



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Niercelcarcinoom

Inhoudsopgave

Niercelcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Niercelcarcinoom	5
Niercelcarcinoom - Algemeen	7
Niercelcarcinoom - Epidemiologie	8
Niercelcarcinoom - Etiologie	13
Niercelcarcinoom - Screening	16
Niercelcarcinoom - Diagnostiek	20
Niercelcarcinoom - Anamnese/LO	21
Niercelcarcinoom - Laboratoriumonderzoek	23
Niercelcarcinoom - Beeldvormend onderzoek	24
Niercelcarcinoom - CT/MRI	25
Beeldvorming van longmetastasen bij niercelcarcinoom	28
Niercelcarcinoom - Skeletscintigrafie	35
Niercelcarcinoom - FDG-PET	37
Niercelcarcinoom - PA onderzoek	39
Niercelcarcinoom - Biopsie	40
Pre- versus peroperatief biopt bij ablatieve behandelingen bij niercelcarcinoom	47
Niercelcarcinoom - Vriescoupe	51
Pathologisch classificatiesysteem niercelcarcinoom	54
Niercelcarcinoom - Gradiëring	58
Niercelcarcinoom - Stadiëring	61
Niercelcarcinoom - Prognostische factoren	63
Protocollaire verslaglegging PALGA	66
Voorlichting en communicatie na stellen diagnose bij niercelcarcinoom	68
Niercelcarcinoom - Diagnose en prognose	74
Niercelcarcinoom - Besluitvorming	78
Niercelcarcinoom - Behandeling	81

Niercelcarcinoom - Nefronsparende behandeling	82
Behandeling niertumoren \leq 4cm (T1a)	90
Behandeling van T1b niertumoren	108
Niercelcarcinoom - Laparoscopische radicale nefrectomie	124
Niercelcarcinoom - Chirurgie	127
Niercelcarcinoom - Radicale nefrectomie	128
Niercelcarcinoom - Adrenalectomie	130
Niercelcarcinoom - Lymfadenectomie	133
Antistollingsbeleid bij tumorthrombus bij niercelcarcinoom	136
Niercelcarcinoom - Trombectomie	140
Niercelcarcinoom - Embolisatie	143
Voorlichting en communicatie bij starten behandeling bij niercelcarcinoom	145
Niercelcarcinoom - (Adjuvante) behandeling na initiële behandeling	152
Adjuvante behandeling Niercelcarcinoom	154
Niercelcarcinoom - Medisch technisch	177
Niercelcarcinoom - Radiotherapie	178
Keuze eerstelijns systemische therapie heldercellig niercelcarcinoom	179
Optimale eerstelijns systeemtherapie niet-heldercellig niercelcarcinoom	193
Niercelcarcinoom - Voorlichting en psychosociale zorg	207
Niercelcarcinoom - Follow-up	211
Niercelcarcinoom - Medisch technisch	212
Beeldvorming van longmetastasen bij niercelcarcinoom	216
Voorlichting en communicatie bij follow-up bij niercelcarcinoom	223
Niercelcarcinoom - Lokaal recidief/metastasen diagnostiek	226
Niercelcarcinoom - Natuurlijk beloop	227
Niercelcarcinoom - Medisch-technisch	229
Niercelcarcinoom - Prognostische en predictieve factoren	230
Niercelcarcinoom - Beeldvormend onderzoek	233
Niercelcarcinoom - PA onderzoek	235

Niercelcarcinoom - Lokaal recidief/metastasen behandeling	237
Niercelcarcinoom - Behandeling lokaal recidief	238
Cytoreductieve therapie gecombineerd met systemische therapie	241
Niercelcarcinoom - Tumornefrectomie	249
Oligometastasering	252
Niercelcarcinoom - Palliatieve radiotherapie bij hersenmetastasen	270
Systemische therapie gemetastaseerd niercelcarcinoom	278
Doelgerichte therapie versus immuuntherapie bij niercelcarcinoom	282
Plaatsbepaling	293
Niercelcarcinoom - Targeted therapie (algemeen)	298
Niercelcarcinoom - Targeted therapie (eerstelijns)	300
Niercelcarcinoom - Targeted therapie (tweedelijns)	314
Niercelcarcinoom - Hormonale therapie	319
Niercelcarcinoom - Chemotherapie	320
Niercelcarcinoom - Chemo-immuuntherapie	322
Voorlichting en communicatie bij palliatieve behandeling bij niercelcarcinoom	324
Niercelcarcinoom - Psychosociale zorg en voorlichting	326
Niercelcarcinoom - Voorlichting en communicatie psychosociale zorg	327
Niercelcarcinoom - Psychosociale zorg en vast aanspreekpunt	330
Organisatie van zorg bij niercelcarcinoom	334
Niercelcarcinoom - Indicatoren	339
Niercelcarcinoom - Samenvattingskaartje	342
Niercelcarcinoom - TNM classificatie	343

Startpagina – Niercelcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met nierkanker. In de herziene richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Behandeling van T1b niertumoren
- Keuze eerstelijns systemische therapie heldercellig niercelcarcinoom
- Optimale eerstelijns systeemtherapie niet-heldercellig niercelcarcinoom
- Oligometastasering
- Cytoreductieve therapie gecombineerd met systemische therapie
- Adjuvante behandeling

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met nierkanker. De richtlijn geldt dus met name voor urologen en internist oncologen, maar ook voor andere medisch specialisten zoals pathologen, (interventie-)radiologen, radiotherapeuten, neurologen, neurochirurgen, orthopeden, thoraxchirurgen en verpleegkundig specialisten in de tweede- en derdelijnszorg die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met niertumoren in Nederland. Daarnaast moeten ook verpleegkundigen en patiënten aanknopingspunten kunnen vinden in de richtlijn.

Voor patiënten

Niercelcarcinoom is de medische term voor nierkanker. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 2800 mensen nierkanker. Klachten die kunnen ontstaan zijn: bloed in de urine, pijn in de zij en een voelbare massa in de buik. De enig genezende behandeling is een operatie. Genezing is echter niet altijd haalbaar. Er zijn verschillende operaties mogelijk, welke de voorkeur heeft, hangt af van de grootte en uitgebreidheid van de tumor. Het is belangrijk dat alle mogelijke behandelopties (ook niet behandelen en eventueel afwachten) met patiënten en naasten worden besproken. De voor- en nadelen, ook de gevolgen op de lange termijn en wat voor de patiënt belangrijk is in het leven. Om zo in een proces van samen beslissen tot een weloverwogen keuze te komen.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de oncologen, urologen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten verpleegkundig specialisten en epidemiologen. Voor het opstellen van de richtlijn is een knelpunteninventarisatie gehouden bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers).

Status van de richtlijn

Deze richtlijn wordt modulair herzien. In de laatste herziening (2024) zijn de volgende modules herzien/ontwikkeld:

- Behandeling van T1b niertumoren
- Keuze eerstelijns systemische therapie heldercellig niercelcarcinoom
- Optimale eerstelijns systeemtherapie niet-heldercellig niercelcarcinoom

- Oligometastasering
- Cyto-reductieve therapie gecombineerd met systemische therapie
- Adjuvante behandeling

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 13-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Algemeen

Aanleiding

Met 2000 nieuwe patiënten per jaar maakt het niercelcarcinoom ruim 2% van alle oncologische tumoren uit. Er is een geleidelijke toename van de incidentie. In 2006 is de multidisciplinaire evidence based richtlijn niercelcarcinoom verschenen. Een landelijke richtlijn kan de professionals ondersteunen bij het leveren van kwalitatief goede zorg. Het beschikbaar komen van nieuwe literatuur was voor de Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren van de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) aanleiding om de multidisciplinaire evidence-based richtlijn niercelcarcinoom te reviseren. Deze richtlijn is mogelijk gemaakt met financiering door ZonMw.

Doelstelling

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met niercelcarcinoom, zoals huisartsen, urologen, medisch oncologen, anesthesiologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, nucleair geneeskundigen, apothekers, psychologen, oncologie-verpleegkundigen en IKC-consulenten. Tevens wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal in samenwerking met het KWF Kankerbestrijding.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Niercelcarcinoom - Epidemiologie

Uitgangsvraag

Beschrijving van de epidemiologie van het niercelcarcinoom, inclusief incidentaloom.

Aanbeveling

Incidentaloom

Een ruimte innemend proces in de nier dat bij toeval is ontdekt, dient als een potentiële maligniteit van de nier te worden beschouwd en behandeld. Wanneer deze incidentalomen direct worden behandeld kan dit bij patiënten leiden tot een langere overleving.

Een watchful waiting beleid bij het incidentaloom lijkt niet gerechtvaardigd, tenzij patiëntgerelateerde factoren een chirurgische ingreep niet mogelijk maken.

Overwegingen

Incidentaloom

Bovengenoemde meerendeels retrospectieve studies verschillen in meer of mindere mate in uitgangspunt voor studie-inclusie en de gebruikte definities van een incidentaloom. Als inclusiecriteria dienden:

1. PA diagnose niercelcarcinoom,
2. preoperatieve klinische diagnose nierkanker
3. verdenking maligniteit in de nier op basis van beeldvorming.

Ook worden er soms uiteenlopende definities gebruikt ten aanzien van hoe de maligniteit in de nier (de overgrote meerderheid betreft niercelcarcinomen) is ontdekt: een patiënt met aspecifieke klachten of met paraneoplastische verschijnselen wordt soms in de ene studie gerekend tot de incidentalomen, terwijl deze in een andere studie tot de symptomatische uitingsvorm van niercelcarcinoom wordt gerekend. Dit maakt directe vergelijking van de resultaten van de verschillende artikelen lastig.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niercelkanker vormt ruim 2% van alle kankersoorten in Nederland. Niertumoren bij volwassenen betreffen bijna altijd niercelcarcinomen. Niercelkanker komt het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar. In de tweede helft van de vorige eeuw is de incidentie van niercelkanker gestegen door toenemend gebruik van diagnostische technieken. In Nederland was deze trend zichtbaar tot de jaren negentig. Daarna is de incidentie van niercelkanker gestabiliseerd, echter de afgelopen jaren is de incidentie weer toegenomen.

In Nederland wordt jaarlijks bij ruim 2000 personen niercelkanker geconstateerd (bij ruim 1200 mannen en ruim 700 vrouwen). De incidentie bedraagt ongeveer 13,4 per 100.000 mannen en 7,5 per 100.000 vrouwen. Jaarlijks overlijden ruim 900 personen ten gevolge van niercelkanker (579 mannen en 394 vrouwen). Ook de prevalentie zal naar verwachting toenemen van ruim 10.000 in 2005 tot ruim 18.000 in 2015.

Incidentaloom

De afgelopen decennia is de frequentie van het incidentaloom van de nier gestegen. Dit is het gevolg van het wijdverbreid beschikbaar komen van vooral echografie en CT-scan van het abdomen.

Niveau 2 : B Bretheau 1995 (9) , Bretheau 1998 (11) , Lightfoot 2000 (12) en C Beisland 2002 (8) , Duchene 2003 (7)

De bij toeval ontdekte niercelcarcinomen zijn ten opzichte van de symptomatische tumoren kleiner, hebben een lager ziekte stadium. De patiënten in deze groep lijken een langere ziektevrije overleving en ook een langere totale overleving te hebben.

Niveau 2 : B Bretheau 1995 (9) , Bretheau 1998 (11) , Lightfoot 2000 (12) en C Beisland 2002 (8) , Dinney 1992 (10)

De langere overleving van patiënten met een incidentaloom lijkt vooral te worden veroorzaakt doordat het niercelcarcinoom in een eerder stadium wordt ontdekt. In hoeverre meespeelt of de incidentalomen een indolenter natuurlijk beloop hebben, is nog onvoldoende aangetoond.

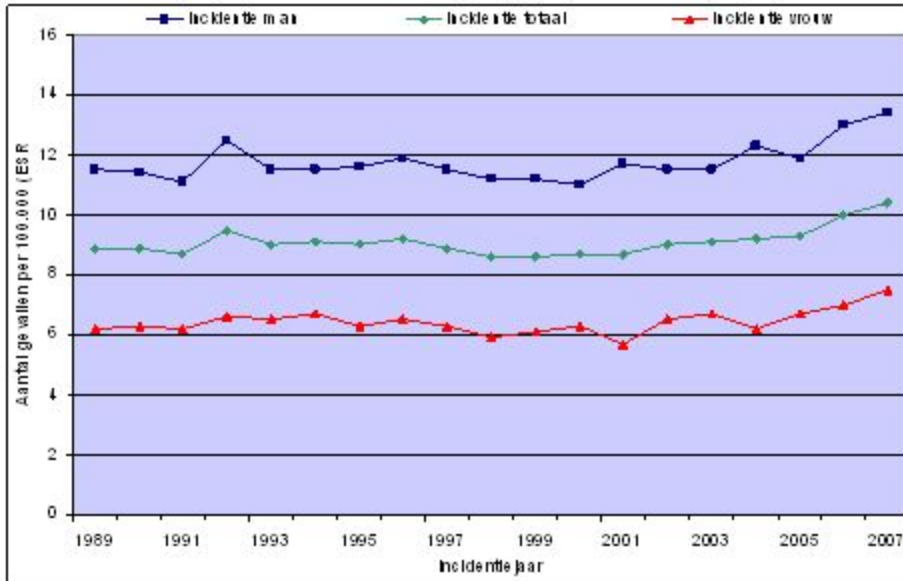
Niveau 3 : B Lightfoot 2000 (12) en C Beisland 2002 (8) , Dinney 1992 (10) , Bosniak 1995 (16) , Tsui 2000 (15)

Samenvatting literatuur

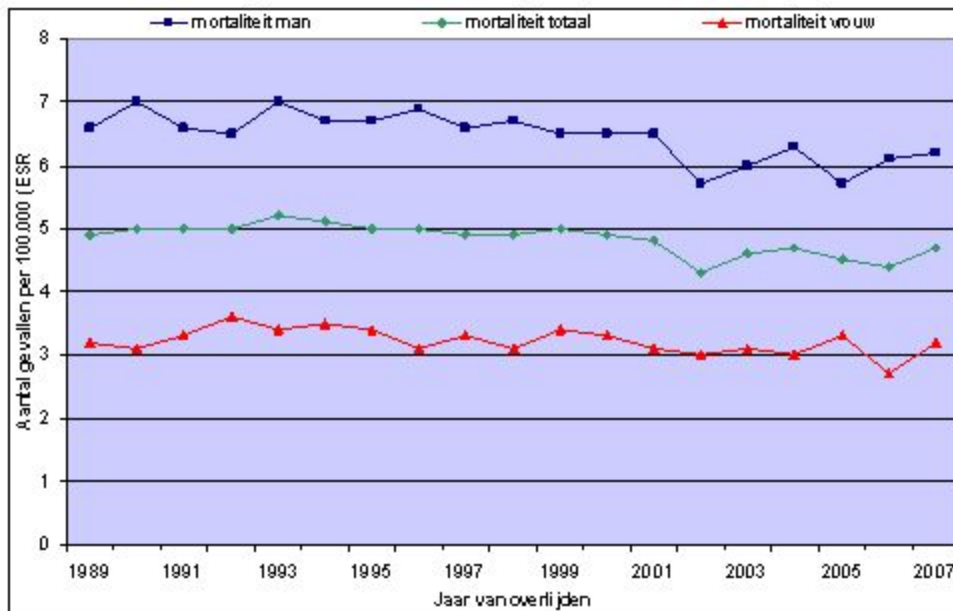
Niercelkanker vormt 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker in de wereld en in Nederland. (1) (2) Meer dan 90% van de gevallen van nierkanker betreffen niercelcarcinomen. (3) De incidentie van niercelkanker is in de tweede helft van de twintigste eeuw gestegen door het toenemend gebruik van afbeeldende technieken en mogelijk door een toename van etiologische factoren, zoals overgewicht. (4) (5) (6) Ook in Nederland nam de incidentie toe, maar is sinds de jaren negentig gestabiliseerd. De voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie van niercelkanker in Nederland neemt de laatste jaren echter weer toe (figuur 1). In 2007 kregen in Nederland ruim 2000 personen niercelkanker (ruim 1200 mannen en ruim 700 vrouwen). De incidentie van niercelkanker in Nederland was in dat jaar 13,4 per 100.000 mannen en 7,5 per 100.000 vrouwen. Niercelkanker komt het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar (<https://iknl.nl/nkr>).

De sterfte aan niercelkanker in Nederland was in de afgelopen decennia stabiel (figuur 2). In 2007 was de sterfte aan niercelkanker 6,2 per 100.000 mannen en 3,2 per 100.000 vrouwen. In dat jaar stierven ruim 900 personen (579 mannen en 394 vrouwen) ten gevolge van niercelkanker (<https://iknl.nl/nkr>).

In 2005 waren er naar schatting ruim 10.000 prevalentie patiënten met niercelkanker (5700 mannen en 4500 vrouwen). Als gevolg van het toenemend aantal ouderen in de komende jaren, zal de prevalentie van niercelkanker naar verwachting stijgen tot ruim 18.000 patiënten in 2015 (8800 mannen en 9400 vrouwen) (Signaleringscommissie Kanker 2004).



Figuur 1 Incidentie van nierkanker in Nederland in de periode 1989-2007, voor mannen en vrouwen en totaal, gestandaardiseerd voor leeftijd (Bron: Nederlandse Kankerregistratie, <https://iknl.nl/nk/>).



Figuur 2 Mortaliteit van nierkanker in Nederland in de periode 1989-2007, voor mannen en vrouwen en totaal, gestandaardiseerd voor leeftijd (Bron: Nederlandse Kankerregistratie, <http://nkr.ikcnet.nl/>).

Incidentaloom

Onder een incidentaloom wordt verstaan een maligniteit uitgaande van de nier die per toeval wordt ontdekt omdat er bij patiënten om andere redenen dan de verdenking maligniteit van de nier onderzoek wordt verricht. Screening van de algehele populatie naar de aanwezigheid van niercelcarcinoom valt hier buiten. Naarmate een ruimte innemend proces (RIP) in de nier groter is, neemt de kans toe dat de uiteindelijke PA

diagnose een maligniteit van de nier betreft en er geen sprake is van een benigne afwijking. Zo beschrijft Duchene een serie van 173 patiënten waarbij bij een RIP in de nier <4 cm in 58% een maligniteit in de nier werd gevonden, terwijl alle RIPs > 7 cm altijd berustten op maligniteit. (7)

In de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw werd een maligniteit van de nier slechts bij 10-20% van de patiënten per toeval ontdekt. (8) (9) (10) De laatste 15 jaar is dit percentage gestegen naar 35-50%. (9) (11) (8) (7) (12) Het wijdverbreid beschikbaar komen van de diagnostische modaliteiten echografie en CT-scan verklaart de stijging in voorkomen van het incidentaloom. (13) (8) (11) (12) Uit dezelfde retrospectieve analyses blijkt dat de incidentalomen ten opzichte van de symptomatische tumoren kleiner zijn (8) (9) (11), een lager stadium hebben (8) (10) (12) (14) en de patiënten in deze groep een langere ziektevrije overleving, alsook een langere overleving tonen. (8) (9) (10) (12)

Het is nog onvoldoende duidelijk of de langere overleving na behandeling van een per toeval ontdekt niercelcarcinoom te danken is aan de detectie van de tumor in een vroeger TNM stadium en/of dat deze tumoren zich intrinsiek indolenter gedragen en zo tot een langere overleving leiden. Eerder genoemde studies beweren vooral het eerste (8) (10) (12) (14), terwijl Tsui het laatste suggereert. (15)

In de enkele studies met (kleine) patiëntenseries over de natuurlijke groeisnelheid van kleine, voor maligniteit verdachte, afwijkingen in de nier die werden geanalyseerd middels seriële CT-scans, worden variabele groeisnelheden gevonden: gemiddeld tussen 0.36 cm/jaar tot 2.0 cm/jaar maar met een grote variatie tussen de individuele niercelcarcinomen. (16) (17) (18) Op grond van het CT beeld valt de toekomstige groeisnelheid niet te voorspellen. Om deze reden kan alleen in een selecte patiëntengroep een watchful waiting beleid worden gevoerd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world-wide incidence of eighteen major cancers in 1985. In *J Cancer* 1993;54:594-606.
- 2 - Visser O, Siesling S, van Dijck J (red). Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2003
- 3 - Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. *J Nephrol.* 1997 Mar-Apr;10(2):93-106.
- 4 - Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1611-23.
- 5 - Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96.
- 6 - Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. *Curr Opin Urol* 2004;14:229-233
- 7 - Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman KS. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series. *Urol* 2003 Nov;62(5):827-30 .
- 8 - Beisland C, Medby PC, Beisland HO. Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol* 2002; 36: 414-418.
- 9 - Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell

carcinoma. Eur Urol 1995; 27: 319-329.

10 - Dinney CP, Awad SA, Gajewski JB, Belitsky P, Lannon SG, Mack FG, Millard OH. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators for renal cell carcinoma. Urology 1992 Feb;39(2):122-9.

