antikropp riktad mot RANK-L, en ligand som är central för osteoklasternas bildning och funktion. Båda läkemedlen är godkända för att förebygga skelettrelaterade händelser.

Zoledronsyra eller denosumab kan rekommenderas till njurcancerpatienter med skelettmetastaser. Vid nedsatt njurfunktion är denosumab att föredra. Tandstatus bör värderas av specialisttandläkare och eventuellt behöver tandsanering göras innan start av behandling för att förebygga biverkning med osteonekros. Tillskott med D-vitamin och kalktillskott ges om patienten inte har hyperkalcemi. Kalciumnivån och njurfunktionen i serum bör följas [95].

13.10 Strålbehandling

13.10.1 Skelettmetastaser

Strålbehandling är indicerad vid skelettmetastaser för behandling av smärttillstånd, vid risk för spontanfraktur och vid ryggmärgskompression om operation inte är möjlig. I retrospektiva serier av patienter med skelettmetastaser svarar 60–80 % med reducerad smärta.

Strålbehandling bör övervägas postoperativt efter kirurgisk behandling av skelettmetastas [96].

13.10.1.1 Stråldoser

Vid strålbehandling av skelettmetastaser i pallierande syfte har singelfraktion 8 Gy visats ge likvärdig smärtlindring som 20 Gy på fyra fraktioner. Singelfraktioner har dock visats leda till högre behov av rebestrålning. Val av dos och fraktionering bör baseras på patientens förväntade överlevnadstid [97]. Vid mjukdelskomponent kan fraktionerad behandling exempelvis 5 Gy x 5 övervägas.

När skelettmetastasering har utvecklats till medullakompression och patienten har neurologiska symtom är kirurgisk dekompression följt av post-operativ strålbehandling förstahandsåtgärd med bättre funktionellt resultat än enbart strålbehandling [98]. Vid kompressionssymtom av metastaser i ryggmärg eller hjärna ska kortikosteroider ges inför och i samband med strålbehandling.

13.10.2 Övriga metastaslokaler

Mjukdelsmetastaser kan bland annat ge upphov till obstruktion av luftvägar *vena cava superior-syndrom* med stas av centrala vener på grund av mediastinal metastasering pleural karcinos med vätskeutträdesmärtor på grund av nerv- eller kärlkompressionblödning.

Vid dessa symtom kan strålbehandling ge god palliation. Om lumeninskränkningen betingas av en endobronkiell metastas kan kirurgi med laser vara att föredra. Endobronkiell stent kan också övervägas. Vid singel- eller oligometastaser i hjärna ska neurokirurgiskt ingrepp övervägas alternativt stereotaktisk strålbehandling. Det finns inga klara riktlinjer för postoperativ strålbehandling. För

patienter med större antal hjärnmetastaser eller som på annat sätt ej lämpar sig för riktad metastasbehandling ett kan helhjärnsbestrålning övervägas.

13.10.3 Stereotaktisk strålbehandling

Stereotaktisk strålbehandling kan vara ett alternativ till kirurgi vid lokalrecidiv och kan användas vid oligometastaser i till exempel hjärna eller lunga. Flera retrospektiva och mindre fas II-studier påvisar god effekt med långvarig lokal kontroll.

En svensk retrospektiv studie talar för att selekterade patienter kan uppnå lång överlevnad efter metastaskirurgi eller stereotaktisk strålbehandling. Denna studie visade även att patienter med ett fåtal synkrona metastaser kan ha nytta av sådan behandling [99, 100].

13.11 Omvårdnad

Rekommendationer

Patienterna bör få regelbunden symtommonitorering hos kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare. Använd gärna Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -skala vid bedömning av symtom https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Patienterna ska få muntlig och skriftlig information om hantering av biverkningar.

Min vårdplan upprättas och uppdateras vid behov.

Patienter ska alltid erbjudas muntlig och skriftlig information om behandlingens syfte, duration och biverkningar https://cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/njure/stod-vid-information/. Det är särskilt viktigt att patienter som genomgår systemisk behandling har en kontaktsjuksköterska med speciella kunskaper om nya behandlingsmetoder och deras biverkningar. Kontaktsjuksköterskan ska ha regelbunden kontakt med patienten och systematiskt utvärdera eventuella biverkningar och ge råd om lindring av dessa. En optimal hantering av biverkningar förbättrar behandlingsresultatet [101] och patientens livskvalitet. Kontaktsjuksköterskan och behandlande läkare bör uppmuntra patienten att berätta om hen använder naturläkemedel eller kosttillskott då dessa kan påverka behandlingen negativt. Se även avsnitt 17.2 Komplementär och alternativ medicin och behandling.

Omvårdnadsråd för hantering av biverkningar vid systemisk behandling se stöddokumenten *Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med TKI* och *Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi* i Kunskapsbanken https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 14
Understödjande vård

Valet av behandling styrs av tumörens utbredning, patientens ålder och samsjuklighet och patientens åsikt. Vid kirurgisk behandling är kännedom om patientens hjärt- och lungfunktion väsentlig och kan avgöra om man väljer nefrektomi eller njurresektion, ablativa behandlingar eller enbart palliation. Dessutom är det viktigt att ta hänsyn till patientens njurfunktion före och efter operationen vid valet av kirurgisk behandling. Patientens njurfunktion kan även påverka valet av onkologisk eller övrig farmakologisk behandling och doseringen.

Den viktigaste prognostiska faktorn vid onkologisk behandling är patientens allmäntillstånd som bör registreras systematiskt i form av ECOG eller Karnofskys funktionsstatus (performance status). Tyrosinkinas- och mTOR-hämmare minskar kärlnybildning, så förekomst av hjärt- och kärlsjukdom är en relativ kontraindikation. Kärl-, lever- och lungbiverkningar skiljer sig mellan de olika läkemedlen och kan styra behandlingsvalet utifrån patientens hälsotillstånd. Eftersom behandlingen är palliativ bör stor hänsyn tas till patientens inställning till potentiella biverkningar av läkemedlen.

Biverkningar av immunologisk behandling med checkpoints-hämmare är aktivering av olika inflammatoriska tillstånd. Ibland kan de vara allvarliga och i sällsynta fall livshotande. Biverkningarna kan uppkomma när som helst under behandlingen, även veckor eller månader efter att den avslutats. För det mesta går biverkningarna tillbaka med kortisonbehandling. Förekomst av autoimmun sjukdom såsom MS, reumatoid artrit, ulkcerös colit och psoriasis är en relativ kontraindikation för immunologisk behandling.

14.1 Behandling av kronisk njursvikt

I dag klassificeras njurfunktionsnedsättning i fem grader beroende på svårighetsgrad, vilket mäts med glomerulär filtrationshastighet, GFR. Grad 5 är den mest allvarliga som innebär att patienten behöver dialys eller njurtransplantation för sin fortsatta överlevnad.

Definitionen av de olika stadierna av kronisk njursvikt (CKD):

Grad	ICD10	Njurfunktion
CKD1	N18.1	GFR > 90 ml/min/1,73 m^2, proteinuri
CKD2	N18.2	GFR 60–89 ml/min/1,73 m^2
CKD3	N18.3	GFR 30–59 ml/min/1,73 m^2
CKD4	N18.4	GFR 15–29 ml/min/1,73 m^2
CKD5	N18.5	GFR < 15 ml/min/1,73 m^2

Patienter med njurcancer och CKD1–3 behöver normalt inte kontakt med en nefrolog. Den viktigaste åtgärden för njurprevention är att undvika hypertension.

Patient med njurcancer och CKD4 eller CKD5, med längre förväntad överlevnad än tre månader, bör skötas i samråd med en nefrolog.

14.1.1 Dialys och/eller njurtransplantation

Patient som efter kirurgiskt ingrepp riskerar att hamna i CKD5 ska före operation diskuteras med nefrolog. Aktiv uremivård kan erbjudas för patienter som saknar metastaser vid diagnostillfället. Patienten kan erbjudas dialys i hemmet, peritonealdialys (PD) eller hem-hemodialys (Hem-HD), och dialys på sjukhus. Patienten måste vara tumörfri i minst två år innan transplantationsutredning blir aktuell. Om transplantation inte är möjlig eller lämplig fortsätter behandling med dialys. Långtidsresultaten av dialys fortsätter att förbättras från år till år. Risken för kardiovaskulär sjuklighet är kraftigt förhöjd, men överlevnaden kan vara god om inte patienten har andra komplicerande sjukdomar.

Patienter med njurcancer som drabbats av CKD5 och behandlas med dialys kan senare diagnostiseras med metastaser. Dessa patienter bör behandlas efter multidisciplinär bedömning (urolog, onkolog och nefrolog). Det saknas vetenskapliga studier om vilken behandling som är lämpligast för denna lilla grupp patienter.

Beslutet om att kirurgiskt avlägsna primärtumör följt av dialys hos patient med metastaser beror på om följande är uppfyllt:

- Patienten förväntas få en överlevnad överstigande ett år.
- Patienten förväntas ha nytta av dialysbehandlingen, det vill säga symtomlindring och/eller förlängd överlevnad.

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

Patienter som behöver palliativ vård och palliativa insatser bör handläggas enligt det nationella vårdprogrammet för palliativ vård: http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-vard/palliativ-vard/vardprogram/

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 16
Omvårdnad och rehabilitering

16.1 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (2014:821) [30]. Där anges till exempel att patientens självbestämmande och integritet ska respekteras och att patienten har rätt till en ny medicinsk bedömning. Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt för varje patient med cancersjukdom [102].

Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 5 kap. 7 § [102], har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

16.2 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken, med syftet att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten. Kontaktsjuksköterskan bör vara med vid första besöket hos specialist för att ge patienten och de närstående stöd och vid behov upprepa och förtydliga information. Skriftlig patientinformation finns på Regionalt cancercentrums hemsida [103].

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans uppdrag [104].

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och registreras i nationella kvalitetsregistret för njurcancer.

16.3 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) [105] och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer i Min vårdplan för cancervården [106].

Vårdplanen bör uppdateras i samband med överlämningar mellan enheter och när behandlingsstrategier ändras. Min vårdplan kompletteras med nationell patientinformation. Patientinformation för patienter med njurcancer tas fram under 2022 och kommer att finnas tillgänglig på https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/njure/

16.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”. Det innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt med nästa instans, både muntligt och skriftligt. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar för patienten till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med personen ifråga. Uppstartade åtgärder och

insatser inom omvårdnad och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

16.5 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

16.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen, från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. Cancerrehabilitering ska också ingå i patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan. Rehabiliterande insatser och regelbunden behovsbedömning startar i samband med diagnos och fortsätter löpande genom vårdtiden. Som stöd för en strukturerad behovsbedömning kan med fördel CTCAE-skalan eller förslag i Nationella vårdprogrammet för rehabilitering användas.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha en nära relation till.

16.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

16.5.3 Specifik omvårdnad

Hantering av biverkningar vid systemisk behandling

Det är viktigt att patienternas symtom monitoreras regelbundet hos kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare för att upptäckas redan vid milda biverkningar. Tidigt insatta åtgärder ger bättre följsamhet till behandling. Information och råd kring hantering av biverkningar dokumenteras i Min vårdplan.

Vid behandling med immunologiska läkemedel, kan biverkningar såsom lungtoxicitet i form av hosta och dyspné förekomma. Andra vanliga biverkningar är trötthet, feber, ryggvärk, muskelvärk samt ledvärk, minskad aptit och viktminskning [107-109]. Patienten bör informeras att kontakta sin kontaksjuksköterska eller behandlande läkare omgående vid nya eller förvärrade biverkningar.

I de flesta fall är biverkningarna lindriga, men de kan bli allvarliga och kräva behandling. Bedömning och omvårdnadsåtgärder beskrivs i, Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi, [110], ESMO Guidelines [1] och kapitel 11 i vårdprogrammet för Akut onkologi [111].

Vid behandling med tyrosinkinashämmare, är vanliga biverkningar hudförändringar i hand-fot, diarré, smakförändringar och påverkan på blodtrycket. Vid hypertoni ska läkemedelsbehandling, bedömas och hantering av läkare före behandlingsstart. Bedömning och omvårdnadsåtgärder vid hantering av biverkningar i samband med behandling med TKI preparat görs enligt Omvårdnad vid behandling med tyrosinkinashämmare [109].

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

KAPITEL 17
Egenvård

17.1 Levnadsvanor

Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. Riktlinjerna har granskats och anpassats för personer med cancer till ett kunskapsunderlag med anpassade råd om levnadsvanor till personer före, under och efter behandling mot cancersjukdom [112].

17.1.1 Tobak

Rökstopp rekommenderas 4–8 veckor före och efter operation eller annan cancerbehandling.