11 - Bretheau D, Koutani A, Lechevallier E, Coulange C. A French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma. Oncology Committee of the Association Francaise d'Urologie. Cancer 1998; 82: 538-544.

12 - Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, Prichard HM. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. Eur Urol 2000 May;37(5):521-7.

13 - Aso Y, Homma Y. A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. J Urol 1992; 147: 340-343 .

14 - Sweeney JP, Thornhill JA, Graiger R, McDermott TE, Butler MR. Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. Br J Urol 1996 Sep;78(3):351-3.

15 - Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000 Feb;163(2) 426-30.

16 - Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. Radiology 1995; 197: 589-597.

17 - Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol 2004;172(3):863-6.

18 - Oda T, Miyao N, Takahashi A, Yanase M, Masumori N, Itoh N, Tamakawa M, Tsukamoto T. Growth rates of primary and metastatic lesions of renal cell carcinoma. Int J Urol 2001 Sep; 8(9): 473-7

Niercelcarcinoom - Etiologie

Uitgangsvraag

Welke factoren spelen een rol in het ontstaan van het niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Terugdringen van roken en overgewicht is ondanks de beperkte winst op het gebied van niercelcarcinoom aan te bevelen vanwege de gezondheidswinst op andere terreinen.

Overwegingen

De incidentie van niercelcarcinoom kan mogelijk verlaagd worden doordat een deel van de incidentieverhogende factoren te beïnvloeden zijn. Er zijn echter geen studies gevonden die aantonen dat daarmee de niercelcarcinoom-specifieke overleving van de bevolking verbetert. Uit andere situaties is wel bekend dat reductie van gewicht en stoppen met roken de volksgezondheid verbetert.

Voortgaand genetisch onderzoek zal kunnen bijdragen aan beschrijven van een groter deel van de niercelcarcinomen op basis van genetische afwijkingen, en daarmee een grotere basis leggen onder screening van risico-groepen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Overgewicht, roken en hypertensie spelen een rol bij verhogen van de incidentie van het niercelcarcinoom. Niveau 2 : B Benichou 1998 (27), Bergstrom 2001 (1)

Samenvatting literatuur

Predisponerende factoren die de grootste invloed hebben op het verhogen van de kans op niercelcarcinoom zijn lifestyle-factoren als overgewicht, roken en voedingspatroon. Andere factoren die van belang zijn, zijn hypertensie, medicatie en genetische factoren.

In een meta-analyse van studies uit de periode 1966 tot 1998 is gekeken naar het verschil in relatief risico tussen mannen en vrouwen en naar de kwantitatieve invloed van overgewicht. (1) Er werd geen verschil tussen beide geslachten gevonden; het relatieve risico voor het krijgen van niercelcarcinoom bedraagt 1,07 (95% CI 1,05-1,09) per eenheid van toegenomen Body Mass Index (BMI) (gemiddeld gewicht +3 kg). Deze resultaten zijn bevestigd in recentere studies. (2) (3) (4) (5) Vooralnog werd geen relatie gevonden tussen BMI bij diagnose en stadium van de ziekte. (6)

In een grote internationale case-control studie werd een verband gevonden tussen roken en het krijgen van niercelcarcinoom. (7) Het relatieve risico voor huidige rokers is 1,4 (95% CI 1,2-1,7) met toename door de intensiteit van het roken en het aantal jaren dat gerookt is. Dit verband werd ook in kleinere studies gevonden. (7) (8) (9) Het verhoogde risico kan volgens bevindingen in andere studies beïnvloed worden door andere factoren. Door meer lichaamsbeweging en door langdurig stoppen met roken neemt het verhoogde risico op niercelcarcinoom af. (10) (11) (12)

Verschillende studies beschrijven de relatie tussen voedingspatroon en incidentie van niercelcarcinoom. (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) Hier komt uit naar voren dat met name hoge energie-inname het risico op niercelcarcinoom verhoogt (OR in de grootste studie (19) 1,7; 95% CI 1,4-2,2). Er bestaat onzekerheid of dit effect alleen met de overvoeding te maken heeft, of met deelbestanden van het voedingspatroon, zoals vet, eiwit of koolhydraten. (18) Fruit en groente lijken een risico-verlagend effect te hebben, maar dit wordt niet consistent gevonden. (13) (21) (18) (19)

Bij de vele case-control studies komen, in wisselende mate, nog vele andere factoren naar voren die mogelijk een verhoogde kans op niercelcarcinoom veroorzaken zoals expositie aan chemicaliën, lagere sociaal-economische status, hypertensie, urineweg-infecties, medicatie (amfetamine, diuretica). Vanwege de onduidelijkheden en ook tegengestelde bevindingen wordt hier niet nader bij stilgestaan.

Naast bovengenoemde predisponerende factoren is duidelijk dat genetische factoren van invloed zijn op de kans op niercelcarcinoom. Het Von Hippel-Lindau syndroom is de bekendste erfelijke vorm van niercelcarcinoom. Het relatieve risico van niercelcarcinoom bij een familie-anamnese van niercelcarcinoom varieert van 2,9 (95% CI 1,4-6,3) bij een eerste of tweede graads verwante tot 4,1 (95% CI 1,1-14,9) en 4,8 (95% CI 1,0-23) voor mannen en vrouwen respectievelijk. (22) (23) Andere vormen van niercelcarcinoom op basis van kiembaan mutaties in het genoom zijn het type 1 papillaire niercelcarcinoom (mutatie in het c-Met gen), het chromofobe niercelcarcinoom (mutatie in het Birt Hogg Dubé gen) en het type 2 papillaire carcinoom (mutatie in het fumarate hydratase gen). (12) Recent onderzoek toont meer mogelijke erfelijke invloeden. (24) (25) (26)

Slechts één studie besteedde aandacht aan schatting van bijdrage aan risico van de verschillende factoren met als parameter 'population attributable risk'. (27) De drie belangrijkste factoren in die studie verklaren dan 49% van de gevallen (hypertensie of antihypertensiva 21%, overgewicht 21% en roken 18%). Toevoegen van drie meer speculatieve factoren verklaart niet meer dan 60% van de gevallen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. Br J Cancer 2002; 85:984-990 .
- 2 - Chow WH, Gridley G, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Blot WJ, Niwa S, and Fraumeni JF, Jr.: Protein intake and risk of renal cell cancer. J Natl Cancer Inst 1994 Aug 3;86(25):1131-9.
- 3 - Hu J, Mao Y, White K. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. Cancer Causes Control 2003 Oct; 14(8):705-714
- 4 - McLaughlin JK, Lindblad P, Møller A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, and Adami HO: International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. Int J Cancer 1995 Jan 17; 60(2):194-8
- 5 - Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, Linehan M, Turner ML. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. Arch Dermatol 1999 Oct;135(10):1195-202
- 6 - Schlehofer B, Heuer C, Blettner M, Niehoff D, Wahrendorf J. Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. Int J Epidemiol 1995 Feb; 24(1):51-7
- 7 - Møller A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of

- socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. Cancer Causes Control 1994 Mar; 5(2):105-13
- 8 - Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS. Body mass index and risk of renal cell carcinoma. Epidemiology 1999 Mar;10(2):188-91
- 9 - Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(5):429-33
- 10 - Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C, Bacchini P, Violante FS, and Buiatti E: Occupational risk factors for renal cell cancer: a case--control study in northern Italy. J Occup Environ Med 2002 Nov;44(11):1028-36
- 11 - Schips L, Zigeuner R, Lipsky K, Quehenberger F, Salfellner M, Winkler S, Pummer K, Hubner G. Do patients with a higher body mass index have a greater risk of advanced-stage renal cell carcinoma? Urology 2003 Sep; 62(3):437-41
- 12 - Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, and Taylor PR: Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. Int J Cancer 2004 Feb 10;108(4):600-5.
- 13 - Boeing H, Schlehofer B, Wahrendorf J. Diet, obesity and risk for renal cell carcinoma: results from a case control-study in Germany. Z Ernährungswiss 1997; 36:3-11.
- 14 - Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med 2000 Nov 2; 343(18):1305-11
- 15 - Handa K, Kreiger N. Diet patterns and the risk of renal cell carcinoma. Public Health Nutr 2002 Dec;5(6):757-67.
- 16 - Hu J, Mao Y, White K. Overweight and obesity in adults and risk of renal cell carcinoma in Canada. Soz Praventivmed 2003; 48(3):178-85
- 17 - Lindblad P, Wolk A, Bergstrom R, and Adami HO: Diet and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6:215-223
- 18 - Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, and Cantor KP: Smoking cessation and renal cell carcinoma. Ann Epidemiol 2003 Apr;13(4):245-51
- 19 - Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Mellempgaard A, Mandel JS, Wahrendorf J, McLaughlin JK, and Adami HO: International renal cell cancer study. VII. Role of diet. Int J Cancer 1998; 65:67-73
- 20 - Yuan JM, Gago-Dominguez M, Castela JE, Hankin JH, Ross RK, and Yu MC: Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. Int J Cancer 1998; 77(2):211-16
- 21 - Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93(2):88-96.
- 22 - Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, and Yu MC: Family history and risk of renal cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 Sep;10(9):1001-4
- 23 - Mellempgaard A, McLaughlin JK, Overvad K, Olsen JH. Dietary risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. Eur J Cancer 1996 Apr; 32A:673-82
- 24 - Bodmer D, Van den Hurk W, Van Groningen JJ, Eleveld MJ, Martens GJ, Weterman MA, Van Kessel AG. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. Hum Mol Genet 2002; 11:2489-2498.
- 25 - Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. Radiology 2003 Jan;226(1):33-46
- 26 - Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jonsdottir GM, Kristjansson K, Hardarson S, Magnusson K, Gulcher J, Stefansson K, Amundadottir LT. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. Int J Cancer 2002 Aug 1;100(4):476-9
- 27 - Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, and Fraumeni JF, Jr.: Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. Am J Epidemiol 1998; 148:424-430

Niercelcarcinoom - Screening

Uitgangsvraag

Dient er screening plaats te vinden op niercelcarcinoom in de algemene bevolking? En in risicogroepen?

Aanbeveling

Er is geen rol weggelegd voor het routinematig screenen van (een deel van) de algemene bevolking op een sporadisch voorkomend niercelcarcinoom.

Dit geldt niet voor de personen met een erfelijk niertumor syndroom; deze personen dienen jaarlijks gecontroleerd te worden middels echo of MRI op het voorkomen en ontstaan van solide of cysteuze laesies in de nieren. Vanwege de stralenbelasting dient deze laatste groep bij voorkeur niet gecontroleerd te worden middels seriële CT-scans.

Overwegingen

Het is niet waarschijnlijk dat er kosteneffectiviteitsstudies voor screening van alleen sporadisch niercelcarcinoom zullen worden opgestart, omdat de incidentie van het sporadisch niercelcarcinoom te laag is. Daarnaast valt er te weinig 'winst' te boeken in de patiëntengroep die het betreft. In hoeverre screening nuttig is indien ook naar andere aandoeningen in het abdomen wordt gezocht, zoals andere maligniteiten of een aneurysma aortae, is ook nog onvoldoende duidelijk.

Screening van patiënten en familieleden met het aangedane gen van een erfelijk niercelcarcinoom, is waarschijnlijk wel zinvol, hoewel dit ook niet de hoogste mate van bewijskracht in de literatuur haalt. Ook hier zijn geen kosteneffectiviteitsstudies bekend, maar in het geval van Von Hippel-Lindau (VHL) betreft dit een duidelijk andere patiëntenpopulatie: jonger en met een duidelijk hogere incidentie en mortaliteit van bilaterale niertumoren, zodat mag worden verondersteld dat de balans van screeningsprogramma's hier eerder positief uitvalt in het voordeel van screening. In hoeverre dit ook geldt voor de andere erfelijke vormen van niercelcarcinoom is minder duidelijk; dit hangt af van gegevens zoals in welk percentage mutatie dragers er niercelcarcinoom ontstaat en op welke leeftijd dit meestal optreedt. Wat vervolgens het meest effectieve screeningsprogramma is, wordt ook niet duidelijk uit de literatuur: met welke intervallen gescreend zou moeten worden en met welke onderzoeken (echo, CT-scan, MRI, combinatie). Bij mutatie dragers van VHL en waarschijnlijk ook andere vormen van erfelijke niertumoren lijkt het verdedigbaar pas bij een RIP grootte van 3 cm nefronsparend chirurgisch te interveniëren: hierbij lijkt er weinig kans op metastasering, waarbij de nierfunctie zo lang mogelijk behouden blijft. Verder adviseert de VKGN/StOET bij mutatie dragers van VHL geen follow-up te doen met CT-scans vanwege de extra stralingsbelasting in een groep patiënten die al verhoogd gevoelig is voor het ontwikkelen van kanker. Dit beleid lijkt ook verdedigbaar voor de andere erfelijke vormen van niercelcarcinoom. Voor wat betreft het vermoeden van een erfelijke vorm van niercelcarcinoom kunnen patiënten worden doorverwezen naar één van de klinische genetische centra in Nederland.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Vanwege het ontbreken van prospectief uitgevoerde kosteneffectiviteits-analyses, staat het nut van screening van de algehele bevolking op het vóórkomen van niercelcarcinoom niet vast.

Niveau 3 : B Filipas 2003 (4), C Tosaka 1990 (2), Mihara 1999 (1)

Patiënten en familieleden met het Von Hippel-Lindau gen voor een erfelijke vorm van clear cell niercelcarcinoom hebben waarschijnlijk baat bij frequente screening (iedere 12 maanden) middels echo of MRI op het ontstaan van niercelcarcinoom. Indien solide en cysteuse laesies >3 cm met nefronsparende chirurgie zijn verwijderd, lijkt het risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen zeer laag en kan de eigen nierfunctie zo lang mogelijk behouden blijven.

Niveau 3 : C Duffey 2004 (6), Herring 2001 (7), VKGN/STOET

Voor andere vormen van erfelijke niercelcarcinoom, kan waarschijnlijk eenzelfde screenings- en behandelingsbeleid worden gevoerd als bij Von Hippel-Lindau.

Niveau 3 : C Linehan 2003 (5), Choyke 1997 (8), Choyke 2003 (9)

Samenvatting literatuur

Voordat een screeningsprogramma voor (een deel van) de algehele bevolking kosteneffectief is en ingevoerd kan worden, dient er voldaan te zijn aan een heel aantal voorwaarden. Zo moet onder andere de balans tussen het vóórkomen van de aandoening en de te verwachte winst/gewonnen levensjaren gunstig uitvallen ten opzichte van de kosten die gemaakt moeten worden voor opsporing en behandeling. Daarnaast moeten er onder meer een geschikte screeningsmethode en effectieve therapie voorhanden zijn.

Het sporadisch niercelcarcinoom komt weinig voor, ca. 2% van alle maligniteiten en komt vooral voor bij oudere mensen met een piekincidentie tussen het 60^e en 70^e levensjaar. Dit zijn factoren die de kosteneffectiviteit van een algeheel screeningsprogramma belemmeren. Daarentegen is het niercelcarcinoom chirurgisch curabel wanneer dit in een vroeg stadium wordt ontdekt, zoals verwacht kan worden bij screening. Ook lijken er geschikte screeningsmethoden voorhanden: echografie/MRI van het abdomen, niet invasieve onderzoeken zonder stralenbelasting voor het te screenen individu of CT-scan van het abdomen, met stralenbelasting.

Tot op heden zijn er geen kosteneffectiviteitsstudies gepubliceerd over een screeningsprogramma voor de vroegtijdige detectie van het sporadische niercelcarcinoom. Toch zijn er merendeels Japanse studies gepubliceerd over de opbrengst van het screenen van (een deel van) de algemene populatie op de aanwezigheid van niercelcarcinoom middels echografie van het abdomen. Drie Japanse studies leveren detectie percentages op voor niercelcarcinoom in screeningsprogramma's met tienduizenden personen tussen de 0,02% en 0,09%. (1) (2) (3) Echter, in de studie van Tosaka kwam naar voren dat 62% van de initiëel als ruimte innemend proces (RIP) bestempelde laesies met echografie na vervolgonderzoek (CT-scan) bleek te berusten op normale varianten. (2) Verder werden in het cohort van Mihara lang niet alle niercelcarcinomen ontdekt bij de eerste echo (110/192 tumoren). (1) De overige 82 niercelcarcinomen werden ontdekt door seriële follow-up.

Ook is er een Duitse studie gepubliceerd waarbij een tweejaars screeningsprogramma was opgezet voor de algemene bevolking >40 jaar in 2 steden (Mainz en Wuppertal). (4) Als de echografie een massa in de nier liet zien suspect voor niercelcarcinoom werd deze afgegeven als 'equivocal', indien de massa typisch was voor niercelcarcinoom werd de echo als 'positief' afgegeven. Hierop volgde altijd een referentie echo, zo nodig

nog gevolgd door CT-scan. In de eerste ronde werden bijna 10.000 personen gescreend. Ruim een jaar later startte de vervolgronde waarbij 79% van de initiële groep terug kwam voor herscreening. Na de 1^e screeningsronde waren er 13 personen met een RIP in de nier, waarvan 9 bleken te berusten op een niercelcarcinoom (0,09%). Bij de 2^e screeningsronde werden nog 2 niercelcarcinomen ontdekt. Op basis hiervan kwam de sensitiviteit voor screening met echografie na 1 jaar follow-up uit op 82% en de specificiteit op 98%. De positief voorspellende waarde van een "positieve" screeningsecho was 50% en van een 'equivocal' screeningsecho 1,8% voor niercelcarcinoom. In dezelfde periode dat het screeningsprogramma liep, werden in totaal 481 patiënten opgenomen in de ziekenhuizen van de screeningsgebieden met een RIP in de nier; slechts 2% bestond uit gescreende patiënten. De grootste groep bestond uit per toeval ontdekte laesies (64%) en 34% ten gevolge van symptomen verdacht voor niercelcarcinoom.

Een andere groep patiënten die veelvuldig gescreend wordt op het voorkomen van niercelcarcinomen zijn patiënten met een erfelijke vorm van niercelcarcinoom, zoals het meest bekende voorbeeld de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) (mutatie in het Von Hippel-Lindau gen). Ongeveer 3% van alle maligniteiten in de nier heeft een erfelijke oorsprong. Bij een positieve familie-anamnese, een relatief jonge leeftijd van de patiënt (<40 jaar) en bilaterale of multifocale niercelcarcinomen, kan men een erfelijke variant van niercelcarcinoom vermoeden. Er zijn ondertussen een tiental syndromen bekend waarbij een erfelijke vorm van niercelcarcinoom ontstaat (zie Etiologie). Zo'n 35-45% van de personen met het Von Hippel-Lindau gen ontwikkelen clear cell niercelcarcinoom in hun leven, dat een belangrijke oorzaak voor mortaliteit is in deze groep. (5) De niercelcarcinomen komen op een vroegere leeftijd voor, zijn vaak multipel en bilateraal met de kans op ontwikkeling van deze tumoren gedurende het hele leven. Deze patiëntengroep heeft daarom wel baat bij screeningsprogramma's.

De groep verbonden aan de National Institute of Health in Bethesda, Verenigde Staten beschrijven hun resultaten van een management strategie bij patiënten met erfelijke niertumor syndromen. (6) (7) Deze patiënten worden frequent gescreend met CT-scan en echo, iedere 6-12 maanden, waarbij alle solide laesies worden gevolgd tot een grootte van 3 cm waarna operatieve verwijdering volgt en in dezelfde zitting ook alle benaderbare cysteuze laesies worden weggehaald. De operatieve ingrepen bestaan zoveel mogelijk uit nefronsparende chirurgie. Geen van de patiënten met een niertumor < 3 cm heeft in de follow-up periode (mediane follow-up periode 80 maanden) metastasen ontwikkeld. (7)

In Nederland heeft de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VGKN) en de stichting opsporing erfelijke tumoren (StOET) een advies uitgegeven ten aanzien van screening op niercelcarcinoom voor patiënten en mutatie dragers van het Von Hippel-Lindau gen (zie [richtlijnenboekje StOET](#)). Er wordt geadviseerd vanaf de leeftijd van 10 jaar jaarlijks een echo van de bovenbuik te laten maken en vanaf het 15^e jaar eventueel 2-jaarlijks een MRI van de bovenbuik voor onder andere een betere beoordeling van pancreas en bijnieren. Jaarlijkse screening middels CT-scans wordt ontraden in deze groep vanwege de extra stralenbelasting bij een al verhoogde aanleg op het ontwikkelen van kanker. Bij FLCN-mutatiedragers en in families met hoge kans op het Birt-Hogg-Dubé syndroom, wordt een jaarlijkse echo van de nieren geadviseerd vanaf de leeftijd van 20 jaar, eventueel na uitgangs-MRI (zie [richtlijn Birt-Hogg-Dubé Syndroom](#)).