Tobaksanvändning är skadligt för individers hälsa, både i närvaro och frånvaro av cancer. Komplikationsrisken är större för rökare än icke-rökare i samband med operation. Personer som röker får mer biverkningar än icke-rökare av såväl cytostatikabehandling som strålbehandling. [2, 113-119] Vad gäller konsumtion av tobak i andra former, exempelvis snus eller e-cigaretter, saknas vetenskaplig evidens för hälsorisker i samband med cancerbehandling.

Patienten bör få hjälp med rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta-röka-linjen på 020-84 00 00.

17.1.2 Alkohol

Alkoholuppehåll rekommenderas 4-8 veckor före och efter operation eller annan cancerbehandling.

Det finns anledning att rekommendera alkoholuppehåll eller en liten konsumtion av alkohol under cancerbehandling [120]. I samband med operation finns ökad risk för blödningar, infektioner och akuta hjärthändelser.

17.1.3 Fysisk aktivitet

Studier har visat att fysisk aktivitet, både konditionsträning och styrketräning, kan minska oro, depression och sömnsvårigheter och har en positiv effekt på livskvalitet, fysisk funktion och emotionellt välbefinnande hos patienter med cancer [121-123]. Se Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering för rekommendationer.

17.2 Komplementär och alternativ medicin och behandling

Patienten bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan ha en negativ påverkan på effekterna av cancerläkemedel [124, 125].

Det är viktigt att skapa en relation så att patienten och de närstående känner sig trygga med att berätta för vårdpersonalen om vilken eventuell komplementär eller alternativ medicin och behandling de använder (https://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/vara-uppdrag/vardprocesser/integrativ-cancervard/) [126]

Vid behandling med tyrosinkinashämmare är samtidigt intag av grapefrukt [127] samt preparat innehållande Johannesört [128] kontraindicerat då det påverkar behandlingsresultatet. Patienterna ska upplysas om detta före start av behandling.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 18
Uppföljning

18.1 Mål med uppföljningen

Uppföljning efter kirurgisk behandling av njurcancer gör det möjligt för oss att identifiera och monitorera postoperativa komplikationer, rehabiliteringsbehov, njurfunktion, lokala recidiv, och utveckling av metastaser. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete. Det finns ingen konsensus om optimalt uppföljningsschema efter behandling av njurcancer, och det finns inga bevis för att tidig diagnos av återfall förbättrar överlevnaden. Intensiv radiologisk övervakning för alla patienter är sannolikt inte nödvändig. Uppföljning kan vara viktig för att öka tillgänglig information om sjukdomen och bör utföras av urolog för att registrera tiden för återfall eller utveckling av metastaser.

För patienter med hög ålder och samsjuklighet och lågt tumörstadium överstiger risken för icke-njurcancerdöd vida den för återfall och död i njurcancer och uppföljningsstrategin torde kunna modifieras för många patienter.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för till exempel. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

18.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Njurfunktion
- PROM

18.3 Självrapportering av symtom

Njurcancer kan ge metastaser på skilda lokaler, som visar sig på olika sätt. Inga specifika råd att ge patienten finns.

18.4 Kontroll av återfall

Återfall efter nefronsparande kirurgi är sällsynt men tidig diagnos kan vara önskvärd då den mest effektiva behandlingen är kirurgi. Recidiv i kontralateral njure är också sällsynt (1–2 %) och kan uppkomma sent. Uppföljning kan också detektera metastaser i tidigt skede innan storleken kan begränsa möjligheterna till kirurgisk resektion, vilket anses vara standardbehandling i fall av resecerbara och helst ensamma lesioner.

Resultatet efter operation för T1a låggradiga tumörer är nästan alltid utmärkt. Det är därför rimligt att stratifiera uppföljningen med hänsyn till risken för att utveckla återfall eller metastaser. Även om det inte finns några randomiserade bevis har stora studier undersökt prognostiska faktorer med långa uppföljningsperioder. Flera författare har utformat poängsystem och nomogram för att kvantifiera sannolikheten för att patienter utvecklar tumöråterfall, metastaser och efterföljande död. Det som driver prognosen mest är tumörstadium och kirurgisk marginal. En förenklad tumregel är att patienter med opererade tumörer < 7cm utan positiv marginal kan anses ha en lågriskprofil medan patienter med tumörer > 7cm eller med positiv marginal kan anses ha intermediär eller hög riskprofil.

Vilka undersökningar för vilka patienter och när?

- Datortomografi av thorax och buk med iv kontrastmedel är standard (se länk SURF:s metodprotokoll).
- Hos unga patienter med låg risk bör övervakningsintervallen anpassas med hänsyn till strålningsexponering och nytta. För att minska strålningsexponeringen kan MR användas utanför bröstkorgen.
- Uppföljning bör också omfatta monitorering av njurfunktion och kardiovaskulära riskfaktorer. Njurfunktion bedöms genom mätning av kreatinin/cystatin C och eGFR. Upprepad långvarig monitorering av eGFR kan vara indicerad vid nedsatt njurfunktion före eller efter operation.

18.5 Förslag till uppföljningsintervall

Tabell 8. Uppföljning av lågrisktumörer (efter ablation, VG se längre ned).

LÅG RISK (T1, T2, N0M0, ISUP 1-3)		CT buk och Thorax	Kreatinin eGFR	Behovsbedömning görs och rehabiliteringsplan uppdateras
År 1	6 mån	x	x	x
År 2	24 mån	x	x	x
År 5	60 mån	x	x	x

Uppföljning ska anpassas efter patientens förväntade återstående livslängd och möjlighet att klara ytterligare behandling.

Tabell 9. Uppföljning av medel- och högrisktumörer.

medel- och högrisktumörer (T3, T4, ISUP 4, R+)		**CT buk och Thorax**	**Kreatinin eGFR**	**Behovsbedömning görs och rehabiliteringsplan uppdateras**
År 1	6 mån	x	x	x
	12 mån	x	x	x
År 2	18 mån	x	x	x
	24	x	x	x
År 3	36	x	x	x
År 4	48	x	x	x
År 5	60 mån	x	x	x
Därefter varannat år på unga patienter upp till 10 år		x	x	x

Tumörer med inslag av sarkomatoid tumör behöver sannolikt tätare kontroller initialt. uppföljning ska anpassas efter patientens förväntade återstående livslängd och möjlighet att klara ytterligare behandling.

Tabell 11. Uppföljning efter ablation.