Voor andere erfelijke vormen van niercelcarcinoom bestaan geen Nederlandse richtlijnen. Doorgaans wordt een zelfde manier van behandelen geadviseerd als voor VHL: ingrijpen bij verdachte laesies >3 cm. (8) (5) Verder lijkt echografie voor het vroegtijdig opsporen van niercelcarcinoom minder betrouwbaar dan CT-scan of MRI. (9)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. Ultrasound Med Biol 1999 Sep;25(7):1033-9.
- 2 - Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H, Takehara Y, Oka K. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. J Urol 1990 Nov;144(5):1097-9.
- 3 - Tsuboi N, Horiuchi K, Kimura G, Kondoh Y, Yoshida K, Nishimura T, Akimoto M, Miyashita T, Subosawa T. Renal masses detected by general health checkup. Int J Urol 2000 Nov;7(11):404-8.
- 4 - Filipas D, Spix C, Schulz-Lampel D, Michaelis J, Hohenfellner R, Roth S, Thuroff JW. Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study. BJU Int 2003 May;91(7):595-9.
- 5 - Linehan WM, Walther MM, Zbar B, The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003 Dec;170(6):2163-72
- 6 - Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. J Urol 2004 Jul;172(1):63-5.
- 7 - Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. J Urol 2001 Mar;165(3): 777-781.
- 8 - Choyke PL, Walther MM, Glen GM, Wagner JR, Venzon DJ, Lubensky IA, Zbar B, Linehan WM. Imaging features of hereditary papillary renal cancers. J Comput Assist Tomogr 1997; 21(5): 737-41.
- 9 - Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. Radiology 2003 Jan;226(1):33-46

Niercelcarcinoom - Diagnostiek

De diagnostiek van niercelcarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Anamnese/LO

Uitgangsvraag

Wat is de rol van anamnese en lichamelijk onderzoek bij de diagnostiek naar het niercelcarcinoom?

Aanbeveling

De symptomen waarmee de patiënt zich presenteert en welke uiteindelijk leiden tot de diagnose niercelcarcinoom dienen te worden vastgelegd in het dossier.

Diagnostiek naar paraneoplastische verschijnselen is zinvol bij patiënten met niercelcarcinoom met vergevorderde ziekte waarbij klachten aanwezig zijn. In dat geval kan deze diagnostiek worden ingepast in behandelplan en behandelplan.

Overwegingen

Paraneoplastische verschijnselen vertegenwoordigen klachten die met name aanwezig zijn bij patiënten met vergevorderde ziekte. In die gevallen is het doel van de behandeling palliatie. Om deze reden is het zinvol aanvullend onderzoek te doen naar paraneoplastische verschijnselen, zeker bij klachten die in die richting wijzen. Dit onderzoek bestaat uit laboratoriumonderzoek naar de relevante parameters.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De klinische verschijnselen van het niercelcarcinoom kunnen bestaan uit de klassieke verschijnselen (hematurie, flankpijn, massa), uit symptomen veroorzaakt door metastasen en uit paraneoplastische verschijnselen. Ook kunnen verschijnselen afwezig zijn, volgend uit het per toeval stellen van de diagnose.

Niveau 3 : C Steffens 2004 (8), Gold 1996 (9)

Samenvatting literatuur

Bij de diagnostiek van het niercelcarcinoom kan een onderscheid worden gemaakt tussen algemene klachten, typische symptomen gerelateerd aan de primaire tumor of metastasen en paraneoplastische verschijnselen (systemische verschijnselen geassocieerd met kanker).

Bij meer dan de helft van de patiënten wordt de diagnose niercelcarcinoom gesteld op grond van een toevallsbevinding, dus zonder klachten. (1) Hierbij is er geen verschil tussen patiënten jonger dan 40 jaar en patiënten boven de 40 jaar. (2) In de studie van Tsui was sprake van een omgekeerde verhouding; 85% van de patiënten had symptomen van niercelcarcinoom en slechts bij 15% van de patiënten werd niercelcarcinoom als toevallsbevinding vastgesteld. (3) Leeftijd was niet van invloed op wel of niet aanwezig zijn van verschijnselen. In een hoger klinisch stadium was de aanwezigheid van symptomen hoger, wat een een slechtere prognose kan betekenen. (4) (5) Symptomatische presentatie correleert met een agressieve histologie en gevorderde ziekte. (6) Optredende symptomen zijn in de eerste plaats toe te schrijven aan metastasen (situatie bij ongeveer 30% van de patiënten) en in de tweede plaats aan de klassieke verschijnselen van hematurie, pijn in de flank (bij geschat 10% van de symptomatische patiënten) en een

palpabele massa. (7) Een Nederlands review noemt dat 10% van de patiënten zich met de klassieke symptomen presenteert. (8)

Bij niercelcarcinoom kunnen verschillende paraneoplastische verschijnselen optreden. Het vóórkomen ligt tussen 20% (9) en 40%. (8) De incidentie is moeilijk te bepalen omdat in veel studies allerlei verschijnselen onder één noemer worden gebracht, bijv cachexie (36%), bestaande uit hypo-albuminemie (20%), gewichtsverlies (23%), verlies van eetlust (10%) en malaise (19%). (10) In deze studie van Kim heeft de aanwezigheid van cachexie een negatief effect op de prognose. Met enige regelmaat optredende verschijnselen zijn anemie, koorts, hypercalciemie en stijging van leverenzymen (Stauffer's syndroom). Er bestaan aanwijzingen dat Interleukine-6, geproduceerd door de tumor, een rol speelt bij het ontstaan van paraneoplastische verschijnselen. (11) Deze verschijnselen kunnen klachtgericht behandeld worden, bijvoorbeeld anemie en hypercalciëmie, (9) of ziektegericht met radicale chirurgie of systemische therapie.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Russo P. Localized renal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2001 Oct;2(5):447-55.
- 2 - Goetzl MA, Desai M, Mansukhani M, Goluboff ET, Katz AE, Sawczuk IS, Benson MC, Olsson CA, McKiernan JM. Natural history and clinical outcome of sporadic renal cortical tumors diagnosed in the young adult. Urology 2004 Jan;63(1):41-5
- 3 - Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrün A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000 Feb;163(2) 426-30.
- 4 - Cindolo L, de la TA, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, Rodriguez A, Patard JJ. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. BJU Int 2003 Dec; 92(9):901-5
- 5 - Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003 Aug; 44(2):226-32.
- 6 - Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7(4):135-40
- 7 - Papac RJ, Ross SA, and Levy A: Renal cell carcinoma: analysis of 31 cases with assessment of endocrine therapy. Am J Med Sci 1977 Nov-Dec;274(3):281-90.
- 8 - Steffens MG, De Mulder PH, Mulders PF. Paraneoplastic syndromes in three patients with renal cell carcinoma. Ned Tijdschr Geneeskd 2004 Mar 6;148(10):487-92.
- 9 - Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 1996 Nov;14(4):216-22.
- 10 - Kim HL, Belldegrün AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA: Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003 Nov; 170(5):1742-6.
- 11 - Walther MM, Johnson B, Culley D, Shah R, Weber J, Venzon D, Yang JC, Linehan WM, Rosenberg SA. Serum interleukin-6 levels in metastatic renal cell carcinoma before treatment with interleukin-2 correlates with paraneoplastic syndromes but not patient survival. JUrol 1998 Mar;159(3):718-22

Niercelcarcinoom - Laboratoriumonderzoek

Uitgangsvraag

Wat is de rol van laboratoriumonderzoek bij de diagnostiek van niercelcarcinoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom Hb, Ca, albumine en LDH dienen te worden bepaald. Aangezien anemie, hypercalcaemie en verhoogd LDH nodig zijn om patiënten in te delen in één van de drie prognostische groepen.

Bij alle niet-gemetastaseerde patiënten zouden deze bepalingen ook kunnen worden gedaan op het moment van presentatie, aangezien niet altijd direct duidelijk is of een patiënt gemetastaseerde ziekte heeft.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Beeldvormend onderzoek

Beeldvormend onderzoek bij niercelcarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - CT/MRI

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van CT- en MRI-onderzoek bij de diagnostiek naar niercelcarcinoom?

Aanbeveling

De routine work-up voor niercelcarcinoom staging is een meerfase contrast CT-onderzoek te weten: blanco, arteriële fase en veneuze fase; en een thorax foto. Echografie is eveneens mogelijk maar te zeer afhankelijk van de apparatuur en het gewicht van de patiënt.

In de follow-up kan voor onderzoek naar longmetastasen worden volstaan met een X-thorax. Patiënten met een verdenking op en/of bewezen metastase(n) moeten een CT-scan ondergaan.

Bij patiënten met neurologische symptomen die verdenking geven op hersenmetastasen dient een CT met contrast of MRI scan van de hersenen te worden gemaakt. Hierbij heeft MRI de voorkeur. Bij patiënten die allergisch zijn voor contrastmiddelen, heeft MRI eveneens de voorkeur.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De diagnostiek van niercelcarcinoom kan zowel met CT-scan als MRI onderzoek verricht worden, waarbij met multislice spiraal CT multiplanaire reconstructies kunnen worden gemaakt waardoor chirurgische planning vereenvoudigd wordt.

Niveau 2 : A McClennan 1994 (8), Doda 1986 (5), American college of Radiology: ACR appropriatenes criteria 2002

Samenvatting literatuur

De vroegdiagnostiek van het niercelcarcinoom is belangrijk voor de prognose. Tumoren kleiner dan 2,5 cm hebben een 100% 5-jaarsoverleving en bij 10 cm of groter is de 5-jaarsoverleving minder dan 27%. (1) Incidenteel herkende tumoren hebben een veel betere prognose dan symptomatische tumoren. (2) (3) (4) Daarbij is preoperatieve staging belangrijk voor chirurgische planning.

Bij aanwezigheid van de symptomen van het niercelcarcinoom is er bij het gebruik van diagnostische middelen zoals echografie, CT-scan of MRI een kans om de tumoren in een vroeg stadium te kunnen herkennen. Echografie van niertumoren is weinig specifiek. Er is een verstoring van de architectuur zichtbaar. Tumoren kunnen een echorijk of echoarm aspect hebben. Bij grote tumoren kan er sprake zijn van een wisselend echopatroon. Zowel CT-scan als MRI zijn onnauwkeurig bij het identificeren van ingroei in het perinefritische vet. (5) (6) (7) (8)

De meerfase multidetector spiraal CT gevolgd door reconstructie in coronale richting, geeft tegenwoordig

een exact beeld van de anatomie van de nier. Voordeel is dat dit onderzoek sneller verloopt dan een MRI onderzoek, waarbij rekening gehouden moet worden met de extra tijd gerelateerd aan de ademfrequentie. Alle tumoren kunnen zowel met CT-scan als MRI worden gevisualiseerd. (9) (10) (11) (12) Door multiplanaire reconstructies kan bij de T4 tumoren de ingroei in de omliggende organen worden afgebeeld. (13) (14) (15) Kenmerk van alle tumoren is de toegenomen aankleuring van de tumor zowel in de corticomedullaire fase als in de excretiefase tot een gemiddelde Hounsfield waarde 106H en 62H. Op deze manier zou men zelfs subtypen kunnen diagnostiseren maar hierover zijn nog te weinig publicaties. (16)

Met dynamisch contrast echografie en CT-scan kan een trombus in de vena renalis of vena cava aantgetoond worden als vullingsdefect. Voordeel is ook het aantonen van vaat anomalies. De sensitiviteit wordt beschreven als 50-100% voor een vena cava trombose. Met een 'goede' techniek bereikt men zelfs de 85-91% (Constantinides 1991, Ueda 1988) (7) (17). Problemen ontstaan door een inadequate contrast bolus, beweging of flow-artefacten.

MRI onderzoek heeft een sensitiviteit van 83-100% voor vena cava trombose en lijkt meer sensitief dan CT-scan (Semelka 1993). (18) (13) Pitfalls ontstaan door vena cava compressie door een grote tumor en flow artefacten. Intraveneus contrast kan de beeldvorming verbeteren (Cheng 1997).

Eenzelfde gebruik van multislice spiraal CT lijkt een beter beeld te geven van de venae renalis, vena cava en de vena hepaticae. Hierover is nog geen literatuur bekend voor wat betreft het gebruik bij vena cavatrombus. Detectie van een tumorthrombus met echografie is eveneens mogelijk, maar dit onderzoek laat in ongeveer 50-75% van de tumoren de cavale thrombus zien. (2) (17) (19)

Lymfklieren kunnen met behulp van CT-scan en MRI worden gedetecteerd. Zelfs klieren met een korte asdiameter van 7-10 mm kunnen pathologisch zijn, afhankelijk van de ligging in het abdomen. (20)

Volgens een onderzoek (Ljungberg) kan een thoraxfoto volstaan om longmetastasen te detecteren. Bij patiënten met een sterke verdenking op metastasen heeft de CT-scan de voorkeur. Vooral kleine metastasen in de longen kunnen met de multislice CT-scan beter worden gedetecteerd.

Decker beschrijft dat MRI van de hersenen alleen bij patiënten met neurologische symptomen moet worden toegepast. (21) Daarnaast kan MRI worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor jodiumhoudend contrast.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Frank W, Guinan P, Stuhldreher D, Saffrin R, Ray P, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: the size variable. J Surg Oncol 1993 Nov;54(3):163-6.

2 - Dinney CP, Awad SA, Gajewski JB, Belitsky P, Lannon SG, Mack FG, Millard OH. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators for renal cell carcinoma. Urology 1992 Feb;39(2):122-9.

3 - Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging 1991; 32(2):69-118.

- 4 - Stenzl A, de Kernion JB. Pathology, biology, and clinical staging of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1989 Feb;16(1 Suppl 1):3-11.
- 5 - Doda SS, Mathur R, Buxi TS. Role of CT in staging of renal cell carcinoma. *Comput Radiol* 1986 Jul-Aug;10(4):183-8.
- 6 - Fein AB, Lee JKT, Balfe DM, Heiken HP, Ling D, Glazer HS, McClennan BL. Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Apr;148(4):749-53.
- 7 - Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1987 Jan;148(1): 59-63.
- 8 - McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am* 1994 Jan;32(1):55-69.
- 9 - Miles KA, London NJ, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991 ju;-Aug;13(1):37-42
- 10 - Nishimura K, Hida S, Okada K, Yoshida O, Nishimura K. Staging and differential diagnosis of renal cell carcinoma: a comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). *Hinyokika Kyo* 1988 Aug;34(8):1323-31
- 11 - Myneni L, Hricak H, Carroll PR. Magnetic resonance imaging of renal carcinoma with extension into the vena cava: staging accuracy and recent advances. *Br J Urol* 1991 Dec; 68(6):571-8.
- 12 - Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Radiology* 1992 Mar;32(3):121-1.
- 13 - Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985 Mar;154(3):709-15.
- 14 - Fritzsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. *Urol Radiol* 1992; 14(1):3-7.
- 15 - Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. MRI in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991; 64(764):683-9.
- 16 - Jeong Kon Kim, Tae Kyoung Kim, Han Jong Ahn, Chung Soo Kim, Kyu-Rae Kim, Kyoung-Sik Cho. Differentiation of Subtypes of Renal Cell Carcinoma on Helical CT Scans. *AJR* 2002 Jun; 178(6):1499-506
- 17 - Benson MA, Haaga JR, Resnick MI. Staging renal carcinoma. What is sufficient? *Arch Surg* 1989; 124(1):71-73.
- 18 - Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. *Cancer J* 2000; 6:372-6.
- 19 - Tammela TL, Leinonen AS, Kontturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25(4):283-6.
- 20 - Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology.* 1991 Aug;180(2):319-22
- 21 - Decker DA, Decker V, Herskovic A, Cummings GD. Brain Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma: Prognosis and Treatment. *J Clin Oncol.* 1984 Mar;2(3):169-73

Beeldvorming van longmetastasen bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van CT-thorax vergeleken met de X-thorax bij het uitsluiten van longmetastasen bij patiënten met niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Voer het volgend aanvullend onderzoek uit met als doel het vinden of uitsluiten van longmetastasen bij initiële stadiering:

- X-thorax bij patiënten met een cT1a niertumor, tenzij sprake is van abdominale lymfadenopathie, pulmonale klachten, anemie of thrombocytose. Indien er sprake is van een of meerdere van deze risico factoren, dient CT-thorax overwogen te worden.
- CT-thorax bij patiënten met een cT1b t/m cT4 niercelcarcinoom.

Aanbeveling 2

Voer het volgend aanvullend onderzoek uit bij de follow-up van patiënten ter bevestiging of uitsluiting van de ontwikkeling van longmetastasen:

- X-thorax bij patiënten met een cT1a en cT1b niercelcarcinoom, tenzij sprake is van abdominale lymfadenopathie, pulmonale klachten, anemie of thrombocytose. Indien er sprake is van een of meerdere van deze risico factoren, dient CT-thorax overwogen te worden.
- CT-thorax bij patiënten met een cT2 t/m cT4 niercelcarcinoom.

Overwegingen

Deze module gaat over de follow-up van de thorax bij patiënten met niercelcarcinoom. Voor de volledige follow-up verwijst de werkgroep naar het follow-up schema van de EAU richtlijn niercelcarcinoom.

Aan de hand van de literatuur is het niet bewezen dat een CT-Thorax een toegevoegde waarde heeft boven X-thorax voor de detectie van longmetastasen van niercelcarcinoom. Het lijkt erop dat X-thorax bij T1a en T1b vergelijkbare testeigenschappen heeft als een CT-thorax voor de detectie van longmetastasen (Chow, 2018). Maar het niveau van evidence is GRADE Zeer laag, mede omdat de negatieve X-thorax onderzoeken niet zijn vervolgd met een CT-thorax en dus vals negatieven van de X-thorax mogelijk gemist zijn. Deze conclusie geldt overigens alleen voor de follow-up van patiënten, bij wie de diagnose al gesteld is en de stadiering heeft plaatsgevonden.

Wat betreft initiële diagnostiek van niercelcarcinoom: er is geen literatuur die de vraag beantwoordt of een CT-thorax of een X-thorax beter geschikt is voor de stadiering. Onze aanbevelingen omtrent de modaliteit van keuze voor de diagnose van longmetastasen van niercelcarcinoom zijn derhalve gebaseerd op expert opinion en hebben zeer lage wetenschappelijke onderbouwing.

Het risico op het krijgen van longmetastasen neemt toe met de omvang en het T stadium van de tumor. Zo is het risico hierop bij cT1a - 1%, bij cT1b - 3,5%, bij cT2 - 16% en bij cT3/4 - 42% (Larcher, 2017). De werkgroep is daarom van mening dat vanaf cT1b het gebruik van een CT-thorax voor de initiële diagnostiek van toegevoegde waarde is.

Bij de stadiëring van cT1a tumoren is de werkgroep van mening dat de X-thorax afdoende is mits er geen sprake is van lymfadenopathie, systemische symptomen en er geen sprake is van anemie en/of thrombocytose (Larcher, 2017). De kans op het missen van een metastase in deze groep is 0,2%. Bij cT1a tumoren lijkt een CT-thorax derhalve niet nodig. Bij cT1b patiënten wordt in het artikel van Larcher (2017) een CT-thorax aanbevolen. Bij deze patiënten kwamen in deze studie in 3% van de gevallen pulmonale metastasen voor bij initiële diagnostiek. De vraag of CT-thorax bij cT1b niercelcarcinoom patiënten standaard gedaan moet worden is lastig wetenschappelijk te onderbouwen. Het advies is om voor initiële diagnostiek wel een CT-thorax bij deze patiënten te doen.

Met betrekking tot de beeldvorming tijdens de follow-up van patiënten met niercelcarcinoom, is de werkgroep van mening dat een schema vergelijkbaar aan het schema van de EAU gevolgd zou moeten worden, alleen de vraag blijft voor hoelang een patiënt vervolgd zou moeten worden (<https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>). Volgens de EAU richtlijn voor niercelcarcinoom en de literatuur hebben patiënten die een follow-up schema krijgen een betere algehele overleving dan patiënten die de follow-up niet krijgen (Beisland 2016). In een retrospectieve studie was er geen verschil in de overleving van patiënten bij wie uitzaaiingen werden geconstateerd na een follow-up met X-thorax ten opzichte van de patiënten die vervolgd worden met CT-thorax (Dabestani 2019). Verder is het volgens Dabestani (2019) aannemelijk dat het vaker gebruiken van CT-Thorax tijdens de follow-up de overleving van patiënten chirurgisch behandeld voor niercelcarcinoom niet verbetert. Beisland (2016) onderzocht de doelmatigheid en de veiligheid van een follow-up schema dat rekening houdt met risicogroepen en kans op recidief en metastasen. Dit follow-up schema reduceert het aantal CT-scans en laat een aantal controles over aan de huisarts. Deze follow-up strategie gaf mogelijkheid tot vroegtijdig diagnosticeren van metastasen en geen verslechtering van overleving vergeleken met de huidige literatuur waarin veelal intensievere follow-up schema's met meer CT-scans zijn gevolgd (Beisland, 2016). Ook Stewart-Merill (2015) kwam tot de conclusie dat op een hogere leeftijd follow-up van pTa tumoren niet leidt tot betere uitkomsten.