Efter ablativ behandling		CT buk och Thorax	Kreatinin eGFR	Behovsbedömning, rehabiliteringsplan uppdateras
År 1	6 mån	x	x	x
	12 mån	x	x	x
År 2	18 mån	x	x	
	24 mån	x	x	x
År 3	36 mån	x	x	x
År 4	48 mån	x	x	x
År 5	60 mån	x	x	x
Därefter varannat år på unga patienter upp till 10 år		x	x	x

Uppföljning ska anpassas efter patientens förväntade återstående livslängd och möjlighet att klara ytterligare behandling.

18.6 Ansvar

Behandlande klinik ansvarar för sjukskrivning och receptförskrivning i anslutning till behandling, därefter tar kliniken på patientens hemort över uppföljningen.

18.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

18.8 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten.

18.9 Bakgrund och evidensläge

I dag finns ingen evidens för vilket uppföljningsprogram som är mest lämpligt för att upptäcka recidiv för patienter som behandlats för njurcancer. Strukturerad uppföljning och registrering bedöms öka kunskapen och i förlängningen leda till ett bättre omhändertagande.

Sammanfattning av kunskapsläge och rekommendationer vid uppföljning efter kirurgi eller ablation av njurcancer

Sammanfattning av kunskapsläget	**LE**
Uppföljning ***kan*** upptäcka lokalrecidiv eller metastaser medan patienten fortfarande är kirurgiskt botbar.	4
Risken för återfall är densamma efter nefronsparande kirurgi som efter nefrektomi vid tumörer < 4 cm.	3
Patienter som följs upp har bättre total överlevnad.	3

Rekommendationer	**Evidensgrad**
Uppföljning efter njurcancerbehandling bör vara stratifierad och baserad på risk för återfall	Stark
Överväg att intensifiera uppföljningen hos patienter efter nefronsparande kirurgi av tumörer > 7cm eller hos patienter med positiv kirurgisk marginal.	Svag
Riskstratifieringen kan baseras på befintliga klassificeringssystem som UISS eller SSIGN-score (länkar?)	Stark

Det finns ett stort behov av framtida forskning för att avgöra om uppföljning kan förbättra patientens överlevnad. I en framtid kan man hoppas på genetisk profilering och prognostiska markörer för att bestämma risken för återfall över tiden.

KAPITEL 19
Underlag för nivåstrukturering

År 2015 inleddes ett nationellt arbete med nivåstrukturering av njurcancerkirurgin i Sverige på uppdrag av SKL och RCC i samverkan. En sakkunniggrupp gav sitt utlåtande i oktober 2015; man visade att det finns ett tydligt behov av en regional nivåstrukturering men såg inga skäl att centralisera någon kirurgisk åtgärd till nationell nivåstrukturering. För patienterna har det stor betydelse att alla operationstekniker finns vid ett sjukhus eller en enhet för att de ska kunna erbjudas individuell kirurgisk rekommenderad behandling. RCC i samverkan har utgått från sakkunniggruppens utlåtande och gav i december 2016 landstingen och regionerna följande rekommendationer när det gäller regional nivåstrukturering:

- Kirurgisk behandling av njurcancer med avancerade tumörer såsom tumörtromb i vena cava och/eller överväxt på intilliggande organ ska utföras vid högst sex sjukhus i landet, ett för varje sjukvårdsregion.
- Övrig kirurgisk behandling av njurcancer ska utföras vid vårdenheter som utför minst 50 operationer per år.

RCC i samverkan har följt upp detta och konstaterar i sin rapport i juni 2019 att ingen sjukvårdsregion har antagit ovan nämnda strukturering med njurcancerkirurgi vid enheter med minst 50 ingrepp /år. När rekommendationerna inte följts har det oftast motiverats med att mottagande sjukhus har kapacitetsproblem medförande långa väntetider samt att remitterande enhet befarar läkarflykt.(https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/nivastrukturering/rapport-regional-nivastrukturering-faststalld-av-rcc-i-samverkan-190625-final.pdf) .

Sedan dess har ansvaret för nationell nivåstrukturering gått över från RCC till Socialstyrelsen, som har arbetat i frågan. Under hösten 2021 har en så kallad Bruttolista (Socialstyrelsen Dnr: 110/2021) arbetats fram. Där finns inte njurcancer inräknad och ska därmed skötas och nivåstruktureras sjukvårdsregionalt.

Vårdprogramgruppen ser att operationsvolym påverkar överlevnaden på kort och kanske lång sikt, till fördel för centra med stor volym [129-133]. I litteraturen är det däremot svårt att se ett tydligt tröskelvärde för kirurgisk volym [134]. Regionerna har även ett ansvar för övrig försörjning av urologisk vård samt utbildning av urologisk kompetens. Det finns olika regionala förutsättningar, men regioner eller sjukhus med små volymer bör avstå njurkirurgi på eget initiativ. Regioner bör skapa förutsättningar för alla behandlingsmodaliteter (kirurgi, ablation, onkologi), samt ha struktur för vård, utbildning och beredskap för komplikationer. Uppföljning av kvalitet och komplikationer bör följas i njurcancerregistret
https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/njure/kvalitetsregister/

En förutsättning för ovanstående regionala samarbete är att en regional terapi- och multidisciplinär konferens finns i varje region.

Volymen av kirurgisk behandling av njurcancer med avancerade tumörer såsom tumörtromb i vena cava och/eller överväxt på intilliggande organ minskar över tid, vilket talar för att samarbete bör ske mellan enheter i dessa fall.

Tabell 12: Antal opererade per operationsår och T-stadium.

	2013	2017	2021
T3b	62	39	11
T3c	>5	7	2
T4	18	19	7

Antal opererade per operationsår och T-stadium registrerade till och med 2022-03-24.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 20
Kvalitetsregister

20.1 Nationella kvalitetsregistret för njurcancer

Nationella kvalitetsregistret för njurcancer har en täckningsgrad på 99 % jämfört med cancerregistret. Knappt 18 000 patienter har registrerats (december 2020) sedan starten 2005. Exempel på vad som registreras är preoperativ utredning med CT av thorax, tumörkarakteristika och behandling.

Patienter utan metastaser följs upp efter fem år och från och med 2019 även efter 10 år, då eventuella återfall och deras behandling registreras. Av de patienter som primärregistrerades 2005–2015 finns cirka 9 000 patienter i uppföljningsregistret. Täckningsgraden inom uppföljningsregistret är för hela perioden 96 %.

Målet med kvalitetsregistret är att standardisera behandlingen och vården av patienter med njurcancer i landet och att följa upp följsamheten till vårdprogrammet. Med ett nationellt heltäckande register finns goda möjligheter till vetenskapliga studier av njurcancer i Sverige. Varje år publiceras en elektronisk interaktiv rapport för nationella kvalitetsregistret för njurcancer https://statistik.incanet.se/njurcancer/

Vårdprogrammet är kopplat till nationella kvalitetsregistret för njurcancer.

Registrering till kvalitetsregister för njurcancer förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se Information till patienter.

20.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

Registrering sköts via INCA-plattformen, http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kvalitetsregister/

20.3 Kirurgi – behandling och komplikationer

Ytterligare en modul, lades till i det nationella kvalitetsregistret i januari 2015 för att registrera kvalitetsparametrar vid kirurgi och följa upp intra- och postoperativa komplikationer. Fram till och med 2021 har drygt 6 500 patienter inkluderats.

20.4 Individuell Patientöversikt Njurcancer

Individuell patientöversikt (IPÖ) njurcancer har funnits sedan 2014 och möjliggör insamling och visualisering av uppgifter om den enskilde patientens vård och behandling. Det ger snabbt en översikt av patientens historik och situation och används tillsammans med patientjournalen i samband med vårdens kontakt med patienten. Informationen i patientöversikten kan även användas för utveckling av vården, inom forskning och som beslutsunderlag för att främja jämlik vård.

Kliniska data på njurcancerpatienter bör registreras i patientöversikten vid besök på kliniker som ger onkologisk behandling. Data omfattar till exempel onkologisk läkemedelsbehandling, strålbehandling, klinisk bedömning av funktionsstatus (performance status), radiologisk- och klinisk bedömning av tumörstatus. Under kommande år kommer funktion för patientinrapportering av symtom- och biverkningar att utvecklas. Inrapporteringen kommer att visualiseras med övrig vårdinformation i IPÖ.

Ytterligare information om nationella kvalitetsregistret för njurcancer och patientöversikt njurcancer finns på RCC hemsida Njurcancer kvalitetsregister och Njurcancer patientöversikt.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 21
Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Följande kvalitetsindikatorer med målnivåer är fastställda i nationella vårdprogrammet:

- Täckningsgraden för primärregistrering ska även i fortsättningen vara minst 99 %.
- DT av torax används för adekvat stadieindelning (ersätter lungröntgen) vid primärutredning i mer än 90 % av fallen.
- Patienter med små njurtumörer (≤ 4 cm) opereras med nefronsparande teknik i mer än 80 % av fallen.
- Patienter med T2-tumörer opereras med laparoskopisk teknik i mer än 50 % av fallen.
- Mer än 90 % av patienter som opereras för njurcancer ska opereras på sjukhus med mer än 25 njurcanceroperationer per år.
- Mer än 50 % av patienter som opereras för njurcancer ska opereras på sjukhus med mer än 50 njurcanceroperationer per år.
- Mer än 50 % av patienter med metastaserad njurcancer som behandlas med målriktade läkemedel ska ingå i en studie eller redovisas i kvalitetsregistrets patientöversikt.
- Väntetid från utfärdande av remiss (till specialistmottagning) till start av behandling ska vara mindre än 27 kalenderdagar för 80 % av de patienter som endast kräver basutredning (bilddiagnostik, njurfunktionsundersökning och klinisk bedömning).
- Väntetid från remiss till behandling ska vara mindre än 41 kalenderdagar för 80 % av de patienter som kräver kompletterande utredning (exempelvis tumörbiopsi, kardiologbedömning eller bedömning av andra specialister inför operation av hög tumörtromb).
- Alla patienter med njurcancer (100 %) ska ha en namngiven kontaktsjuksköterska.
- Minst 80 % av alla patienter med njurcancer har fått Min Vårdplan upprättad.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

KAPITEL 22
Referenser

1. 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-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019.
2. Cancer Prevention Recommendations: World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Available from: https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/cancer-prevention-recommendations/.
3. Cancer prevention: World Health Organization. Available from: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1.
4. Guidelines. Renal Cell Carcinoma: European Association of Urology. Available from: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.
5. Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, Stewart GD. Epidemiology and screening for renal cancer. World journal of urology. 2018;36(9):1341-53.
6. Usher-Smith J, Simmons RK, Rossi SH, Stewart GD. Current evidence on screening for renal cancer. Nature reviews Urology. 2020;17(11):637-42.
7. Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith JA, Fife K, Welsh SJ, Dabestani S, et al. A Decision Analysis Evaluating Screening for Kidney Cancer Using Focused Renal Ultrasound. Eur Urol Focus. 2021;7(2):407-19.
8. Wong G, Howard K, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(5):1729-39.
9. Singanamala S, Brewster UC. Should screening for acquired cystic disease and renal malignancy be undertaken in dialysis patients? Seminars in dialysis. 2011;24(4):365-6.
10. Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB. Screening for acquired cystic kidney disease: a decision analytic perspective. Kidney international. 1995;48(1):207-19.
11. Ishikawa I, Honda R, Yamada Y, Kakuma T. Renal cell carcinoma detected by screening shows better patient survival than that detected following symptoms in dialysis patients. Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2004;8(6):468-73.
12. Åkerlund J, Holmberg E, Lindblad P, Stendahl M, Ljungberg B, Thorstenson A, et al. Increased risk for renal cell carcinoma in end stage renal disease - a population-based case-control study. Scandinavian journal of urology. 2021;55(3):209-14.
13. Breda A, Lucarelli G, Rodriguez-Faba O, Guirado L, Facundo C, Bettocchi C, et al. Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. World journal of urology. 2015;33(1):1-7.
14. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(4):750-6.
15. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9 Suppl 3:S1-155.

16. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohney SJ, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Nephrology (Carlton, Vic). 2012;17(3):204-14.
17. Chahoud J, McGettigan M, Parikh N, Boris RS, Iliopoulos O, Rathmell WK, et al. Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease. World journal of urology. 2021;39(7):2409-15.
18. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. J Kidney Cancer VHL. 2017;4(3):20-9.
19. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. The Lancet Oncology. 2009;10(12):1199-206.
20. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. Journal of medical genetics. 2008;45(6):321-31.
21. Houweling AC, Gijezen LM, Jonker MA, van Doorn MB, Oldenburg RA, van Spaendonck-Zwarts KY, et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome; an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. British journal of cancer. 2011;105(12):1912-9.
22. Benusiglio PR, Giraud S, Deveaux S, Méjean A, Correas JM, Joly D, et al. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. Orphanet journal of rare diseases. 2014;9:163.
23. Sattler EC, Reithmair M, Steinlein OK. Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome. PloS one. 2018;13(12):e0209504.
24. Rogers Craig G, Dhanani Nadeem N, Johnson A, Bratslavsky G, Gautam R, Peterson J, et al. 910: Growth Rates of Observed Renal Tumors in Patients with Birt-Hogg-Dube Syndrome. Journal of Urology. 2007;177(4S):302-.
25. NCCN. NCCN Guidelines. Hereditary Renal Cells Carcinomas (version 4.202.) 2022. Available from: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/kidney-patient.pdf.
26. Thorstenson A, Bergman M, Scherman-Plogell AH, Hosseinnia S, Ljungberg B, Adolfsson J, et al. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. Scandinavian journal of urology. 2014;48(3):231-8.
27. Guethmundsson E, Hellborg H, Lundstam S, Erikson S, Ljungberg B. Metastatic potential in renal cell carcinomas </=7 cm: Swedish Kidney Cancer Quality Register data. European urology. 2011;60(5):975-82.
28. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. Radiology. 2019;292(2):475-88.
29. Patientinformation Njurcancer. Available from: https://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/urinvagar/njurcancer/.
30. Patientlag 2014:821. In: Socialdepartementet, editor.
31. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World journal of surgery. 2008;32(6):964-70.
32. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). Vård i Norden 1998; 18:31-33,39, 1998. 1998;18:31-3, 9.

33. R.E.N.A.L Nephrometry Scoring System. Available from: http://www.nephrometry.com/.
34. Chen SC, Kuo PL. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. International journal of molecular sciences. 2016;17(6).
35. Sohaib SA, Cook G, Allen SD, Hughes M, Eisen T, Gore M. Comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in renal cancer. The British journal of radiology. 2009;82(980):632-9.
36. Roussel E, Capitanio U, Kutikov A, Oosterwijk E, Pedrosa I, Rowe SP, et al. Novel Imaging Methods for Renal Mass Characterization: A Collaborative Review. European urology. 2022.
37. Wilson MP, Katlariwala P, Murad MH, Abele J, McInnes MDF, Low G. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi SPECT/CT for detecting renal oncocytomas and other benign renal lesions: a systematic review and meta-analysis. Abdominal radiology (New York). 2020;45(8):2532-41.
38. Su ZT, Patel HD, Huang MM, Meyer AR, Pavlovich CP, Pierorazio PM, et al. Cost-effectiveness Analysis of (99m)Tc-sestamibi SPECT/CT to Guide Management of Small Renal Masses. Eur Urol Focus. 2021;7(4):827-34.
39. Helck A, Schönermarck U, Habicht A, Notohamiprodjo M, Stangl M, Klotz E, et al. Determination of split renal function using dynamic CT-angiography: preliminary results. PloS one. 2014;9(3):e91774.
40. Ahmad AE, Finelli A, Jewett MAS. Surveillance of Small Renal Masses. Urology. 2016;98:8-13.
41. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. The Journal of urology. 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
42. Herrera-Caceres JO, Finelli A, Jewett MAS. Renal tumor biopsy: indicators, technique, safety, accuracy results, and impact on treatment decision management. World journal of urology. 2019;37(3):437-43.
43. Ginzburg S, Uzzo R, Al-Saleem T, Dulaimi E, Walton J, Corcoran A, et al. Coexisting hybrid malignancy in a solitary sporadic solid benign renal mass: implications for treating patients following renal biopsy. The Journal of urology. 2014;191(2):296-300.
44. Patel HD, Druskin SC, Rowe SP, Pierorazio PM, Gorin MA, Allaf ME. Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. BJU international. 2017;119(5):661-6.
45. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.
46. Herrera-Caceres JO, Finelli A, Jewett MAS. Renal tumor biopsy: indicators, technique, safety, accuracy results, and impact on treatment decision management. World journal of urology. 2018.
47. Curci N, Caoili EM. The Current Role of Biopsy in the Diagnosis of Renal Tumors. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2017;38(1):72-7.
48. Kay FU, Pedrosa I. Imaging of Solid Renal Masses. The Urologic clinics of North America. 2018;45(3):311-30.
49. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. World journal of urology. 2018.
50. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. European urology. 2016;69(4):660-73.

51. Davenport MS, Chandarana H, Curci NE, Doshi A, Kaffenberger SD, Pedrosa I, et al. Society of Abdominal Radiology disease-focused panel on renal cell carcinoma: update on past, current, and future goals. Abdominal radiology (New York). 2018;43(9):2213-20.
52. ACR Appropriateness Criteria: America College om Radiology (ACR). Available from: https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria.
53. Rübenthaler J, Čečatka S, Froelich MF, Stechele M, Marschner C, Sabel BO, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions-A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center. Cancers. 2020;12(8).
54. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen P. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. The Journal of urology. 2017;198(1):12-21.
55. Hindman NM. Imaging of Cystic Renal Masses. The Urologic clinics of North America. 2018;45(3):331-49.
56. Richard PO, Violette PD, Jewett MA, Pouliot F, Leveridge M, So A, et al. CUA guideline on the management of cystic renal lesions. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2017;11(3-4):E66-e73.
57. Ward RD, Remer EM. Cystic renal masses: An imaging update. European journal of radiology. 2018;99:103-10.
58. Lucocq J, Pillai S, Oparka R, Nabi G. Complex Renal Cysts (Bosniak ≥ IIF): Outcomes in a Population-Based Cohort Study. Cancers. 2020;12(9).
59. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours Wiley-Blackwell; 2017.
60. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. European urology. 2016;70(1):93-105.
61. Segers H, van den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K, Coppes MJ, Aitchison M, Bergeron C, et al. Management of adults with Wilms' tumor: recommendations based on international consensus. Expert review of anticancer therapy. 2011;11(7):1105-13.
62. Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Advances in renal neoplasia: recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Consensus Conference. Urology. 2014;83(5):969-74.
63. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Srigley JR, Coughlin G, et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. Histopathology. 2017;71(6):918-25.
64. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. The American journal of surgical pathology. 1982;6(7):655-63.
65. KVAST-dokument. Urologisk patologi. Available from: http://www.svfp.se/kvastdokument%5E15.
66. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, Pandha HS, George DJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. European urology. 2018;73(1):62-8.
67. Procopio G, Apollonio G, Cognetti F, Miceli R, Milella M, Mosca A, et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. European urology oncology. 2019;2(6):699-707.
68. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y-H, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(18_suppl):LBA5-LBA.