Ten aanzien van de follow-up is de werkgroep van mening dat de overwegingen voor het kiezen van de te gebruiken radiologische diagnostische modaliteit zijn: (1) mogelijkheid tot curatie (bijvoorbeeld bij lokaal recidief), (2) eventueel uitstel van systemische therapie (als focale behandeling bij beperkte metastasering mogelijk is), (3) het voorkómen van symptomen en klachten, (4) geruststelling/ angstreductie.

De vraag blijft wat wel en wat niet zinvol is. Het vroeg vinden van een recidief of beperkte (solitaire) metastase geeft regelmatig de mogelijkheid om lokaal gericht te behandelen middels chirurgische resectie, ablatie of bestraling (Dabestani 2014). Dit kan leiden tot verbetering van overleving met behoud van de kwaliteit van leven en uitstel van systemische therapie. Dit is volgens de werkgroep de voornaamste reden voor één vorm van follow-up. Het is echter niet evidence-based welk schema het meest waardevol en doelmatig is.

Enig uitstel van systemische therapie bij uitgebreide gemetastaseerde ziekte lijkt de survival uitkomsten niet te beïnvloeden en lijkt voordelig voor de kwaliteit van leven (Sternberg, 2013). Dit pleit voor een niet al te intensief follow-up schema, zolang er geen systemische klachten zijn.

Bij patiënten met curatief behandeld laag risico niercelcarcinoom is de incidentie van metastasen zo laag dat de zin van follow-up twijfelachtig is. De studie van Chow laat zien dat de kans op pulmonale metastasen bij patiënten met cT1a niercelcarcinoom zo gering is (0,5%) dat er eigenlijk alleen bij klachten een indicatie is voor beeldvorming van de thorax. Chow beveelt echter aan dat dit nader onderzocht dient te worden middels grotere studies.

Nacontroles kunnen door patiënten als stressvol worden ervaren. Volgens het concept van de studie van Beisland (2016) zouden nacontroles deels bij de huisarts en deels bij de uroloog plaats kunnen vinden. Aangezien er geen wetenschappelijk bewijs bestaat dat X-Thorax minder presteert in vergelijking met CT-Thorax bij de initiële diagnostiek en stadiëring van niercelcarcinoom, dient de keuze voor de ene modaliteit of de andere goed verantwoord te worden aan de hand van het T stadium van de tumor/ de risico groep en/of in overleg met de patiënt. Er bestaat immers de kans dat bij het verrichten van een CT-Thorax fout-positieve bevindingen gevonden zullen worden die een nadelig effect kunnen hebben op de kwaliteit van leven van deze patiënten. Op het moment dat beperkte longmetastasering wordt gevonden bij een asymptomatische patiënt, wordt er in het algemeen afgewacht totdat er klachten optreden voordat men overgaat tot behandeling. Het is dus niet duidelijk of er een toegevoegde waarde is voor het eerder diagnosticeren van beperkte, asymptomatische metastasering.

Een CT-thorax is duurder dan een X-thorax. Dat betekent echter niet per se dat het gebruik van de X-thorax tot een kostenbesparing leidt, omdat met deze modaliteit pulmonale metastasen makkelijker gemist kunnen worden. Indien longmetastasen in een later stadium ontdekt worden, dan zou dit mogelijk uiteindelijk meer zorgkosten genereren.

Overwegingen wat betreft de implementeerbaarheid van de aanbevelingen zijn niet van toepassing. De aanbevelingen komen grotendeels overeen met de huidige wijze van diagnostiek.

Rationale bij de aanbevelingen

Aanbeveling 1

De kans op longmetastasen is laag bij niercelcarcinoom cT1a - 1 %. Tevens is het onduidelijk wat het oplevert als de metastasen ontdekt worden bij asymptomatische patiënten. Diagnostiek levert in het algemeen veel stress op voor patiënten. Verder is het niet duidelijk of het gebruik van een CT-thorax in plaats van een X-thorax een toegevoegde waarde heeft voor de overleving en de ziektevrije overleving.

Bij initiële diagnostiek dient men een multifasisch CT-abdomen te verrichten gericht op de lokale stadiering van de tumor. Afhankelijk van het T stadium van de tumor zal de radiologische modaliteit gekozen worden voor de detectie van eventuele longmetastasen. Indien het een cT1a tumor betreft dient men in het algemeen een X-thorax te verrichten, tenzij sprake is van abdominale lymfadenopathie, symptomen, of anemie en/of trombocytose. Indien er sprake is van een of meerdere van deze risico factoren dient men in

overleg met de patiënt en/of leden van het multidisciplinair overleg de voordelen en nadelen van het verrichten van een CT-thorax te bespreken. Omdat de kans op longmetastasen reëel wordt vanaf het stadium cT1b dienen patiënten met dit stadium of hoger altijd een CT-thorax te krijgen bij initiële stadiëring.

Aanbeveling 2

De werkgroep is van mening dat X-thorax bij de follow-up voor cT1a en b niercelcarcinoom voldoet, tenzij er sprake is van factoren die het risico op het vinden van metastasen vergroten. Het percentage longmetastasen bij follow-up in deze groep is ongeveer 1 tot 3 % . Het eerder vinden van metastasen door CT-thorax lijkt de uitkomsten en het klinische beleid bij deze groep niet te beïnvloeden.

Voor cT2 t/m cT4 niercelcarcinoom is de kans op pulmonale metastasen zodanig groot dat CT-thorax wordt aanbevolen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de richtlijn Niercelcarcinoom uit 2010 is een X-thorax aangewezen voor het uitsluiten van eventuele longmetastasen bij de eerste stadiëring. CT is echter vele malen sensitiever dan een X-thorax voor de detectie van long noduli. Echter, omdat met CT ook kleine, klinisch irrelevante danwel aspecifieke longnoduli aangetoond kunnen worden is het de vraag of het gebruik van CT een reële toegevoegde waarde heeft ten opzichte van X-thorax in de stadiëring en/of follow-up van patiënten met niercelcarcinoom. Resulteert het gebruik van CT-thorax in een langere overleving? Indien niet alle patiënten een CT-thorax dienen te krijgen, vanaf welk TNM stadium zou dit wel moeten? Ook niet onbelangrijk zijn de kosten verbonden aan een CT-thorax onderzoek; Een CT-thorax is gemiddeld 4 keer duurder dan een X-thorax.

Conclusies / Summary of Findings

Accuraatheid

Zeer Laag GRADE	Bij mensen met een T1 niercelcarcinoom is er geringe zekerheid dat de diagnostische testeigenschappen van X-thorax vergelijkbaar zijn met CT-thorax plus histopathologie voor het diagnosticeren van longmetastasen tijdens follow-up na nefrectomie. <i>Bronnen: (Chow, 2018)</i>
----------------------------	---

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de diagnostische testeigenschappen van X-thorax in vergelijking met CT-thorax plus histopathologie bij mensen met niercelcarcinoom groter dan T1.
--------------------	---

Klinische stadiëring

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de screening van longmetastasen op accuraatheid in klinische stadiëring bij patiënten met niercelcarcinomen.
--------------------	---

Overleving en ziektevrije overlevingsduur

GRADE	Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de overlevingsduur en ziektevrije overlevingsduur voor de screening op longmetastasen bij patiënten met niercelcarcinomen. Dit is een kennislacune.
--------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Chow (2018) beschreef accuraatheid van X-thorax voor de detectie van longmetastasen bij patiënten die operatief behandeld zijn voor niercelcarcinomen. Dit betrof een retrospectieve studie op basis van een multi-institutionele database. De steekproef omvatte 568 patiënten met niet-gemetastaseerde niertumor die behandeld werden met partiele of radicale nefrectomie tussen 1995 en 2016. Patiënten met benigne tumoren en patiënten met een hoog ziektestadium (cT2 of hoger gedefinieerd als tumorgrootte > 7 cm) werden geëxcludeerd. Alle radiologische rapportages van X-thorax na de datum van nefrectomie werden geëvalueerd op aanwijzingen voor pulmonale laesies. Medische dossiers van patiënten met een positieve X-thorax werden onderzocht op bevindingen van CT-thorax en pathologisch onderzoek van pulmonaire biopten. De sensitiviteit, fout positieven en fout negatieven werden berekend voor X-thorax ten opzichte van CT-thorax en pathologisch onderzoek van biopten.

Resultaten

Accuraatheid

Een observationele studie van 568 patiënten beschreef de accuraatheid bij follow-up van X-thorax ten opzichte van CT-thorax (Chow, 2018). De tumorgrootte werd geclassificeerd als T1a bij 384 patiënten en als T1b bij 184 patiënten. In de T1a groep waren 22 patiënten met een positieve X-thorax, waarvan 2 pulmonale metastasen bleken te zijn op basis van CT-thorax en longbiopt. In de T1b groep waren 10 patiënten met een positieve X-thorax, waarvan 2 pulmonale metastasen bleken te zijn op basis van CT-thorax en longbiopt. In de studie werd de diagnostische accuraatheid van X-thorax als volgt beschreven: sensitiviteit: 100%, specificiteit: 95.5%, positief voorspellende waarde: 12.9% en negatief voorspellende waarde: 100%. Echter, er is geen structurele follow-up met CT-scans gedaan bij negatieve X-thorax. Hierdoor worden fout negatieven gemist, wat leidt tot overschatting van de sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde.

Klinische stadiëring

Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de screening van longmetastasen op accuraatheid in klinische stadiëring bij patiënten met niercelcarcinomen.

Overleving en ziektevrije overlevingsduur

Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de overlevingsduur en ziektevrije overlevingsduur voor de screening op longmetastasen bij patiënten met niercelcarcinomen.

Bewijskracht van de literatuur

Accuraatheid

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuraatheid begint op 'hoog' en is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: niet alle patiënten ondergingen de

referentiestandaard of ondergingen dezelfde referentiestandaard), extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: X-thorax wordt vergeleken met CT-thorax plus histopathologie als referentietest) en imprecisie (bewijs is gebaseerd op slechts één studie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'zeer laag'.

Klinische stadiëring

Er is geen bewijs voor de vergelijking van CT-thorax met X-thorax voor de detectie van longmetastasen op de uitkomstmaat klinische stadiëring bij patiënten met niercelcarcinoom.

Overleving en ziektevrije overlevingsduur

Er is geen bewijs voor de vergelijking van CT-thorax met X-thorax voor de detectie van longmetastasen op de uitkomstmaten overleving en ziektevrije overlevingsduur bij patiënten met niercelcarcinoom.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

- P:** patiënten met niercelcarcinoom;
- I:** CT-thorax;
- C:** X-thorax;
- R:** histologisch onderzoek of klinische diagnose binnen 2 jaar;
- O:** overleving, ziektevrije overlevingsduur, accuraatheid klinische stadiëring.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en ziektevrije overleving cruciale uitkomstmaten voor de besluitvorming en accuraatheid van de klinische stadiëring en tijdens follow-up een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is van januari 2000 tot februari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials en observationele studies waarin de diagnostische accuraatheid van CT-thorax wordt vergeleken met X-thorax in de stadiëring en/of follow-up van patiënten met niercelcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 616 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (a) patiënten met primair niercelcarcinoom waarbij gekeken wordt of er sprake is van uitzaaiingen; (b) vergelijking van CT-thorax met X-thorax; (c) op de uitkomstmaten overleving, ziektevrije overlevingsduur en accuraatheid klinische stadiëring. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, voldeden strikt genomen geen van de artikelen aan de selectiecriteria (er waren geen studies die direct CT-thorax vergeleken met X-thorax op de

genoemde uitkomstmaten). Echter, 1 studie bevatte relevante informatie die een indirecte vergelijking tussen CT-thorax en X-thorax mogelijk maakte. Daarom werden 41 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Een onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Beisland E, Aarstad HJ, Aarstad AK, et al. (2016) - Development of a disease-specific health-related quality of life (HRQoL) questionnaire intended to be used in conjunction with the general European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) in renal cell carcinoma patients - *Acta Oncol.* 55(3):349-56.
- 2 - Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use..*World J Urol.* 2016 Aug;34(8):1087-99. doi: 10.1007/s00345-016-1796-4. Epub 2016 Feb 27.PMID: 26922650
- 3 - Chow, A.K., Kahan, A.N., Hwang, T., Coogan, C.L., Latchamsetty, K.C. (2018). Should We Separate the Pulmonary Surveillance Protocol for Postsurgical T1a and T1b Renal Cell Carcinoma? A Multicenter Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized R.C.C.: results from a European multicenter database (R.E.C.U.R.).
- 4 - Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, Gietzmann W, Zakikhani P, Marconi L, Fernández-Pello S, Monagas S, Williams SP, Powles T, Van Werkhoven E, Meijer R, Volpe A, Staehler M, Ljungberg B, Bex A. *Scand J Urol.* 2019 Feb;53(1):14-20. doi: 10.1080/21681805.2019.1588919. Epub 2019 Mar 25.PMID: 30907214 *Clinical Trial*.ter Database Analysis. *Urology*, 122:127-32.
- 5 - Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, Gietzmann W, Zakikhani P, Marconi L, Fernández-Pello S, Monagas S, Williams SP, Torbrand C, Powles T, Van Werkhoven E, Meijer R, Volpe A, Staehler M, Ljungberg B, Bex A - Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR), *Eur Urol.* 2019 Feb;75(2):261-264.
- 6 - Larcher, A., Dell'Oglio, P., Fossati, N., Nini, A., Muttin, F., Suardi, N., ... & Montorsi, F. (2017). When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU international*, 120(4), 490-496.
- 7 - Stewart-Merrill SB, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach..*J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4151-7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8009. Epub 2015 Sep 8.PMID: 26351352
- 8 - Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1287-96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. Epub 2013 Jan 12.

Niercelcarcinoom - Skeletscintigrafie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van skeletscintigrafie bij diagnostiek naar het niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Er bestaat geen plaats voor het routinematig uitvoeren van een skeletscintigram voor de detectie van ossale metastasen bij de initiële stadiëring van patiënten met een niercelcarcinoom.

Overwegingen

De lage sensitiviteit van het skeletscintigram verbetert niet overtuigend na preselectie van patiënten met een hoge pretest probability voor botmetastasen op grond van botpijnen, afwijkende biochemie (met name een verhoogd alkalisch fosfatase) of de aanwezigheid van extra-ossale metastasen. (2)

Fout-positieve uitslagen ontstaan bovendien, doordat een skeletscintigram soms onvoldoende betrouwbaar kan differentiëren tussen tumorinvasie en andere (benigne) condities, zoals degeneratieve botziekten, die met een verhoogd botmetabolisme gepaard gaan.

Eerste rapportages over de gevoeligheid van 18F-FDG PET diagnostiek voor de detectie van ossale metastasen laten opvallend hoge sensitiviteit en specificiteit getallen zien (zowel sensitiviteit als specificiteit 100% bij 52 geëvalueerde laesies). (4) Wanneer deze gunstige sensitiviteits- en specificiteits-getallen ook in grotere studies overeind blijven, verdient 18F-FDG PET diagnostiek wellicht de voorkeur boven skeletscintigrafie voor de detectie van ossale metastasen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De sensitiviteit van een skeletscintigram voor de detectie van ossale metastasen van een niercelcarcinoom is laag (ten hoogste 60%), gezien het overwegend osteolytische groeipatroon van deze metastasen.

Niveau 3 : C Staudenherz 1999 (2)

Samenvatting literatuur

Ossale metastasen van een niercelcarcinoom worden gekenmerkt door een predominant osteolytisch groeipatroon. (1) Skeletscintigrafie is sensitiever dan routine radiologische onderzoekstechnieken voor de detectie van osteoblastische ossale metastasen. Skeletscintigrafie onderschat echter de uitbreiding van osteolytische metastasen. Dientengevolge is de sensitiviteit van het skeletscintigram (uitgevoerd met een 99mTechnetium gelabeld difosfonaat) voor de detectie van ossale metastasen relatief laag, afhankelijk van de beoordelingscriteria, ten hoogste 60%. (2) (3)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. New Engl J Med 1996 Sep 19;335(12):865-75.
- 2 - Staudenherz A, Steiner B, Puig S, Kainberger F, Leitha T. Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma? Cancer 1999 Jan 1;85(1):153-5.
- 3 - Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urol 1996 Nov;48(5):692-5.
- 4 - Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. J Cancer Res Clin Oncol. 2002 Sep;128(9):503-6.

Niercelcarcinoom - FDG-PET

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de PET-scan bij diagnostiek naar niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Er is geen standaard plaats voor 18F-FDG PET bij de primaire stadiëring van het niercelcarcinoom.

Overwegingen

18F-FDG PET diagnostiek voor de primaire stadiëring van het niercelcarcinoom

18F-FDG PET toont in de tot nu toe beschikbare, kleine studies vergelijkbare resultaten met conventionele beeldvorming voor het opsporen van afstandsmetastasen, maar detecteert in een aantal gevallen nieuwe laesies, die niet eerder met conventionele diagnostische technieken werden opgespoord. (2) (3) Dit laatste gegeven maakt 18F-FDG PET mogelijk tot een interessant diagnosticum voor de stadiëring van het niercelcarcinoom. Gezien de tot op heden beschikbare studies over 18F-FDG PET voor de stadiëring van het niercelcarcinoom zou dit diagnosticum verder onderzoek verdienen alvorens een definitieve plaats voor 18F-FDG PET in de richtlijn te bepalen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

18F-FDG PET diagnostiek voor de primaire stadiëring van het niercelcarcinoom

Op grond van de momenteel nog beperkte literatuur is 18F-FDG PET niet superieur ten opzichte van CT-scan en MRI voor de initiële stadiëring van het niercelcarcinoom.

Niveau 2 : A2 Kang 2004 (1) en B Aide 2003 (3) , Ramdave 2001 (2) , Wu 2002 (4)

Samenvatting literatuur

Fluorodeoxyglucose-positronemissietomografie (FDG-PET)

Beeldvorming met behulp van 18F-FDG PET is een inmiddels gevestigde onderzoekstechniek in de oncologische zorg voor verscheidene tumoren. De toepassing van 18F-FDG is gebaseerd op de verhoogde stapeling van het glucose analogon FDG door neoplastisch weefsel en berust op de verhoogde glucose opname van maligne cellen in vergelijking met de meeste benigne weefsels, inflammatoire processen uitgezonderd. De verhoogde doorbloeding van maligne weefsels, het verhoogde glucose transport en de verhoogde enzymactiviteiten, in het bijzonder van hexokinase, dragen alle bij aan de verhoogde stapeling van FDG in maligne cellen.

18F-FDG PET diagnostiek voor de primaire stadiëring van het niercelcarcinoom

De gevoeligheid van 18F-FDG PET diagnostiek voor de primaire stadiëring van het niercelcarcinoom is gebaseerd op een beperkt aantal studies met een overwegend klein aantal patiënten. De sensitiviteit van 18F-FDG PET voor het niercelcarcinoom varieert in deze studies sterk (32-90%), evenals de specificiteit (70-100%). (1) (2) (3) Op grond van deze bevindingen heeft PET geen superieure waarde boven de conventionele diagnostische modaliteiten (CT-scan en MRI). Meerwaarde van PET boven CT-scan/MRI kan

wel verwacht worden vanwege het routinematig toepassen van deze techniek als een whole-body onderzoek, waardoor PET van potentiële waarde is gebleken voor het opsporen van afstandsmetastasen, mede omdat met de whole-body techniek locaties in kaart gebracht worden, die met conventionele diagnostiek zonder orgaanspecifieke klachten niet routinematig worden afgebeeld. 18F-FDG PET lijkt bovendien superieur aan conventionele skeletscintigrafie voor de diagnostiek van ossale metastasen met een osteolytisch groeipatroon, zoals bij patiënten met niercelcarcinoom het geval is (zie ook [skeletscintigrafie](#)). (4)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol. 2004 May;171(5):1806-9.
- 2 - Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM.. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol 2001 Sep;166(3): 825-30.
- 3 - Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F, Sobrio F, Bouvard G, Agostini D. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT-SCAN. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Sep;30(9):1236-45 .
- 4 - Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. J Cancer Res Clin Oncol. 2002 Sep;128(9):503-6.

Niercelcarcinoom - PA onderzoek

Pathologisch onderzoek bij niercelcarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Niercelcarcinoom - Biopsie

Uitgangsvraag

Welke eisen dienen aan het biopteren c.q de biopten en de kleuringen te worden gesteld, zodat de diagnose met zekerheid geteld kan worden, en de medisch oncoloog de juiste systemische behandeling kan starten bij patiënten met gemetastaseerd of vergevorderd maar nog lokaal niercelcarcinoom of gemetastaseerde niercelkanker in het kader van hereditaire syndromen?

Aanbeveling

Bij twijfel over de indicatie tot uitvoeren van een nefrectomie, omdat de aard van een tumoreus proces in de nier niet zeker is (bijvoorbeeld bij kleine tumoren en/of niet-conclusieve beeldvorming), dienen histologische naaldbiopten te worden genomen. Ook dienen histologische naaldbiopten te worden verricht bij patiënten met een gemetastaseerd of irresectabel niercelcarcinoom om het histologisch subtype te bepalen en daarmee de keuze van de systeemtherapie te onderbouwen.

Er dienen 2-4 histologische naaldbiopten afgenomen te worden met een bioptnaald op geleide van een introductiecanule. Het naaldbiopt kan zowel CT-geleid als echo-geleid uitgevoerd worden afhankelijk van de lokale expertise.

Er wordt geadviseerd om geen cytologische naaldaspiraten te gebruiken voor nadere subtypering van een primaire nierceltumor.

Overwegingen

Zie tabel Overwegingen (zie {bijlage 10})

In de onderzochte studies was de complicatie frequentie van naaldbiopten uit een niertumor laag en varieerde van 0% tot 6%. Gerapporteerde complicaties zijn hematomen, bloedingen incidenteel leidend tot transfusie indicatie en pneumothorax. In geen enkele van de recente studies worden entmetastasen beschreven. In oudere studies (voor 1995) worden in totaal 6 casus beschreven, waarbij met name type naald (voorkeur voor niet snijdend versus snijdend), aantal biopten (voorkeur voor kleiner aantal biopten) en gebruik van een introductiecanule (voorkeur voor wel gebruik van een introductiecanule) mogelijk een rol spelen. Het geschatte risico op entmetastasen is kleiner dan 0,01% (1).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Indien beeldvorming geen uitsluitsel geeft over de aard van een tumoreus nierproces (beeldvorming is niet in staat om met zekerheid diagnose maligne of benigne te geven) kan men aannemen dat door middel van 2-4 histologische naaldbiopten, genomen met een 18 Gauge naald via een 17 Gauge canule, met voldoende zekerheid het onderscheid benigne - maligne gemaakt kan worden

Niveau 2: B Neuzillet 2004 (4), B Schmidbauer 2008 (2), B Maturen 2007 (7)

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat echo geleide biopten beter zijn dan CT-geleide biopten of vice versa.

Niveau 4: mening van de werkgroepleden.

Het is aannemelijk dat met 2-4 naaldbiopten een voldoende betrouwbare / hoge mate van betrouwbaarheid histologische subtypering gemaakt kan worden.

Niveau 2: B Neuzillet 2004 (4), B Schmidbauer 2008 (2) 551, B Shannon 2008 (3)

Het is niet aannemelijk dat met 2-4 naaldbiopten de Fuhrman gradering (hoog versus laaggradig) met voldoende betrouwbaarheid kan worden vastgesteld.

Niveau 2: B Neuzillet 2004 (4), B Schmidbauer 2008 (2), B Volpe 2008 (1) 572

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van FNA voor de detectie van maligniteit en vooral voor de subtypering van niercelcarcinoom lager is dan dat van 2-4 histologische naaldbiopten.

Niveau 3: Schmidbauer 2008 (2)

Er zijn aanwijzingen dat immuunhistochemie een rol kan spelen bij de subtypering van het niercelcarcinoom.

Niveau 3: Schmidbauer 2008 (2), Lebret 2007 (6)

Samenvatting literatuur

Het doel van een biopt kan zijn het onderscheid te maken tussen benigne of maligne karakter van een niertumor. Daarnaast kan nadere precisering van de weefseldiagnose (graad, subtypering) door middel van een biopsie gewenst zijn voor de keuze van een verdere behandeling (selectie systeem behandeling afhankelijk van tumortype). De wijze waarop de biopsie wordt verricht (cytologisch of histologisch) wordt bepaald door de vraagstelling.

In de literatuur zijn weinig systematisch vergelijkende onderzoeken gevonden naar de waarde van de percutane naaldbiopten bij de diagnostiek van niertumoren, waarbij de uitslag van het histologisch naaldbiopt of FNA (Fine Needle Aspiration) werd vergeleken met de uiteindelijke diagnose, subtypering en gradering van het resectiepreparaat. Terwijl de oudere studies (vòòr 2004) alleen gericht zijn op het onderscheid benigne - maligne, houden de meest recente onderzoeken zich naast de vraag benigne - maligne wel bezig met de vaststelling van het histologisch subtype. De studiepopulatie betreft hier meestal patiënten met kleine niertumoren (≤ 4 cm). Voor de subtypering werd in de meeste studies op indicatie gebruik gemaakt van immuunhistochemie om de diagnose te bevestigen.

CT of echo geleide biopten

Er is geen vergelijkend onderzoek gedaan naar de verschillen in opbrengst van de biopten die op geleide van CT of echo werden uitgevoerd. Veelal wordt de keuze van het type beeldvormende diagnostiek bepaald door lokale voorkeur en expertise. Als een niertumor met echografie goed te zien is, kan dit de voorkeur verdienen (realtime imaging dus sneller, geen stralenbelasting, goed onderscheid te maken necrose/tumor door Doppler, goed grote vaten te vermijden door Doppler). Als een niertumor echografisch niet goed te zien is, dan is CT een prima alternatief eventueel voorafgaand aan echogeleide biopten (1). Maar ook in studies waarin alleen onder CT geleiding werd gebiopteerd gaven een goed resultaat (2).

In de meeste studies werd gebruik gemaakt van 18 Gauge biopten, met 17 Gauge introductiecanule, zodat via hetzelfde traject meerdere biopten konden worden afgenomen, met zo min mogelijk kans op

entmetastasen. Meestal werden 2-4 biopten genomen. Eén biopt werd onvoldoende beschouwd, omdat de kans op een niet-conclusief resultaat dan groter is, maar er is weinig vergelijkend onderzoek naar gedaan (3).

Diagnostische nauwkeurigheid

De diagnostische nauwkeurigheid voor maligne versus benigne tumor varieert in diverse studies van 92 tot 100% (1) (zie bij aanverwante producten: tabel uitkomst van nierbiopten). In een recente en relatief grote retrospectieve studie van 125 patiënten (19) wordt voor maligniteit een sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde gevonden van respectievelijk 97,7%, 100%, 100% en 100%. Een mogelijke belangrijke bias bij de interpretatie van de resultaten van deze en andere studies is het feit dat een aanzienlijk aantal patiënten na de biopsie geen resectie onderging (geen resectie bij benigne uitslag of in plaats van resectie ablatieve therapie) en daardoor een formele bevestiging van de PA-uitslag van het biopt door histologisch onderzoek van het resectiepreparaat niet mogelijk was.

Voor de nauwkeurigheid van subtypering en gradering zijn twee prospectieve studies gevonden. Neuzillet (4) nam biopten bij 88 patiënten met een tumor diameter ≤ 4 cm. Nauwkeurigheid voor maligniteit, subtype en Fuhrman gradering (laag- versus hooggradig) waren respectievelijk 92%, 92% en 69,8%. De biopsie was onvoldoende conclusief in 9,1% van de gevallen. Schmidbauer et al (2) vonden bij 78 patiënten met een gemiddelde tumor grootte van $4 \pm 1,8$ cm, voor de diagnose maligniteit een sensitiviteit van 93,5% en een specificiteit van 100%. Voor subtypering werd een nauwkeurigheid gevonden van 91% en voor Fuhrmangraad van 76%. In 3% was de biopsie onvoldoende voor een betrouwbare diagnose. Gelijktijdig afgenomen FNA cytologie werd inferieur bevonden ten opzichte van de biopsie. Voor de detectie van maligniteit was de sensitiviteit 90,6% en de specificiteit 100%. De nauwkeurigheid in subtypering was 86% en in gradering slechts 28%. Het FNA cytologisch onderzoek werd daarom halverwege de studie gestopt. Het FNA cytologisch onderzoek lijkt derhalve minder betrouwbaar voor subtypering en gradering. Volpe et al (1) vonden subtypering en gradering niet goed mogelijk met FNA. Met de gebruikte zoekcriteria werden geen andere vergelijkende onderzoeken tussen naaldbiopsie en FNA naar de subtypering van het niercelcarcinoom gevonden. Subtypering van een niertumor is mogelijk belangrijk voor de keuze van de systemische behandeling. FNA wordt uiteraard gebruikt bij het diagnosticeren van metastasen van het niercelcarcinoom. Het gebruik van immuunhistochemisch onderzoek op paraffine celblokjes kan helpen in de differentiatie tussen verschillende tumortypes en mogelijk ook in de subtypering van het niercelcarcinoom. (5) Shannon (3) selecteerde in een retrospectieve studie 221 patiënten met een tumordiameter ≤ 5 cm waarbij een biopt uit de tumor was genomen. Slechts in 108 patiënten werd een chirurgische resectie gedaan. In deze groep werd voor maligniteit een sensitiviteit van 92,5% en een specificiteit van 100% gevonden bij een positieve en negatieve voorspellende waarde van 100%. Nauwkeurigheid voor subtype niercelcarcinoom was 98%. Ook in de andere retrospectieve studies wordt een diagnostische nauwkeurigheid voor subtype gevonden variërend van 86-98% en voor Fuhrman gradering (laag versus hoog) van 68% tot 78% (zie bij aanverwante producten: tabel uitkomst van nierbiopten).

In het kader van de revisie van deze richtlijn werd een meta-analyse uitgevoerd op de studies vermeld in de tabel. Deze gaf de volgende resultaten voor de vaststelling van maligniteit, subtypering en Fuhrman gradering: Sensitiviteit voor de detectie van maligniteit was 92,6% (95% CI: 90.0-94.6%) (6) (7) (4) (3) (2) (8) (1) nauwkeurigheid voor subtypering van een niercelcarcinoom 91.8% (95% CI: 88.0-94.5%) (6) (4) (9) (3) (2)

(8) (1); en nauwkeurigheid voor Fuhrman gradering (laag- versus hooggradig) 85.5% (95%CI: 72.6-92.9%) (6) (4) (2) (1). Berekening van de nauwkeurigheid (accuracy) is een minder gevoelige methode dan berekening van de sensitiviteit, waardoor de getallen mogelijk een iets te optimistisch beeld geven.

Een beperkende factor bij de toepassing van de percutane biopsie voor de diagnostiek van niertumoren is het relatief hoge percentage niet-conclusieve biopten. In de beschreven studies werden percentages van 2-21% gerapporteerd. Het aantal niet-conclusieve biopten lijkt beïnvloed te worden door het aantal afgenomen naaldbiopten en de tumordiameter. Shannon et al (3) vonden in een studie van 235 patiënten bij het nemen van 1 naaldbiopt dat 30% niet-conclusief was en bij 2-4 naaldbiopten was dit percentage 22%. Bij een tumordiameter van 3-4 cm waren 13% van de biopten niet-conclusief en bij tumoren <3 cm was dit percentage 30%. Lechevallier et al (10) vonden in een serie van 73 biopten onvoldoende kwaliteit van de biopten in 37% van de tumoren <3 cm en in 9% van de tumoren >3 cm. Rybicki et al (11) vonden in 115 biopten fout-negatieve uitslagen in 2,3% van de tumoren met een diameter van 4-6 cm, in 13% van de tumoren <3 cm en in 12% van de tumoren >6 cm. Onvoldoende kwaliteit van de biopten werd bij de grotere tumoren verklaard door de aanwezigheid van tumornecrose. Daarom werd aanbevolen om zowel een biopt uit het centrum als uit de tumorperiferie te nemen. Volpe et al (1) vonden in een multivariate analyse een correlatie tussen het percentage diagnostische biopten en de tumor diameter (OR 6,0; p=0,04).

Een niet-conclusief biopt houdt in onvoldoende materiaal, fibrose, en/of necrose. Een herhaalde biopsie is in ongeveer 90% alsnog diagnostisch (8) en kan, in meer dan de helft van de gevallen alsnog de diagnose maligniteit opleveren. Niet-conclusieve biopten kunnen dus niet zondermeer als niet-maligne beschouwd worden.

Problemen in de diagnostiek zijn vooral gemeld bij oncocytomen. In de studie van Schmidbauer (2) bleek het in twee van de drie fout-negatieve biopten te gaan om mengvormen van oncocytoom - chromofoob niercelcarcinoom in het nefrectomiepreparaat. Le Bret (6) vond bij 3 van 15 patiënten met verdenking op een oncocytoom een onzekere diagnose in de biopsie; bij resectie bleek 1 patiënt een chromofoob niercelcarcinoom te hebben. In de studie van Shah (9) was 1 van 11 oncocytair lesies onduidelijk bij biopsie, bij resectie werd een chromofoob niercelcarcinoom gevonden. Immuunhistochemisch onderzoek wordt aanbevolen bij de differentiatie van deze twee entiteiten. Het chromofoob niercelcarcinoom geeft een diffuse aankleuring met cytokeratine 7, terwijl het oncocytoom een focale aankleuring geeft (Zie ook hoofdstuk Classificatie). Hoewel in de meeste studies genoemd wordt dat er zo nodig gebruik is gemaakt van immuunhistochemie bij de subtypering, is geen systematisch onderzoek gedaan naar de meerwaarde hiervan voor de diagnostische nauwkeurigheid van de biopten. Wel onderzocht Barocas (12) in een kleine groep patiënten (20) de meerwaarde van DNA-FISH (fluorescentie in situ hybridisatie) voor de diagnose van heldercellig niercelcarcinoom op biopten genomen van resectiepreparaten. De sensitiviteit voor deze diagnose verbeterde van 87% naar 94%, maar deze verbetering was als gevolg van de kleine studiepopulatie niet significant. Gegevens over andere subtypen werden daarom ook niet vermeld. FISH wordt op dit moment niet algemeen toegepast in PA laboratoria bij de diagnostiek van niercelcarcinoom.

Naast bovengenoemde studies naar de diagnostische nauwkeurigheid voor de diagnose maligniteit, subtypering en gradering van in situ afgenomen naaldbiopten bij een niertumor, zijn er enkele studies die dit onderzocht hebben 'ex vivo', waarbij naaldbiopten en/of FNA direct zijn afgenomen van het intacte resectiepreparaat (13) (14) (15). Hierbij was dan wel altijd de gouden standaard, histologische diagnose van het resectiespecimen, aanwezig. Deze studies lieten vergelijkbare resultaten zien als de 'in vivo' studies.

Met het beschikbaar komen van nieuwe systemische behandelingsmodaliteiten voor patiënten met

gemetastaseerd niercelcarcinoom of irresectabel niercelcarcinoom, waarbij de keuze van de behandeling mede bepaald wordt door het type niercelcarcinoom, wordt het in toenemende mate van belang geacht om ook bij patiënten met bij primaire presentatie reeds gemetastaseerd niercelcarcinoom, die geen nefrectomie hebben ondergaan, het subtype vast te stellen (zie hoofdstuk systemische therapie). Om de rol van percutane biopsie in deze categorie patiënten te kunnen vaststellen, is momenteel nog geen literatuur voorhanden.

Tabel 1 Uitkomst van nierbiopsien

Referentie	N	Populatie	T diameter mean / median (cm)	Aantal biopsien	Niet-diagnostisch biopsien (%)	Maligne (%)	N resectie	Uitkomst maligniteit	Uitkomst subtype	Gradering uitkomst 4 versus 2 graden (laag - hoog)
Neuzillet 2004 (16)	88	T ≤ 4 cm	2,8	≥ 2	9	75	62	92% sens.	92% acc.	69,8% acc. (4-graden) 86,9% acc. (2-graden)
Shah 2005 (9)	66	Niet-conclusieve RIP	2.9	1-10	21	53	15		93,8% acc.	
Maturen 2007 (7)	125	Alle RIP met Bx	4,1	1-4	4	56	-	97,7% sens. 100% spec. 100% PPV 100% NPV		
Lebret 2007 (6)	102	Niet-conclusieve RIP of T < 4cm	3,3	1(-4)	21	58,8	64	94,2% sens.	86% acc.	46% (4-graden) acc. 74% (2-graden) acc.
Somani 2007 (2)	70	Niet-conclusieve RIP		2-4	12,8	58,5	32	93,6% sens.	100% acc.	

Schmid- bauer 2008* (2)	78	Alle RIP	4	2-3 Bx en FNA	3% Bx 11% FNA	79	78	Bx : 92,3% sens 100% spec. 100% PPV 81,3% NPV	FNA : 90,6% sens. 100% spec 100% PPV 70% NPV	Bx : 91% acc.	FNA : 86% acc.	Bx : 96.6% acc. (2- graden)	FNA : 28% acc. (2- graden)
Shannon 2008 (3)	235	Inciden- taloom < 5 cm	2,9	1-4	22 13% T 3-5cm 30% T <3cm 30% 1 Bx 22% 2- 4 Bx	75	108	90,2% sens.		98% acc.			
Volpe 2008 (1)	100	Inciden- taloom ≤ 4 cm	2,4	≥ 2 Bx en FNA	16 Bx 39 FNA	79	21	100% sens.		100% acc. in Bx Niet mogelijk in FNA		75% in Bx (2- graden) Niet mogelijk in FNA	

Legenda

Acc.= accuratesse; de accuratesse van een biopt voor subtypering is berekend als het deel van de biopten waarbij subtypering/Fuhrman gradering overeenkomst met de subtypering/Fuhrman gradering van het chirurgisch monster, voor patiënten bij wie beide testen goed zijn uitgevoerd.

Bx = biopsy

FNA = fine needle aspiration

NPV = negative predictive value

PPV = positive predictive value

RIP = ruimte innemend proces

Sens. = sensitiviteit

Spec. = specificiteit

*enige prospectieve studie

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2333-7.
- 2 - Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1003-11.
- 3 - Shannon BA, Cohen RJ, de BH, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1257-61.
- 4 - Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004 May;171(5):1802-5.
- 5 - Truong LD, Todd TD, Dhurandhar B, Ramzy I. Fine-needle aspiration of renal masses in adults: analysis of results and diagnostic problems in 108 cases. *Diagn Cytopathol* 1999;20:339.
- 6 - Lebret T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1184-8.
- 7 - Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, Jr., Wood DP, Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Feb;188(2):563-70.
- 8 - Somani BK, Nabi G, Thorpe P, N'Dow J, Swami S, McClinton S. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1289-95.
- 9 - Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, Wood DP, Jr., Kunju LP. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol* 2005 Dec;36(12):1309-15.
- 10 - Lechevallier E, Andre M, Barriol D, Daniel L, Eghazarian C, De Fromont M et al. Fine needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology* 2000;216:506.
- 11 - Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, Fielding JR, vanSonnenberg E and Silverman SG. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1281.
- 12 - Barocas DA, Mathew S, DelPizzo JJ, Vaughan ED, Jr., Sosa RE, Fine RG, et al. Renal cell carcinoma sub-typing by histopathology and fluorescence in situ hybridization on a needle-biopsy specimen. *BJU Int* 2007 Feb;99(2):290-5.
- 13 - Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol* 2005 Jul;174(1):44-6.
- 14 - Kümmerlin I, Smedts F, ten Kate F, Horn T, Algaba F, Trias I, Wijkstra H, de la Rosette J, Laguna M. Cytological Punctures in the Diagnosis of Renal Tumours: A Study on Accuracy and Reproducibility. *Eur Urol* 2009;55:187-98.
- 15 - Kümmerlin I, ten Kate F, Smedts F, Horn T, Algaba F, Trias I, de la Rosette J, Laguna M. Core Biopsies of Renal Tumors: A Study on Diagnostic Accuracy, Interobserver and intraobserver Variability. *Eur Urol* 2008;53:1219-27.
- 16 - Patel PM, Sim S, O'Donnell DO, Protheroe A, Beirne D, Stanley A, et al. An evaluation of a preparation of Mycobacterium vaccae (SRL172) as an immunotherapeutic agent in renal cancer. *Eur J Cancer* 2008 Jan;44(2):216-23.

Pre- versus peroperatief biopt bij ablatieve behandelingen bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van een biopt pre- of peroperatief bij de ablatieve behandeling van patiënten met niertumoren?

Aanbeveling

Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van biopten voorafgaand aan of tijdens een een niersparende ablatieve behandeling.

Overwegingen

Er is slechts één studie die de zoekvraag beantwoordt of de uitkomsten van pre-operatief biopteren beter zijn dan van peroperatief biopteren van een kleine niertumor. De kwaliteit van de studie is matig. De studie laat wel zien dat de kans op een diagnose hoger is, wanneer het biopt vooraf aan de ablatie wordt genomen, in vergelijking met het peroperatief nemen biopt. Een ander voordeel van pre-operatief biopteren is dat de biopsie herhaald kan worden als het eerste biopt geen uitsluitsel geeft, voordat men overgaat tot een ablatie. De bewijskracht van de literatuur is echter zeer laag. Voor andere belangrijke uitkomstmaten zoals survival en diagnostische accuratesse is geen bruikbare informatie gevonden.