69. Cho HS, Davis GC, Paek JE, Rao R, Zhao H, Xie XJ, et al. A randomised trial of nursing interventions supporting recovery of the postmastectomy patient. Journal of clinical nursing. 2013;22(7-8):919-29.
70. Rabow MW, Benner C, Shepard N, Meng MV. Concurrent urologic and palliative care after cystectomy for treatment of muscle-invasive bladder cancer. Urologic oncology. 2015;33(6):267.e23-9.
71. Stephensen D, Hashem F, Corbett K, Bates A, George M, Hobbs RP, et al. Effects of preoperative and postoperative resistance exercise interventions on recovery of physical function in patients undergoing abdominal surgery for cancer: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ open sport & exercise medicine. 2018;4(1):e000331.
72. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine. 2018;379(5):417-27.
73. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. European urology. 2018;74(6):805-9.
74. 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 Oncology. 2016;17(9):1317-24.
75. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini Bl, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(19):1814-23.
76. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, 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 (London, England). 2021;397(10275):695-703.
77. Martínez Chanzá N, Xie W, Asim Bilen M, Dzimitrowicz H, Burkart J, Geynisman DM, et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncology. 2019;20(4):581-90.
78. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. Lancet Oncology. 2016;17(3):378-88.
79. McDermott DF, Lee J-L, 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. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(9):1029-39.
80. 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. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2021;27(1):78-86.
81. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018;378(14):1277-90.
82. Motzer R, J,; Tannir, N, M,;McDermott, D,F,; et.al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). ESMO: Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S678-S724. 10.1016/annonc/annonc675; 2021.

83. Rini Bl, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2019;380(12):1116-27.
84. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2019;380(12):1103-15.
85. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine. 2021;384(9):829-41.
86. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(19):1803-13.
87. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. The New England journal of medicine. 2021;384(14):1289-300.
88. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2013;369(8):722-31.
89. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(2):115-24.
90. Jonasch E, Slack RS, Geynisman DM, Hasanov E, Milowsky MI, Rathmell WK, et al. Phase II Study of Two Weeks on, One Week off Sunitinib Scheduling in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. 2018;36(16):1588-+.
91. Kang HJ, Lee S. Tolerability of Alternative Dosing Schedules for Sunitinib: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yonsei medical journal. 2020;61(10):837-43.
92. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(13):2144-50.
93. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(13):2137-43.
94. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(30):3791-9.
95. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(9):1125-32.
96. Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;31(1):43-9.

97. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Practical radiation oncology. 2017;7(1):4-12.
98. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet (London, England). 2005;366(9486):643-8.
99. Stenman M, Sinclair G, Paavola P, Wersall P, Harmenberg U, Lindskog M. Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres 2005-2014. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;127(3):501-6.
100. Stenman M, Benmakhlouf H, Wersäll P, Johnstone P, Hatiboglu MA, Mayer-da-Silva J, et al. Metastatic renal cell carcinoma to the brain: optimizing patient selection for gamma knife radiosurgery. Acta Neurochirurgica. 2021;163(2):333-42.
101. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(6):557-65.
102. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30). In: Socialdepartementet, editor.
103. Vårdplan och behandlingsinformation till patienter med njurcancer: Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland. Available from: http://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/urinvagar/njurcancer/stod-vid-information/.
104. Kontaktsjuksköterska: Regionala Cancercentrum i Samverkan. Available from: http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/.
105. Socialdepartementet. En nationell cancerstrategi för framtiden, SOU 2009:11. Stockholm: Fritzes offentliga publikationer; 2009.
106. Min vårdplan i cancervården: Regionala Cancercentrum i Samverkan. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/.
107. Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare (Version 22/5-2018) Regionalt cancercentrum i Samverkan; 2018. Available from: http://www.regimbiblioteket.se/dokument.html.
108. Davies M. How Checkpoint Inhibitors Are Changing the Treatment Paradigm in Solid Tumors: What Advanced Practitioners in Oncology Need to Know. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2016;7(5):498-509.
109. Nationella Regimbiblioteket. Arbetsdokument vården: Regionala cancercentrum i samverkan. Available from: http://www.regimbiblioteket.se/dokument.html.
110. Kunskapsbanken. Kunskapsstöd för dig som arbetar i cancervården Vårdprogram, vårdförlopp och regimbiblioteket: Regionala cancercentrum i samverkan. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/.
111. Nationellt vårdprogram för Akut Onkologi: Regionala cancercentrum i Samverkan; 2018. Available from: http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/overgripande-kunskapsstod/nationellt-vardprogram-akut-onkologi/.
112. Egenvård: Regionalt cancercentrum i Samverkan. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/egenvard/.
113. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(2):153-62.

114. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2006;13(3):300-7.
115. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland). 2013;22(5):634-8.
116. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2002;38(11):1520-5.
117. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
118. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(3):392-8.
119. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(3):367-71.
120. Raising awareness of the link between alcohol and cancer: World Health Organization (WHO). Available from: http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/news/news/2018/02/raising-awareness-of-the-link-between-alcohol-and-cancer.
121. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(8):Cd007566.
122. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. Cancer treatment reviews. 2017;52:91-104.
123. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Medicine and science in sports and exercise. 2010;42(7):1409-26.
124. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. Lakartidningen. 2005;102(44):3200-1.
125. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter 2005:102.
126. Integrativ medicin: Regionalt cancercentrum i Samverkan. Available from: https://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/vara-uppdrag/vardprocesser/integrativ-cancervard/.
127. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2013;185(4):309-16.
128. About Herbs, Botanicals & Other Products Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Available from: https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs?gclid=CjwKCAiAlvnfBRA1EiwAVOEgfOhJsxC_9cacjzXM4k5Vxq9WTuSjw9W9OGNYwlyXmksGMSECAWTZaBoCqGIQAvD_BwE.

129. Freifeld Y, Woldu SL, Singla N, Clinton T, Bagrodia A, Hutchinson R, et al. Impact of Hospital Case Volume on Outcomes Following Radical Nephrectomy and Inferior Vena Cava Thrombectomy. European urology oncology. 2019;2(6):691-8.
130. Hsu RCJ, Barclay M, Loughran MA, Lyratzopoulos G, Gnanapragasam VJ, Armitage JN. Impact of hospital nephrectomy volume on intermediate- to long-term survival in renal cell carcinoma. BJU international. 2020;125(1):56-63.
131. Grande P, Campi R, Roupret M. Relationship of surgeon/hospital volume with outcomes in uro-oncology surgery. Curr Opin Urol. 2018;28(3):251-9.
132. Xia L, Pulido JE, Chelluri RR, Strother MC, Taylor BL, Raman JD, et al. Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. BJU international. 2018;121(6):900-7.
133. LaPar DJ, Kron IL, Jones DR, Stukenborg GJ, Kozower BD. Hospital procedure volume should not be used as a measure of surgical quality. Ann Surg. 2012;256(4):606-15.
134. Arora S, Keeley J, Pucheril D, Menon M, Rogers CG. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? Urologic oncology. 2018;36(7):339 e17- e23.