In juni 2020 is er nog een andere relevante studie gepubliceerd door Widdershoven et al. De auteurs beschrijven de resultaten van een retrospectieve multicentrische studie van 714 patiënten tussen 2007 en 2019. Bij 231 patiënten was voorafgaand aan een eventuele niersparende procedure een biopsie verricht. Bij 483 was de biopsie tijdens de ablatie afgenomen. De vooraf genomen biopten toonden maligniteit in 63 %, waren benigne in 20 % en inconclusief in 17 %. Voor de biopten tijdens een ablatie waren deze getallen respectievelijk: 67,5 %, 16,8 % en 15,7 %.

Het nemen van biopten tijdens de ablatieve behandeling is aangenamer voor de patiënt. Daar tegenover staat dat patiënten mogelijk worden behandeld terwijl er bij biopten nadien blijkt dat er geen maligniteit is, of langdurig voor follow-up moeten komen als of de diagnose onbekend blijft.

Rationale voor aanbevelingen

Op grond van de studie van Wells (2017) is geen zekere conclusie te trekken over het beste tijdstip van biopteren van kleine niertumoren: hetzij preoperatief, hetzij peroperatief.

Voordeel van preoperatief biopteren kan zijn dat soms een behandeling achterwege kan blijven, indien biopten op een mogelijk benigne oorzaak wijzen. (Dit geldt overigens zowel voor ablatieve behandelingen van kleine niertumoren, als voor niersparende chirurgie). Bij een inconclusief biopt is een herhaald biopt uitvoerbaar, maar zal vaak tot behandeling worden overgegaan. Bij de aanpak van peroperatieve biopten kan een situatie ontstaan waarbij patiënten in follow-up moeten blijven voor een maligniteit die nooit is aangetoond. Daartegenover staat dat preoperatief biopteren een onaangename extra procedure voor een patiënt is, die ook weer eigen complicaties met zich mee brengt. De keuze tussen preoperatieve biopten of peroperatieve biopten betreft daarom een keuze die op grond van patiëntkarakteristieken, samen met patiënt zal moeten worden gemaakt.

Onderbouwing

Achtergrond

Niertumoren kunnen soms ook benigne zijn en dit kan na (partiele) nefrectomie met zekerheid worden vastgesteld. Daarentegen zijn nierbiopten niet altijd conclusief en niet altijd betrouwbaar. Bij ablatieve technieken berust de diagnose op biopten en deze kunnen ruim voorafgaand aan de techniek of tijdens de procedure worden gedaan.

Conclusies / Summary of Findings

<p>zeer laag GRADE</p>	<p>De betrouwbaarheid van conclusies is onzeker, maar er zijn aanwijzingen dat pre-operatieve biopsie bij ablatieve behandeling de kans op een histologische diagnose bij patiënten met een niertumor ≤ 4 cm vergroot ten opzichte van per-operatieve biopsie.</p> <p><i>Bronnen: (Wells, 2017)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er zijn geen conclusies geformuleerd voor de uitkomstmaten algehele overleving, tijd tot recidief, ziektevrije overleving, positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, specificity, accuracy, vanwege het ontbreken van studies waarin deze werden gerapporteerd.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De studie van Wells et al. betreft een retrospectieve analyse van de gegevens van alle patiënten in één centrum in de VS die tussen 2001 en 2015 thermo-ablatie ondergingen voor een niertumor ≤ 4 cm. Van de 284 patiënten was er bij 213 ongeveer 2 weken voor de thermo-ablatie een biopsie gedaan en bij de overige 71 werd tijdens de ingreep een biopsie gedaan. Een aandachtspunt bij de interpretatie van de resultaten is dat patiënten bij wie wel een biopsie werd gedaan, maar vervolgens geen thermo-ablatie, niet in het onderzoek terecht kwamen. Het is niet uitgesloten dat er, met name in de groep waarin de biopsie van tevoren werd gedaan, patiënten waren met een biopsie die uitwees dat er geen sprake was van maligniteit en van ablatie werd afgezien, en we weten niet hoeveel dat er waren. Dat zou ertoe geleid hebben dat het percentage histologische diagnoses in die groep hoger zou zijn dan gerapporteerd.

Resultaten

Uitkomstmaat: histologische diagnose

Na de eerste biopsie kon bij 91,5% van de patiënten met pre-operatieve biopsie een histologische diagnose worden gesteld, tegenover 84% van de patiënten met per-operatieve biopsie, OR (95% CI) 0,50 (0,22; 1,13); $p=0,0944$. Bij het ontbreken van een histologische diagnose na pre-operatieve biopsie werd soms de biopsie herhaald; na één of meer pogingen van pre-operatieve biopsie kon bij 98,6% van de patiënten een histologische diagnose worden gesteld; de OR (95% CI) werd daardoor 0,08 (0,02; 0,29), $p=0,0001$, in het voordeel van de pre-operatieve biopsie. Als er meer patiënten waren met een pre-operatieve biopsie die geen thermo-ablatie ondergingen omdat de diagnose benigne was, zou dit effect nog groter zijn.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht start op het niveau Laag, omdat het observationele studies betreft en wordt voor de

uitkomstmaat histologische diagnose met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, aangezien de inclusie mogelijk verschilde tussen de pre- en peroperatief gebiopteerde groepen, en er geen rekening werd gehouden met mogelijke confounding; daarnaast werd er bij een peroperatief biopt slechts 1 biopt genomen en, bij preoperatieve biopten werden 2 biopten genomen. Dit geeft een vertekend beeld van de diagnostische opbrengst).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag :

Wat zijn de voor- en nadelen van een pre-operatief biopt versus per-operatief biopt bij de ablatieve behandeling van patiënten met niertumoren $\leq 4\text{cm}$?

P: patiënten met niercelcarcinoom (clear cell carcinoma, chromophobe, oncocytoma, papillary);

I: biopteren voorafgaand aan ablatieve behandeling van niercelcarcinoom;

C: biopteren tijdens ablatieve behandeling;

O: algehele overleving, tijd tot recidief, ziektevrije overleving, positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, specificity, accuracy, non-conclusive biopsy, incorrect biopsy.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte algehele overleving, tijd tot recidief en ziektevrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, specificity, accuracy, non-conclusive biopsy en incorrect biopsy voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is in november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar mogelijke systematische reviews, RCT's en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 486 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van het volgende selectiecriteria: er werd een vergelijking gemaakt tussen pre- en peroperatieve biopsie bij mensen met een niertumor. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 25 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 24 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Wells, S. A., Wong, V. K., Wittmann, T. A., Lubner, M. G., Best, S. L., Ziemlewicz, T. J., ... & Abel, E. J. (2017). Renal mass biopsy and thermal ablation: should biopsy be performed before or during the ablation procedure? *Abdominal Radiology*, 42(6), 1773-1780.
- 2 - Widdershoven, C.V., Aarts, B.M., Zondervan, P.J. et al. Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. *Abdom Radiol* (2020).

Niercelcarcinoom - Vriescoupe

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van vriescoupes bij (verdenking op) niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

Om de pathologische evaluatie en waarde van de operatieve ingreep bij niercelcarcinoom te bevorderen, wordt aanbevolen de (gecompliceerde) resectiepreparaten voor pathologisch onderzoek systematisch te markeren en te benoemen.

Vriescoupe bij differentiaal diagnose

Intra-operatieve vriescoupe diagnostiek van niertumoren is zelden geïndiceerd maar vindt bij voorkeur plaats op (nagenoeg) de hele tumor.

Overwegingen

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

Het pathologisch onderzoek is gebaat bij preparaten die door de chirurg gemarkeerd worden ten aanzien van anatomische verhoudingen en, indien van toepassing, het verwachte meest risicovolle gebied in het resectievlak. Dit verbetert de kwaliteit van het rapport van de patholoog. Volledige klinische informatie direct bij het aanbieden van het weefsel is kwaliteitsbevorderend.

Weefselvorming door de verpakking van laparoscopisch verwijderde weefsels compliceert pathologisch onderzoek extra.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

Vriescoupe-onderzoek van sneevlakken lijkt een bruikbare methode voor intra-operatieve radicaliteitsbepaling bij partiële nefrectomie.

Niveau 3 : C Krishnan 2003 (2)

Vriescoupe-onderzoek van sneevlakken geeft geen extra informatie wanneer macroscopisch normaal parenchyme om de tumor zichtbaar is.

Niveau 3 : C Kubinski 2004 (5)

Vriescoupe bij differentiaal diagnose

Vriescoupe onderzoek van een pre-operatief moeilijk te duiden solide nierlaesie lijkt een toegevoegde waarde te hebben, doch een naaldbiopt is hiervoor onbetrouwbaar.

Niveau 3 : C Dechet 1999 (11), Krishnan 2003 (2)

Samenvatting literatuur

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

Intra-operatief vriescoupe-onderzoek kan een driedig doel dienen:

- diagnostiek van de aard van de laesie (zie vriescoupe bij differentiaal diagnose)
- sneevlak onderzoek t.a.v radicaliteit van de partiële excisie
- stadiëring

Er is in de literatuur geen consensus aangetroffen over de marge in millimeters om van oncologische radicaliteit te kunnen spreken bij nefronsparende chirurgie. (1) Vriescoupes worden gebruikt voor het intra-operatief beoordelen van het sneevlak. (2) Er worden geen cijfers gevonden over onderzoek over foutpositieve of foutnegatieve sneevlakpercentages, behoudens één casus in 48 laparoscopische partiële resecties. (3) Wel worden enkele histologische pitfalls besproken. (4) Indien macroscopisch een laag normaal ogend parenchym om de tumor zichtbaar is, heeft het verrichten van vriescoupe-onderzoek geen toegevoegde waarde. (5)

Multicentriciteit is afhankelijk van de (pre-operatieve) verwachte/uiteindelijke morfologische subtypering, patiënt-eigenschappen (o.a. von Hippel-Lindau, leeftijd) en tumorgrootte/stadium. (6) (7) (8) Multifocaliteit wordt tot 20% van de gevallen genoemd, maar speelt na klinische screening nog in slechts 6% van de gevallen als onverwachte bevinding een rol. (8)

Vriescoupe bij differentiaal diagnose

Intra-operatieve consultatie naar de aard van een tumoreuze nierlaesie met hoge verdenking op niercelcarcinoom is slechts zelden wenselijk.

In geval van solide laesies in ongebruikelijke klinische of radiologische context is classificatie binnen de groep van maligniteiten niet goed mogelijk, veelal door het vóórkomen van ongewone typen tumoren. (2) In sommige gevallen van is het onderscheid tussen de diagnose oncocytoma danwel niercelcarcinoom niet goed te maken. (2) Indien er gebruik gemaakt wordt van vriescoupes van naaldbiopten komen onzekere en onjuiste beoordelingen tussen benigne en maligne in belangrijke mate voor (30/103). (9) Complexe cisteuze tumoren (circa 10% van de tumoren) verdienen aparte vermelding, gezien de aanzienlijke problemen om te differentiëren tussen cisteus niercelcarcinoom of benigne cisteuze laesie, waarbij geen klassiferende dan wel incorrecte vriescoupe uitslagen genoemd worden respectievelijk in negen van de vijftien en in drie van de acht gevallen. (2) (10)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Harmon WJ, Kavoussi LR, Bishoff JT. Laparoscopic nephron-sparing surgery for solid renal masses using the ultrasonic shears. Urology 2000 Nov; 56.5:754-9

2 - Krishnan B, Lechago J, Ayala G, Truong L. Intraoperative consultation for renal lesions. Implications and diagnostic pitfalls in 324 cases. Am.J.Clin.Pathol. 2003 Oct;120(4):528-35.

- 3 - Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, Varkarakis I, Link RE, Inagaki T, Jarrett TW, Kavoussi LR Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. J Urol. 2004 173: 871-3
- 4 - McHale T, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Genega EM. Potential pitfalls in the frozen section evaluation of parenchymal margins in nephron-sparing surgery. Am.J.Clin.Pathol. 2002 Dec;118(6): 903-10
- 5 - Kubinsky DJ, Clark PE, Assimos DG, Hall MC. Utility of frozen section analysis margins during partial nephrectomy. Urology 2004; 64:31-4.
- 6 - Honma I, Takagi Y, Shigyo M, Sunaoshi K, Wakabayashi J, Harada O, Miyao N. Lymphangioma of the kidney. Int.J.Urol.2002 Mar; 9(3):178-82
- 7 - Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, Steenbach F, Stockle M, Klein EA, Filipas D, Levin HS, Storkel HS, Storkel S, Schweden F, Obuchowski NA, Hale J. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. J.Urol. 1996;155(4): 1191-5.
- 8 - Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Andrews PE, Zincke H. Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy. J.Urol. 1995 Mar, 153.3 Pt 2: 904-6.
- 9 - Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, Blute ML. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. J.Urol. 2003 Jan;169(1):71-4
- 10 - Bielsa O, Lloreta J, Gelabert-Mas A. Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment. Br.J.Urol. 1998 82(1), 16-20.
- 11 - Dechet CB, Sebo T, Farrow G, Blute ML, Engen DE, Zincke H. Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults. J.Urol. 1999 Oct;162(4):1282-84.

Pathologisch classificatiesysteem niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Welk pathologisch classificatie systeem kan het beste worden gebruikt voor het diagnosticeren van niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Gebruik de WHO, 4e editie (2016) voor de classificatie van nierceltumoren.

Gebruik de ISUP gradering voor de gradering van heldercellig en papillair renaalcelcarcinoom. Gradering van andere renaalcelcarcinomen is niet zinvol.

Indien sarcomatoïde groei aanwezig is, vermeld dit apart.

Vermeld het percentage tumor necrose in een pathologie rapport.

Stadieer niercelcarcinomen volgens de laatste TNM classificatie (UICC, 8e editie).

Vermeld de status van de snijvlakken expliciet in het pathologie rapport.

Gebruik de Palga protocol module voor de verslaglegging van nierceltumoren.

Overwegingen

Nieuwe entiteiten

Ten opzichte van de vorige WHO editie zijn de volgende nieuwe entiteiten opgenomen in WHO, 4^e editie (2016):

- hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma,
- succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma,
- tubulocystic carcinoma,
- acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma,
- clear cell papillary renal cell carcinoma (Moch, 2016).

De klinische, pathologische en moleculaire karakteristieken van deze nieuwe entiteiten zijn eerder in diverse studies beschreven. (Chen, 2014; Gill, 2014; Gobbo, 2008; Tajima, 2018; Yickoo, 2006; Tran, 2016; Trpkov, 2016; Williamson, 2015; Williamson, 2012; Yang, 2008). Het herkennen van deze nieuwe entiteiten is onder meer relevant omdat sommige familiair kunnen voorkomen (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma en succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma), of omdat de nieuwe entiteiten met een indolent (clear cell papillary renal cell carcinoma) of juist agressief (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma) gedrag gepaard kunnen gaan.

Het laatste decennium is tevens een aantal nieuwe entiteiten gerapporteerd welke nog niet in de laatste 4^e

WHO editie (2016) zijn geïncorporeerd, zoals thyroid-like renal cell carcinoma, ALK1-translocation carcinoma, hybrid oncocytic/ chromophobe tumor, eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma en TCEB1-mutation renal cell carcinoma (Amin, 2009; Cajaiba, 2016; Favazza, 2017; Hakimi, 2018; Jung, 2006; Petersson, 2010; Smith, 2014; Waldert, 2017; Trpkov, 2016; Trpkov, 2017). Deze diagnoses zullen wellicht in de toekomstige WHO, 5^e editie worden opgenomen.

Gemodificeerde entiteiten

Papillaire adenomen werden in de vorige WHO gedefinieerd als niet-omkapselde tumoren met papillaire of tubulaire morfologie, lage ISUP graad en een afmeting van maximaal 5 mm. In de huidige WHO wordt de grens voor de diagnose van papillair adenoom verruimd naar 15 mm. Omdat het multilocular cystic renal cell carcinoma (WHO 3^e editie) een indolent beloop heeft als de diagnostische criteria strikt worden gehanteerd, wordt deze entiteit voortaan aangeduid als multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential (Moch, 2016; Sringley, 2013). Vanzelfsprekend dient het onderscheid met een heldercellig niercelcarcinoom met cyste-vorming te worden gemaakt.

Gradering en andere prognostische parameters

Hoewel de Fuhrman gradering jarenlang de standaard is geweest voor niercelcarcinoom, wordt in de WHO, 4^e editie (2016) de ISUP gradering gebruikt. In de ISUP gradering wordt de graad gebaseerd op de prominentie van de nucleolus en niet de kerngrootte zoals bij Fuhrman. Tevens worden tumor reuscellen, sarcomatoïde en rhabdoïde groei als ISUP graad 4 geduid, terwijl deze niet waren opgenomen in de Fuhrman gradering. Gradering hoeft alleen toegepast te worden bij heldercellig en papillair niercelcarcinoom, en heeft geen toegevoegde waarde bij andere nierceltumoren (Delahunt, 2013). Omdat de aanwezigheid van sarcomatoïde groei voor de andere tumor entiteiten wel een prognostisch belang heeft, en van belang kan zijn voor de deelname aan adjuvante studies dient de aanwezigheid van sarcomatoïde groei bij alle niertumoren te worden gerapporteerd, indien het wordt waargenomen. Bij papillair niercelcarcinoom dient tevens het type (1 of 2) vermeld te worden. (Delahunt, 2013). Tenslotte is het percentage necrose een onafhankelijke prognostische parameter bij niercelcarcinomen (Dagher, 2018; Khor, 2016).

Palga protocol module

Palga heeft een protocol module opgesteld voor gestandaardiseerde verslaglegging (synoptic reporting) van nierceltumoren. In deze module zijn alle relevante aspecten ten aanzien van subtypering, gradering en stadiëring opgenomen. Er volgt een regelmatige update van de module zodat deze overeenkomt met de laatste internationale richtlijnen.

Onderbouwing

Achtergrond

In 2013 heeft de International Society of Urological Pathology (ISUP) een update uitgevoerd van de WHO classificatie van nierceltumoren (Sringley, 2013). In deze "Vancouver classificatie" a) is een aantal nieuwe tumor entiteiten gedefinieerd, b) zijn er nuances aangebracht in de classificatie van bestaande entiteiten, c) zijn enkele recent beschreven tumoren als mogelijke nieuwe entiteit voorgesteld en d) is de gradering voor

nierceltumoren gemodificeerd. De Vancouver classificatie is de basis geweest voor de nieuwe WHO classificatie van nierceltumoren in 2016 (Moch, 2016). In de huidige richtlijn worden de nieuwe classificatie en de wijzigingen ten opzichte van de eerdere richtlijn uiteengezet.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat de uitgangsvraag zich niet liet omvatten door een zoekvraag en PICO.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):393-400.
- 2 - Cajaiba MM, Jennings LJ, Rohan SM, Perez-Atayde AR, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, et al. ALK-rearranged renal cell carcinomas in children. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016;55(5):442-51.
- 3 - Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(5):627-37.
- 4 - Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Coughlin G, Dungalison N, et al. Assessment of tumour associated necrosis provides prognostic information additional to WHO/ISUP grading for clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2018.
- 5 - Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1490-504.
- 6 - Favazza L, Chitale DA, Barod R, Rogers CG, Kalyana-Sundaram S, Palanisamy N, et al. Renal cell tumors with clear cell histology and intact VHL and chromosome 3p: a histological review of tumors from the Cancer Genome Atlas database. *Mod Pathol.* 2017;30(11):1603-12.
- 7 - Gill AJ, Hes O, Papathomas T, Sedivcova M, Tan PH, Agaimy A, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(12):1588-602.
- 8 - Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8):1239-45.
- 9 - Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, Sarungbam J, Sfakianos JP, Sato Y, et al. TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol.* 2015;28(6):845-53.
- 10 - Jung SJ, Chung JI, Park SH, Ayala AG, Ro JY. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(3):411-5.
- 11 - Khor LY, Dhakal HP, Jia X, Reynolds JP, McKenney JK, Rini BI, et al. Tumor Necrosis Adds Prognostically Significant Information to Grade in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Study of 842 Consecutive Cases From a Single Institution. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(9):1224-31.
- 12 - Moch H, Humprey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, 4e edition, Lyon, 2016:11-76.
- 13 - Smith NE, Deyrup AT, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, Bridge JA, Illei PB, et al. VCL-ALK renal cell carcinoma in children

with sickle-cell trait: the eighth sickle-cell nephropathy? *Am J Surg Pathol.* 2014;38(6):858-63.

14 - Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1469-89.

15 - Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, et al. Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch.* 2010;456(4):355-65

16 - Tajima S, Waki M, Doi W, Hayashi K, Takenaka S, Fukaya Y, et al. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma with a focal sarcomatoid component: Report of a case showing more pronounced polysomy of chromosomes 3 and 16 in the sarcomatoid component. *Pathol Int.* 2015;65(2):89-94.

17 - Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):141-53.

18 - Tran T, Jones CL, Williamson SR, Eble JN, Grignon DJ, Zhang S, et al. Tubulocystic renal cell carcinoma is an entity that is immunohistochemically and genetically distinct from papillary renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2016;68(6):850-7.

19 - Trpkov K, Abou-Ouf H, Hes O, Lopez JI, Nesi G, Comperat E, et al. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma (ESC RCC): Further Morphologic and Molecular Characterization of ESC RCC as a Distinct Entity. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(10):1299-308.

20 - Trpkov K, Hes O, Bonert M, Lopez JI, Bonsib SM, Nesi G, et al. Eosinophilic, Solid, and Cystic Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Study of 16 Unique, Sporadic Neoplasms Occurring in Women. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(1):60-71.

21 - Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(7):865-75.

22 - Waldert M, Klatte T, Haitel A, Ozsoy M, Schmidbauer J, Marberger M, et al. Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol.* 2010;57(4):661-5.

23 - Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28(1):80-94.

24 - Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol.* 2013;26(5):697-708.

25 - Yang XJ, Zhou M, Hes O, Shen S, Li R, Lopez J, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):177-87.

Niercelcarcinoom - Gradiëring

Uitgangsvraag

Hoe dient de gradiëring van het niercelcarcinoom plaats te vinden bij pathologisch onderzoek?

Aanbeveling

De gradering bij niercelcarcinoom dient te worden aangegeven volgens Fuhrman.

Overwegingen

Er is weinig vergelijkend onderzoek gedaan, hoewel er verschillende nucleaire graderingsystemen zijn beschreven. Al Aynati vindt in zijn studie (N=99) gebaseerd op het Fuhrman systeem een grotere inter- en intra-observer agreement bij een twee-schalig systeem (G1-G2 versus G3-G4) dan bij een 4-schalig systeem. (18) Lanigan (N=84) vergeleek verschillende graderingsystemen en vond de hoogste interobserver agreement in het drie-schalig systeem van Syrjanen en Helt. (19)

Uit vergelijkende gezichtspunten met het oog op verschillende behandelstrategieën is het belangrijk om één systeem te hanteren. Het Fuhrman systeem is goed omschreven, wordt in de meeste grotere studies gebruikt waaruit de bovenvermelde resultaten voorkomen en is overgenomen door de WHO. Zie tabel Fuhrman Graderings Systeem. Nucleaire gradering moet gebaseerd worden op het gebied met de hoogste graad, maar de minimum afmetingen van dit gebied worden niet gedefinieerd. De Mayo Clinic Group stelt voor om daarvoor een afmeting van tenminste 1 high power field (HPF) x400, diameter veld te nemen. (13)

Tabel Fuhrman Graderings Systeem.

Graad	Frequentie (%)	Definitie
Graad 1	10-15	Ronde, uniforme kernen, diameter \pm 10 μ m, met kleine of afwezige nucleoli
Graad 2	35-55	Gering irregulaire contouren van de kern, diameter \pm 15 μ m, nucleoli zichtbaar bij 400x.
Graad 3	25-35	Matig tot sterk irregulaire kerncontouren, diameter \pm 20 μ m, met grote nucleoli zichtbaar bij 100x.
Graad 4	5-15	Als graad 3, maar ook multilobulaire of bizarre polymorfe kernen met irregulair chromatine

Fuhrman 1982 (20)

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er is een onafhankelijk verband aangetoond tussen nucleaire gradering (volgens Fuhrman) en prognose van het niercelcarcinoom.

Niveau 1 : A2 Koutani 1996 (4), Usubutum 1998 (5), Dupre 1998 (6), Moch 2000 (7), Oh 2000 (8), Ficarra 2001

(9) (10) en 2002 (10), Frank 2002 (11), Lau 2002 (12), Lohse 2002 (13), Cheville 2003 (14), Krejci 2003 (15), Leibovich 2003 (16), Patard 2003 (17)

Samenvatting literatuur

Hoewel aanvankelijk geen onafhankelijke prognostische relatie wordt gemeld voor nucleaire gradering, (1) (2) (3) blijkt uit studies met een veelal grotere studiegroep wel een duidelijk verband, waarbij ook met multivariaat analyse nucleaire gradering overeind blijft als onafhankelijke prognostische factor. (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) Ficarra geeft in zijn studie (N=333) een differentiële 5-jaarsoverleving voor de Fuhrman gradering G1, G2, G3 en G4 van respectievelijk 94%, 86%, 59% en 31%. (10)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Eskelinen M, Lipponen P, Aitto-Oja L, Hall O, Syrjanen K. The value of histoquantitative measurements in prognostic assessment of renal adenocarcinoma. Int.J.Cancer 1993 Oct 21;55(4),547-54.
- 2 - Marroncle M, Irani J, Dore B, Levillain P, Goujon JM, Aubert J. Prognostic value of histological grade and nuclear grade in renal adenocarcinoma. J.Urol. 1994 May;151(5):1174-6.
- 3 - Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC, Aeppli D, Resnick JM, Fraley EE, et al. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. J.Natl.Cancer Inst. 1994 Oct(5);86(19),1470-5
- 4 - Koutani A, Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Rampal M, Coulange C. Les facteurs pronostiques de l'adenocarcinome renal: Etude d'une serie de 233 patients. [Prognostic factors of renal adenocarcinoma: study of a series of 233 patients]. Prog.Urol. 1996 Dec;6(6):884-90
- 5 - Usubutun A, Uygur MC, Ayhan A, Toklu C, Sahin A, Ozen H, Ruacan S. Comparison of grading systems for estimating the prognosis of renal cell carcinoma. Int.Urol.Nephrol. 1998 Jul;30(4),391-7
- 6 - Dupre F, Guyetant S, Chautard D, Burtin P, Saint-Andre JP. Valeur pronostique du grade de Fuhrman dans le carcinome a cellules renales. [Prognostic value of Furhman's grade in renal cell carcinoma. A study of 170 cases]. Ann.Pathol. 1998 Apr;18(2),88-97
- 7 - Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. Cancer 2000 Aug 1;89(3):604-14.
- 8 - Oh WK, Manola J, Renshaw AA, Brodtkin D, Loughlin KR, Richie JP, Shapiro CL, Kantoff PW. Smoking and alcohol use may be risk factors for poorer outcome in patients with clear cell renal carcinoma. Urology 2000 Jan;55(1):31-5
- 9 - Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'amico A, Pilloni S, Rubilotta E, et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. Urol.Int. 2001;67(2),130-4 .
- 10 - Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. Eur.Urol. 2002 Feb;41(2),190-8.
- 11 - Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J.Urol. 2002 Dec;168(6),2395-400 .
- 12 - Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. Urology 2002 59[4], 532-537.

- 13 - Lohse CM, Blute ML, Zincke H, Weaver AL, Cheville JC. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. *Am.J.Clin.Pathol.* 2002 Dec;118(6):877-86
- 14 - Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 2003; 27(5), 612-624
- 15 - Krejci KG, Blute ML, Cheville JC, Sebo TJ, Lohse CM, Zincke H. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. *Urology* 2003 Oct;62(4): 641-6.
- 16 - Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Dec 15;98(12):2566-75.
- 17 - Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug; 44(2):226-32.
- 18 - Al-Aynati M, Chen v, Salama S, Shuhaibar H, treleaven d, Vincic I. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Arch. pathol lab Med.* 2003 May;127(5):593-6
- 19 - Lanigan D, Conroy R, Barry-Wlash C, Loftus B, Royston D, Leader M. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. *Histopathology.* 1994 May;24(5)473-6
- 20 - Fuhrman SA, Lasky LC, Lim,as C. Prognostic significance of mophologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-663

Niercelcarcinoom - Stadiëring

Uitgangsvraag

Hoe dient de stadiëring plaats te vinden van het niercelcarcinoom bij pathologisch onderzoek?

Aanbeveling

Bij de stadiëring van het niercelcarcinoom moet de TNM 2010 of een recentere versie worden toegepast.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

TNM stadiëring heeft consequenties voor de prognose van het niercelcarcinoom en kan derhalve van invloed zijn op de behandeling.

Niveau 1 : A2 Moch 2000 (1), Gettman 2001 (2), Amin 2002 (3), Frank 2002 (15), Ficarra 2002 (5), Lau 2002 (6), Cheville 2003 (7), Leibovich 2003 (8), Krejci 2003 (9), Pantuck 2003 (10), Patard 2003 (11), Bonsib 2004 (14)

Samenvatting literatuur

Bewijs voor directe en onafhankelijke relatie tussen stadium en ziekte-overleving blijkt uit vele recente grote studies (N>250), die zijn uitgegaan van de TNM stadiëring van 1997. (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) Ficarra vond in zijn studiegroep (N=625) 5-jaarsoverlevingspercentages voor pT1 van 91,4 %, voor pT2 van 84,8 %, voor pT3a van 57,4 %, voor pT3b-c van 47,2 % en voor pT4 van 29,6 % (p<0.0001). (5) Een onafhankelijke relatie tussen ziekte-vrije overleving en tumorgrootte wordt aangetoond door Lau (N=840), (6) waarbij scheiding werd gemaakt tussen tumoren kleiner en groter dan 5 cm (p<0.001) en door Leibovich (N=1671; p<0.001). (8)

In 2002 is een nieuwe TNM stadiëring tot stand gekomen, die verder onderscheid in tumorgrootte maakt in stadium pT1 (< of > dan 4 cm). In 2010 is de 7e editie van de TNM classificatie tot stand gekomen, die ook een onderscheid op tumorgrootte maakt in pT2 (< of > 10 cm). Zie hoofdstuk TNM classificatie.

Wunderlich vond een correlatie tussen tumordiameter en graad en tussen tumordiameter en het optreden van lymfogene en hematogene metastasen. (12) Statistische significantie werd niet gevonden bij een grens van tumordiameter van 7 cm, maar wel bij 3,5 cm (p< 0,001). Hsu vond deze grens bij 5 cm (p<0,001). (13) Belangrijke toevoeging bij de 2002 TNM stadiëring is de benoeming van invasie van het peripelvaire of renale sinus vetweefsel, dat gelijk wordt gesteld met kapselpenetratie (pT3a). In een prospectieve studie constateert Bonsib dat renale sinus invasie vaker voorkomt dan en voorafgaat aan perirenale kapselpenetratie, leidend tot een opstadiëring van 28% van de pT1/pT2 TNM 1997 tumoren naar pT3a TNM 2002 tumoren. (14)

Frequentie van renale sinus invasie was gerelateerd aan tumortype (8,7 % van papillaire en chromofobe niercelcarcinoom versus 60% van clearcell niercelcarcinoom), Fuhrman graad (17% G1/G2 versus 71% G3/G4) en tumordiameter waarbij een significante toename van renale sinus invasie wordt gezien vanaf 4-5 cm

tumordiameter (16% < 4 cm versus 38 – 82% vanaf 4 cm - > 7cm).

In 2010 is een nieuwe TNM stadiëring tot stand gekomen die verder onderscheid in tumorgrootte maakt in stadium T2 (T2a en T2b). Zie hoofdstuk TNM classificatie.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. Cancer 2000 Aug 1;89(3):604-14.
- 2 - Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. Cancer 2001 15;91(2):354-61
- 3 - Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de Peralta-Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am.J.Surg.Pathol. 2002; 26(3), 281-291
- 4 - Frank W, Guinan P, Stuhldreher D, Saffrin R, Ray P, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: the size variable. J Surg Oncol 1993 Nov;54(3):163-6.
- 5 - Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. Eur.Urol. 2002 Feb;41(2),190-8.
- 6 - Lau WK, Chevillie JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. Urology 2002 59(4), 532-537.
- 7 - Chevillie JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. Am.J.Surg.Pathol. 2003; 27(5), 612-624
- 8 - Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003 Dec 15;98(12):2566-75.
- 9 - Krejci KG, Blute ML, Chevillie JC, Sebo TJ, Lohse CM, Zincke H. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. Urology 2003 Oct;62(4): 641-6.
- 10 - Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol 2003 Jun;169(6):2076-83.
- 11 - Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003 Aug; 44(2):226-32.
- 12 - Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, Zermann DH, Janitzky V, Kosmehl H, Schubert J. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. Eur Urol 1999; 35(4):272-6
- 13 - Hsu RM, Chan DY, Siegelman SS. Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade, and histologic subtype. AJR Am J Roentgenol. 2004 Mar;182(3):551-7
- 14 - Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. Am J Surg Pathol. 2004 Dec;28(12):1594-600
- 15 - Frank I, Blute ML, Chevillie JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J.Urol. 2002 Dec;168(6),2395-400 .

Niercelcarcinoom - Prognostische factoren

Uitgangsvraag

Wat zijn prognostische factoren bij pathologisch onderzoek van het niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Rapportage van het percentage necrose en microvaatinvasie bij het niercelcarcinoom is vooralsnog optioneel.

Overwegingen

De artikelen van Frank (3), Leibovich (13), Blute (5) en Cheville (7) betreffen dezelfde onderzoeksgroep en waarschijnlijk ook dezelfde patiëntenpopulatie. Cheville vindt geen relatie met de uitgebreidheid van de tumornecrose. (7) In de overige artikelen wordt alleen gesproken over tumornecrose en niet over het percentage daarvan. Het gaat hierbij om tumor coagulatie necrose en niet om degeneratieve veranderingen zoals bloedingen, fibrose of hyalinisatie. Het opgegeven percentage tumoren met necrose varieert in de artikelen van 26-90%. In alle gevallen gaat het om retrospectieve studies, waarbij in ogenschouw moet worden genomen dat bij het uitnemen van weefsel voor histologisch onderzoek de necrotische delen meestal worden vermeden. Nadere uitwerking van deze prognostische marker en consolidatie van de onderzoeksresultaten door andere onderzoeksgroepen lijkt dus nog wel gewenst.

Ditzelfde geldt ook voor microvaatinvasie. Het percentage MVI kan gemakkelijk onderschat zijn door sampling error. Bij het clearcell niercelcarcinoom is bloedvatinvasee toch ook lastig te bepalen, omdat, inherent aan een hoge VEGF expressie, de tumor veel sinusoidale vaten heeft waar tumor in uitpuilt. Zolang deze prognostische factoren niet verder geconsolideerd zijn en er geen behandelstratificatie op basis hiervan plaats vindt, is rapportage misschien wel aan te bevelen, maar (nog) niet noodzakelijk.

Zie ook Rapportage Pathologie Macroscopie (zie {bijlage 11})

Zie ook Conclusie PA rapport (zie {bijlage 12})

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Tot nu toe is het percentage necrose de enige histopathologische prognostische factor voor het niercelcarcinoom, uitgezonderd het papillaire subtype, dat in alle studies een prognostische factor is, onafhankelijk van stadiëring en gradering.

Niveau 1 : A2 Moch 2000 (1), Amin 2002 (2), Frank 2002 (3), Leibovich 2003 (13), Blute 2004 (5), Cheville 2003 (6) en 2004 (7)

Microvaatinvasie heeft vooral bij de lage stadia (pT1 en pT2) een onafhankelijke prognostische waarde voor het niercelcarcinoom.

Niveau 1 : A2 Van Poppel 1997 (9), Amin 2002 (2), Ishimura 2004 (12), B; Goncalves 2004 (11), C; Mrstik 1992 (10)

Samenvatting literatuur

Er zijn vele factoren die geassocieerd lijken te zijn met ziektevrje overleving, maar deze blijken meestal niet

consistent onafhankelijk te zijn van gradering en stadiëring. Er is één uitzondering, en wel het percentage necrose, dat in meerdere grote studies ($N > 400$) als onafhankelijke prognostische ongunstige factor wordt gevonden. (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) Necrose is echter geen prognostische factor bij het papillaire niercelcarcinoom. Tumoren die in de categorie vallen van 'almost completely necrotic' of 'few tumor cells left' zouden daarentegen juist een betere prognose hebben. (8)

Microvaatinvasie (MVI) wordt ook als prognostisch ongunstige factor gevonden (9) (10) (11), maar niet altijd onafhankelijk van stadium of graad. (2) (12) Ishimura en Goncalves vinden MVI als onafhankelijke prognostische factor bij patiënten met een pT1 of pT2 ziekte. (12) (11) Microvaatinvasie komt voor in ongeveer 25-45% van de onderzochte patiënten. In alle studies blijkt er een duidelijke associatie te zijn met TNM stadium, tumor diameter en nucleaire graad.

Van Poppel heeft 180 patiënten onderzocht met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT1-4. (9) Progressie komt voor in 39,2% van de patiënten met MVI versus 6,2% zonder MVI ($p < 0.00001$). Bij multivariaat analyse bleek MVI een onafhankelijke prognostische factor te zijn ($p < 0.00001$). Goncalves onderzocht 95 patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT1-3. (11) Progressie werd gevonden bij 50% van de patiënten met MVI versus 6% zonder MVI ($p < 0.001$). Hierbij werd ook een duidelijke associatie met sarcomatoïde component gevonden, maar niet met histologisch subtype. Bij multivariaat analyse blijkt MVI ook een onafhankelijke prognostische factor te zijn.

Ishimura vindt bij 157 patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT1-4, een progressie van 45,8% bij MVI en 10,1% zonder MVI. (12) Bij multivariaat analyse blijkt MVI geen onafhankelijke prognostische factor te zijn in de hele studiepopulatie, maar wel bij de patiënten met pT1-2 stadium.

Amin heeft de grootste groep onderzocht, 405 patiënten, echter zowel met gelokaliseerd als niet-gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT1-4. MVI blijkt wel een prognostische factor bij univariaat-analyse ($p < 0.001$), maar bij multivariaatanalyse blijkt deze niet onafhankelijk te zijn ($p = 0.39$). Amin heeft zijn onderzoek vooral gericht op histologisch subtype. Het percentage MVI wordt hierbij niet genoemd, noch een uitsplitsing van progressie bij patiënten met en zonder MVI.

Mrstik heeft een relatief kleine populatie van 58 patiënten onderzocht met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT2-4. (10) Tumorprogressie over 5 jaar vond plaats bij 75% van de patiënten met MVI versus 10% van de patiënten zonder MVI ($p < 0.0001$). Bij stratificatie blijft MVI significant ($p = 0.01$).

In 2010 is een nieuwe TNM stadiering tot stand gekomen waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen stage grouping en prognostic grouping. Bij prognostic grouping worden prognostische factoren toegevoegd aan de T, N en M categorieën.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid: 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. Cancer 2000 Aug 1;89(3):604-14.
- 2 - Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de Peralta-Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am.J.Surg.Pathol. 2002; 26(3), 281-291
- 3 - Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J.Urol. 2002 Dec;168(6),2395-400 .
- 4 - Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol. 2004 Mar;171(3):1066-70.
- 5 - Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. J. Urol 2004, 172(2): 465-469
- 6 - Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. Am.J.Surg.Pathol. 2003; 27(5), 612-624
- 7 - Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML, Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. Am J Surg Pathol. 2004 Apr;28(4):435-41
- 8 - Brinker DA, Amin MB, Peralta-Venturina M, Reuter V, Chan DY, Epstein JI. Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers. Am.J.Surg.Pathol. 2000 24(7), 988-995
- 9 - Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. J Urol 1997 Jul;158(1):45-9
- 10 - Mrstik C, Salamon J, Weber R, Stogermayer F, Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. J Urol. 1992 Aug;148(2 Pt 1):271-4
- 11 - Goncalves PD, Srougi M, Dall'lio MF, Leite KR, Ortiz V, Herig F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. J Urol. 2004 Aug;172(2):470-4
- 12 - Ishimura T, Sakai I, Hara I, Etot H, Miyake H. Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. Int J Urol. 2004 May;11(5):264-8
- 13 - Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003 Dec 15;98(12):2566-75.

Protocollaire verslaglegging PALGA

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiopt-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- & Pleurabiopt</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammacarcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatcarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildkliercarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700).
Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Publicatiedatum : 05-08-2016

Beoordeeld op geldigheid : 01-10-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Voorlichting en communicatie na stellen diagnose bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en communicatie aan de patiënt met niercelcarcinoom eruit te zien na het stellen van de diagnose en het voeren van het slecht-nieuws gesprek?

Aanbeveling

Geef de patiënt informatie over de voor- en nadelen van de behandelopties en de kans op succes van de behandeling en de risico's op bijwerkingen.

Betrek de patiënt bij de keuze voor de behandeling.

Bespreek met de patiënt wie binnen het ziekenhuis het aanspreekpunt is.

Breng de patiënt op de hoogte van het bestaan van de patiëntenvereniging: Vereniging Leven met blaas-of nierkanker.

Overwegingen

Patiënten in alle stadia van niercelcarcinoom horen geïnformeerd te zijn over de verschillende behandelopties. Bij de informatie zouden de voordelen en nadelen van elke mogelijk behandeling uitgelegd moeten worden. De zorgverlener zou bij de patiënt moeten controleren of de informatie goed begrepen is zodat deze een goede overwegende keuze van behandeling kan maken. De folder van de Federatie Medisch Specialisten en Patiëntenfederatie Nederland (<https://3goedevragen.nl/>) kan de patiënt daarin helpen.