KAPITEL 23
Vårdprogramgruppen

23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande

Börje Ljungberg, ordförande, professor, urolog, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Patientrepresentanter

Jörgen Jehander, Patientföreningen Njurcancerföreningen

Olle Karlsson, Patientföreningen Njurcancerföreningen

Regionala representanter

RCC norr

Fabian Hofmann, urolog, överläkare, Urologkliniken Sunderby Sjukhus.

RCC Mellansvrige

Pernilla Sundqvist, urolog, Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

RCC Stockholm Gotland

Ulrika Harmenberg, docent, onkolog, Patientområde bäckencancer, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

RCC sydöst

Tomasz Jakubczyk, med.dr, urolog, Urologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

RCC väst

Magnus Fovaeus, docent, urolog, Verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

RCC syd

Bianca Scholtz, bitr överläkare, Urologiska Kliniken SUS Malmö

Övriga medlemmar

Anca Dragomir, docent, överläkare, Klinisk patologi, Akademiska sjukhuset Uppsala

Britt-Inger Dahlin, leg. sjuksköterska, kontaktsjuksköterska
Urologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Cristin Johansson, leg. sjuksköterska, kontaktsjuksköterska
Urologiska kliniken, NU-sjukvården, Uddevalla sjukhus

Johanna Lidén, biträdande universitetssjuksköterska, specialistsjuksköterska i onkologi, Patientområde bäckencancer, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhus, Stockholm

Linn Pettersson, specialistläkare, onkolog, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

Magnus Lindskog, docent, onkolog, överläkare, Akademiska, Uppsala

Martin Johansson, professor, patolog, Verksamhet Klinisk patologi och genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Mikael Hellström, professor, radiolog, Verksamhet radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Per Lindblad, universitetslektor, urolog, Institutionen för medicinska vetenskaper, Universitetssjukhuset Örebro

Pernilla Helgesson, leg. sjuksköterska, kontaktsjuksköterska
Urologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Susanna Holst, biträdande överläkare, Gastro-/urosektionen,
Bild och Funktion, SUS Malmö

Sven Lundstam, docent, urolog, Verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Per-Olof Lundgren, urolog biträdande överläkare, PO Bäckencancer, Karolinska Stockholm

23.3 Adjungerade författare

Kapitel 7
Anna Rosén, PhD, överläkare, Cancergenetiska mottagningen, Region Västerbotten

Gustav Silander, överläkare på Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Kapitel 9.5.2
Rimma Axelson, professor, överläkare, Nuklearmedicin, Funktion Medicinsk Diagnostik, Karolinska Universitetssjukhuset

Antonios Tzortzakakis, PhD, bitr överläkare, ME Medicinsk strålningsfysik och nuklearmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset

23.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Anna-Karin Ax, Ann-Helen Scherman Plogell, Annika Håkansson, Marcus Thomasson, Peter Elfving, och Åsa Jellvert.

23.5 Jäv och andra bindningar

I vårdprogram gruppen njurcancer har Anca Dragomir, Börje Ljungberg, Fabian Hofman, Cristin Johansson, Olle Karlsson, Magnus Fovaeus, Magnus Lindskog, Martin Johansson, Pernilla Sundqvist, Sven Lundstam och Ulrika Harmenberg alla olika grader av jäv. För varje fråga som berör jäv är personen inte med i beslut som rör rekommendation, eller röstning som berör sammanvägning av ”expert opinion”. Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland.

23.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett [namn] till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

BILAGA 1
Bedömning av allmäntillståndet (performance status)

WHO	
Asymtomatisk – klarar normal aktivitet utan restriktioner	0
Klarar inte fysiskt ansträngande arbete. Helt uppegående.	1
Klarar egenvård, men inte arbete. Uppegående mer än halva dagen.	2
Klarar delvis egenvård. Säng- eller rullstolsbunden mer än halva dagen.	3
Klarar inte egenvård. Helt säng- eller rullstolsbunden.	4
Död	5

Karnofsky	
100	Asymtomatisk
90	Klarar normal aktivitet. Milda sjukdomssymtom.
80	Klarar med svårighet normal aktivitet. Måttliga symtom.
70	Klarar egenvård, men inte normal aktivitet.
60	Klarar det mesta av egenvård med viss hjälp.
50	Behöver betydande hjälp och omvårdnad.
40	Kräver särskild omvårdnad, uttalad funktionsinskränkning.
30	Kräver sjukhusvård, men är inte kritiskt sjuk.
20	Sjukhusvårdad, kräver aktiv vård/behandling.
10	Döende
0	Död

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

BILAGA 2

Stadieindelning (UICC 2017, 8th ed)

T-stadium	
T0	Ingen primärtumör påträffad
T1a	Tumör ≤ 4cm, begränsad till njuren
T1b	Tumör > 4cm men ≤ 7cm, begränsad till njuren
T2a	Tumör >7cm, ≤ 10cm, begränsad till njuren
T2b	Tumör >10 cm, begränsad till njuren
T3a	Tumörtromb i njurven eller muskelinnehållande segmentgren eller tumörinvasion i fettväv perirenalt eller i sinus renalis men inte utanför Gerotas fascia.
T3b	Tumörtromb i vena cava nedan diafragma
T3c	Tumörtromb i vena cava ovan diafragma, eller med direkt inväxt i vena cavas vägg.
T4	Tumörväxt utanför Gerotas fascia inkluderar direkt invasion in i ipsilaterala binjuren
N-regionala lymfkörtelmetastaser	
N0	Inga metastaser påvisade (kräver CT/MRT-buk, annars NX)
N1	Metastaser i lymfkörtel
NX	Körtelmetastaser inte undersökta eller inte kan bedömas
M-fjärrmetastaser (kan grunda sig på klinisk undersökning)	
M0	Inga påvisade fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser påvisade

ISUP	
G1	Inga eller små basofila nucleoler vid 400 förstoring.
G2	Tydliga och eosinofila nucleoler vid 400 förstoring och synliga men ej prominenta vid 100 förstoring.
G3	Stora, prominenta och eosoinofila nucleoler vid 100 förstoring.
G4	Uttalad kärnpleomorfism, flerkärna jätteceller och/eller sarkomatös differentiering.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se