Het is van belang ruimte te geven aan de slechtnieuwsbeleving van de patiënt met kanker. Het slechtnieuwsgesprek en het gesprek over de specifieke behandel mogelijkheden zijn bij kanker moeilijk te combineren. Daarnaast dienen de eerste reacties en emoties op het slechtnieuws enigermate te zijn weggeëbd, voordat de patiënt kan openstaan voor nieuwe informatie. Het gebruik van empathie van de zorgverlener en ook checken wat mensen hebben onthouden (teach-back methode) helpen patiënten bij het onthouden van informatie.

De behandeling van niercelcarcinoom, gelokaliseerd of gemetastaseerd, is de laatste decennia vooruitgegaan met als gevolg de mogelijkheid voor een patiënt om een behandelkeuze te maken. Bij kleine niertumoren is het niet altijd noodzakelijk om te behandelen (actieve surveillance) (Volpe, 2016). Het percentage van actieve surveillance beleid is in de loop van de tijd van 2,4% in 1988 tot 18,2% in 2008 gestegen (Kim, 2018). RFA, MWA, Cryotherapie, partiële nefrectomie (laparoscopisch of open) en stereotactische radiotherapie komen het panel van keuzes nog verder uitbreiden bij kleine gelokaliseerde tumoren. Bij gemetastaseerd niercelcarcinoom komen meerdere tyrosine kinase remmers als eerste lijn in aanmerking. Echter kunnen de bijwerkingen van de TKI's verschillen van het ene of andere middel.

Deze vrij nieuwe situatie voor patiënten met niercelcarcinoom brengt een nieuw dilemma mee: moet de medisch specialist voor de patiënt beslissen welk therapeutisch beleid wordt gekozen of mag/wil de patiënt

een actieve rol in de beslissing? Een gezamenlijke besluitvorming van de medisch specialist en de patiënt lijkt wenselijk (Barry, 2012) hoewel sommige patiënten liever willen dat de medisch specialist voor hen een keuze van behandeling maakt (van Stam, 2018). De meerderheid van patiënten wil wel een actieve rol in de besluitvorming spelen (van Stam, 2018). De huisarts kan in dit beslissingsproces een ondersteunende rol spelen. Om een beslissing te kunnen maken, is het belangrijk dat de patiënt goed geïnformeerd wordt over de opties, de voordelen en nadelen van (Mansfield, 2016). Het is tevens van belang om te controleren of de informatie goed begrepen is door de patiënt (Elwyn, 2012).

De kwaliteit van de communicatie bij de diagnose zet de toon voor de toekomstige gesprekken. Belangrijke bron van misverstanden tijdens het slechtnieuwsgesprek is het gebruik van jargon en te veel informatie geven. Als in het slechtnieuwsgesprek, het vertrouwen van de patiënt wordt geschaad, dan blijft dit geschade vertrouwen vaak aanwezig gedurende de volgende fases in het ziekte-traject, zelfs wanneer men van hulpverlener verandert. Slecht nieuws geven blijft overweldigend, hoe goed de zorgverlener zich ook voorbereidt.

In een omvangrijk onderzoek meldden 20% van de artsen angst en sterke emoties in het geval men de patiënt moest vertellen dat diens conditie zou leiden tot de dood. Lee, 2002 stelt dat deze stress de vaardigheden van de arts om zich te richten op de behoeften van de patiënt, (negatief) zal beïnvloeden. Voor veel patiënten zijn prognose en levensvooruitzichten belangrijkere gespreksonderwerpen dan de diagnostische uitkomsten.

In volgorde van hoe belangrijk patiënten het gespreksonderwerp vinden:

- 80% kwalitatieve prognose (is de ziekte dodelijk).
- 50% kwantitatieve prognose (levensduurverwachting).
- 50% levensvooruitzichten (gevolgen voor het dagelijks leven).
- 18% behandeling.
- 14% diagnostische uitkomsten.

De betrokkenheid van de huisarts bij diagnose is van belang. De huisarts hoort tijdig en adequaat te worden geïnformeerd door de specialist. De huisarts speelt tijdens een actief behandeltraject een rol als vertrouwenspersoon en gesprekspartner voor patiënt en diens partner/gezin/mantelzorgers.

Schriftelijke informatie, zoals de brochure Nierkanker van KWF Kankerbestrijding en de folder van de Vereniging Leven met blaas-of nierkanker, een patiëntenvereniging voor mensen met deze aandoeningen, vult de mondelinge informatie aan. Voor psychosociale zorg kan ook verwezen worden via Verwijsgids kanker: <https://www.verwijsgidskanker.nl/>. De richtlijnen handreiking slecht nieuws gesprek van de IKNL kan de zorgverlener helpen bij het leiden van een slecht nieuws gesprek ([http://iknl.nl/docs/default-source/Palliatieve-zorg-in-de-ziekenhuizen/handreiking-slecht-nieuws-gesprek-\(iknl-2012\)-.pdf](http://iknl.nl/docs/default-source/Palliatieve-zorg-in-de-ziekenhuizen/handreiking-slecht-nieuws-gesprek-(iknl-2012)-.pdf)). Zorgverleners kunnen bij het deskundigheidbestand van het Nederlandse Vereniging Psychosociale oncologie (NVPO) erkende zorgprofessionals binnen de psychosociale oncologie vinden om patienten te kunnen verwijzen (<https://nvpo.nl/deskundigenbestand>).

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden moeten zijn voor psychosociale begeleiding (zie de module 'Voorlichting, Communicatie en Psychosociale zorg'). Uit de patiënten- en verpleegkundigenenquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. De patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie de richtlijn Detecteren psychosociale zorg).

Het geven van prognostische informatie vormt een dilemma voor de arts. Symptomen en cijfers zijn gebaseerd op een gemiddelde van een groep patiënten en zeggen 'niets' over het individu. Het zal voor patiënten duidelijk zijn dat een prognose niet voor het individu geldt, als niet alleen het gemiddelde maar ook de uitersten worden aangegeven. Een schets van de grafiek kan behulpzaam zijn en snel inzicht geven.

Besluitvorming

Het verdient aanbeveling om bij iedere patiënt met kanker tijdig de mogelijkheden tot participatie in de besluitvorming aan te bieden en de voorkeur voor de mate van participatie vast te stellen. Gezien de positieve effecten van participatie in besluitvorming op patiënttevredenheid en het omgaan met de ziekte is het belangrijk de patiënten hierin zoveel mogelijk te stimuleren en ondersteunen.

Uit een verrichte patiëntenenquête (zie de module 'Psychosociale zorg en voorlichting') is gebleken dat als patiënten met niercelcarcinoom zouden kunnen kiezen tussen een totale of partiële nefrectomie, 65% van de patiënten voorkeur heeft voor een totale nefrectomie. Het merendeel van de patiënten denkt dat de kans dan groter is dat de gehele tumor wordt verwijderd. Een klein deel van de patiënten denkt, ten onrechte, dat een totale nefrectomie de kans op recidief verkleint.

Het is voor de besluitvorming noodzakelijk dat de patiënt aard en doel van de behandeling, de keuzemogelijkheden met de voor- en nadelen kent en begrijpt. Er bestaan en ontstaan veel misverstanden, zowel over de aard als over het doel van de behandeling. Hiervan is de medisch specialist zich meestal niet bewust. Door de emoties kunnen de nieuwe informatie niet goed onthouden worden door de patiënt. Verminderde emotie is belangrijk zodat de informatie wordt verwerkt en onthouden. Een van de manieren om dit te bewerkstelligen is het gebruik van empathie (daardoor onthouden mensen meer informatie),). Controleer vervolgens wat mensen hebben onthouden (teach-back methode). Daarnaast dienen de eerste reacties en emoties op de diagnose enigermate te zijn weggeëbd, voordat de patiënt kan openstaan voor nieuwe informatie.

De voorkeur van de meeste patiënten gaat uit naar participatie in de besluitvorming. Dowsett, 2000 vond dat 36% van de patiënten de voorkeur gaf aan een gelijke rol in de besluitvorming voor arts en patiënt, dat 25% van de patiënten zelf wilde beslissen, rekening houdend met advies van de arts en dat 29% wilde dat de arts een beslissing nam, rekening houdend met de mening van de patiënt. Lee, 2002 stelde vast dat 67% van de patiënten een actieve rol wilde in de besluitvorming, variërend van alléén beslissen tot een gezamenlijk besluit.225 (Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. Am Soc Hematol 2002;464-83).

Een recent onderzoek bij prostaatcancer patiënten (van Stam 2018) laat tevens zien dat de meerderheid van patiënten (89%) een actieve rol in de besluitvorming wil en 11% wil liever dat de uroloog de keuze van behandeling maakt.

De schok om een levensbedreigende ziekte te hebben, kan voor sommige patiënten aanleiding zijn om meer op hun arts te vertrouwen bij het nemen van een besluit dan vooraf gedacht. Verder blijkt dat de behoefte aan informatie en de behoefte aan betrokkenheid bij de besluitvorming relatief onafhankelijke fenomenen te zijn. Van de patiënten die veel informatie wilden, wilde een deel geen grote betrokkenheid bij de besluitvorming.

Elke patiënt moet weten dat er altijd keuzemogelijkheden zijn en moet gestimuleerd worden om actief te participeren in de besluitvorming. Harris (1998) constateert dat patiënten die samen met de medisch-specialist een rol willen in de besluitvorming niet altijd weten hoe ze deze rol kunnen realiseren. 143 Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. Cancer practice 1998Jan-Feb; 6(1):39-46. Patiënten zouden geholpen moeten worden de impact van de verschillende behandelingen op hun dagelijks leven te overzien.

Bij gezamenlijke besluitvorming (shared-decision-making) informeert de medisch specialist de patiënt over mogelijke uitkomsten van behandelopties en neemt hem mee in de beslissing van de beste keuze. Tamburini (2003) heeft vastgesteld dat bij patiënten met kanker de subjectieve evaluatie van hun ziekte meer bepalend is voor het besluit dan de wetenschappelijke feiten. Het is belangrijk er voor te zorgen dat het uiteindelijke besluit zowel de waarden van de patiënt als de medische kennis van de arts weerspiegelt.

Shared decision making is een samenwerkingsproces, dat niet meer tijd kost, maar wel meer loyaliteit en tevredenheid oplevert.

De tevredenheid van patiënten met betrekking tot het bespreken van behandelopties houdt positief verband met aanpassing aan de ziekte. Communicatie die patiënten helpt zich te richten op positieve aspecten zoals behandelopties, waarbij hoop en controle teruggewonnen worden, kunnen een belangrijke rol spelen in de ondersteuning van patiënten om met hun ziekte om te gaan. Uit onderzoek van Fallowfield, 2002 kwam naar voren dat patiënten die zelf een keuze krijgen met betrekking tot hun operatieve behandeling, beter met hun ziekte kunnen omgaan, dan patiënten bij wie de arts een besluit neemt. Dit effect was 3 jaar later nog steeds significant.

Onderdeel van de informatievoorziening rondom de voor- en nadelen van de behandelopties vormt de kans op succes van de behandeling en de risico's op bijwerkingen. Het interpreteren en begrijpen van kansen en risico's is moeilijk. Termen als groot en klein worden door ieder anders begrepen. Voor de één is 60% of meer een grote kans, voor de ander begint dat al bij 40%. Geadviseerd wordt om de kansen in plaats van in percentages weer te geven in frequenties. Men kan zich, bijvoorbeeld, een kans van 1 op de 500 beter voorstellen dan een kans van 0,2%.

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden

moeten zijn voor psychosociale begeleiding (zie de module 'Voorlichting, Communicatie en Psychosociale zorg'). Conform de SONCOS norm heeft de patiënt een vast aanspreekpunt binnen een ziekenhuis (Soncos Normeringsrapport, 2019), deze rol wordt vervuld door een verpleegkundige. Uit de patiënten- en verpleegkundigenenquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. De patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte aan psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie de richtlijn Detecteren psychosociale zorg).

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor onder andere lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor nierkanker is dit de Vereniging Leven met blaas-of nierkanker.

Onderbouwing

Achtergrond

In deze module worden de aandachtspunten voor voorlichting en communicatie besproken, voor de patiënt met niercelcarcinoom in alle fasen van het zorgproces: bij het stellen van de diagnose, bij het kiezen en doorlopen van de behandeling en gedurende follow-up.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze type vraag zich niet goed lijkt te omvatten door een search.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Ahmad AE, Finelli A, Jewett MA. Surveillance of small renal masses. *Urology* 2016; 98:8±13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.06.005> PMID: 27397098
- 2 - Barry M. J., Edgman-Levitan S. Shared Decision Making - The Pinnacle of Patient-Centered Care. *n engl j med* 366;9 nejm.org march 1, 2012.
- 3 - Elwyn G. et al. Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. *J Gen Intern Med.* 2012 Oct; 27(10): 1361–1367.
- 4 - Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt deceit hurts more: communication in palliative care. *Palliat Med.* 2002 Jul;16(4):297-303.
- 5 - Kim C. et al. Patient and provider experiences with active surveillance: A scoping review. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192097> February 5, 2018
- 6 - Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. *Am Soc Hematol* 2002;464-83. Mansfield C et al. The effect of information on preferences for treatments of metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*, 2016 Vol. 32, No. 11, 1827–1838. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1211521>
- 7 - Soncos Normeringsrapport, 2019: <https://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2019/02/SONCOS-normeringsrapport-2019.pdf>

- 8 - Tamburini M, Gangeri L, Brunelli C, Boeri P, Borreani C, Bosisio M, Fusco Karmann C, Greco M, Miccinesi G, Murru L, Trimigno P. Cancer patients' needs during hospitalisation: a quantitative and qualitative study. *BMC Cancer*. 2003 Apr 23;3:12.
- 9 - Van Stam M.A. et al. Shared Decision-Making in Prostate Cancer Care: Encouraging every patient to be actively involved in decision-making, or ensuring patients' preferred level of involvement? *Journal of Urology*; 2018;
DOI:10.1016/j.juro.2018.02.3091
- 10 - Volpe A. The role of active surveillance of small renal masses. *Int J Surg* 2016; 36(Pt C):518±524.
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.06.007> PMID: 27321381

Niercelcarcinoom - Diagnose en prognose

Uitgangsvraag

Hoe dient de communicatie en voorlichting plaats te vinden t.a.v. diagnose en prognose bij niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Het is van belang ruimte te geven aan de slechtnieuwsbeleving van de patiënt met kanker.

Geef de genezingskansen eenduiding aan. Schets de vooruitzichten van de patiënt bij gunstig en minder gunstig verloop.

Het merendeel van de patiënten met kanker wil zoveel mogelijk informatie over de diagnose en prognose bij gunstig en minder gunstig verloop van de ziekte. Het slechtnieuwsgesprek en het gesprek over de specifieke behandelmogelijkheden zijn bij kanker moeilijk te combineren. Om die reden kan een uitgebreidere bespreking van de behandelopties beter op een ander moment gepland worden. Geef vooraf wel aan dat patiënt betrokken wordt bij besluitvorming.

Het slechtnieuwsgesprek en het gesprek over de specifieke behandelmogelijkheden zijn bij kanker moeilijk te combineren. De emoties van de patiënt dienen enigermate te zijn weggeëbd wil de patiënt openstaan voor nieuwe informatie.

Overwegingen

Het geven van prognostische informatie vormt een dilemma voor de arts. Symptomen en cijfers zijn gebaseerd op een gemiddelde van een groep patiënten en zeggen 'niets' over het individu. Het zal voor patiënten duidelijk zijn dat een prognose niet voor het individu geldt, als niet alleen het gemiddelde maar ook de uitersten worden aangegeven. Een schets van de grafiek kan behulpzaam zijn en snel inzicht geven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Patiënten vinden informatie over de prognose en levensvooruitzichten de belangrijkste onderwerpen die ter sprake moeten komen in het slechtnieuwsgesprek.

Niveau 3 : C Kaplowitz 2002 (8), Fallowfield 2002 (2), Butow 1996 (5), Lee 2002 (7)

Een meerderheid van de kankerpatiënten wil zoveel mogelijk informatie (zowel negatief als positief) over diagnose-prognose.

Niveau 3 : C Ellis 1999 (1), Fallowfield 2002 (2)

De communicatieve vaardigheden, respect, empathie, openheid, eerlijkheid, exploratie van gevoelens en verwachtingen van de patiënt zijn belangrijk tijdens het slechtnieuwsgesprek.

Niveau 3 : C Ellis 1999 (1), Shilling 2003 (13), Mohr 2004 (6)

Samenvatting literatuur

De meerderheid van de patiënten met kanker in de westerse wereld verwacht volledig te worden geïnformeerd, niet alleen over de diagnose, ook over behandelopties en prognoses, (1) positieve, maar óók negatieve informatie. (2)

Patiënten beleven de diagnosemededeling met een variatie aan emotionele reacties zoals schok 54%, vrees 46%, acceptatie 40%, verdriet 24% en verwardheid. Verwardheid kan in belangrijke mate bijdragen aan spanning. De patiënt moet daarom het advies krijgen om een naaste mee te nemen naar het gesprek over de onderzoeksuitkomsten, zeker als bij het vermoeden op niercelcarcinoom nader onderzoek geïndiceerd is. Vaardigheden die belangrijk zijn bij het communiceren van de diagnose zijn respect, openheid, eerlijkheid, flexibiliteit, empathie en het exploreren van gevoelens en verwachtingen bij patiënten. (1) De combinatie van empathie en exploreren is een van de krachtigste manieren om steun te geven. (3)

Goede communicatie over de diagnose bevordert de aanpassing aan de ziekte en heeft een positief effect op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid. (4) (5)

De kwaliteit van de communicatie bij de diagnose zet de toon voor de toekomstige gesprekken. (6)

Belangrijke bron van misverstanden tijdens het slechtnieuwsgesprek is het gebruik van jargon. (7) Als in het slechtnieuwsgesprek, het vertrouwen van de patiënt wordt geschaad, dan blijft dit geschade vertrouwen vaak aanwezig gedurende de volgende fases in het ziektraject, zelfs wanneer men van hulpverlener verandert. (3)

Slecht nieuws geven blijft overweldigend, hoe goed de zorgverlener zich ook voorbereidt. (6)

In een omvangrijk onderzoek meldden 20% van de artsen angst en sterke emoties in het geval men de patiënt moest vertellen dat diens conditie zou leiden tot de dood. (7) Lee stelt dat deze stress de vaardigheden van de arts om zich te richten op de behoeften van de patiënt, (negatief) zal beïnvloeden. (7)

Voor veel patiënten zijn prognose en levensvooruitzichten belangrijkere gespreksonderwerpen dan de diagnostische uitkomsten. (7)

In volgorde van belangrijkheid:

- 80% kwalitatieve prognose (is de ziekte dodelijk) (2) (8)
- 50% kwantitatieve prognose (levensduurverwachting) (9) (8) (7)
- 50% levensvooruitzichten (gevolgen voor het dagelijks leven) (9) (7)
- 18% behandeling (9) (7)
- 14% diagnostische uitkomsten (9) (7)

In diverse studies werd aangetoond dat patiënten zelden informatie over de (kwantitatieve) prognose ontvangen. (7) (10) Artsen bespreken in de meeste gevallen de prognose niet als patiënten er niet zelf naar vragen. Artsen staan aarzelend tegenover het geven van een prognose, omdat niet met precisie te voorspellen is wat er gaat gebeuren en genoemde termijnen met een absoluut karakter worden geïnterpreteerd. Uit verschillende studies blijkt dat artsen geneigd zijn de overlevingsduur eerder te overschatten dan te onderschatten, maar de voorspellingen wijken niet in extreme mate af van de werkelijke overleving. (2) (11) Verder blijkt: hoe korter de overlevingstijd hoe juister de voorspelling. (11)

Het merendeel van de kankerpatiënten heeft tijdens het slechtnieuwsgesprek weinig oor voor informatie over de behandeling. (12) Een uitgebreidere bespreking van de behandelopties zou dan ook op een ander moment gepland moeten worden.

Schriftelijke informatie, zoals de brochure 'Nierkanker' van KWF Kankerbestrijding en de folder van de Vereniging Waterloop, patiëntenvereniging voor mensen met blaas- of nierkanker, vult de mondelinge informatie aan.

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden moeten zijn voor psychosociale begeleiding (zie hoofdstuk Voorlichting, Communicatie en Psychosociale zorg). Uit de patiënten- en verpleegkundigenenquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. De patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie richtlijn detecteren psychosociale zorg).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Ellis PM, Tattersall MH. How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients? Ann Med, 1999 Oct;31(5):336-41 .
- 2 - Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt deceit hurts more: communication in palliative care. Palliat Med. 2002 Jul;16(4):297-303.
- 3 - Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. BMJ, 2004 Jun(5):328:1343-7
- 4 - Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: can communication skills training for clinicians improve satisfaction? Psychoncology, 2003 Sep;12(6): 599-611.
- 5 - Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, Griffin AM, Dunn SM, Tattersall MH. When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences. Cancer 1996 June; 77(12) 2630-7.
- 6 - Mohr C, Milgrom J, Griffiths M, Nomikoudis K. Breaking the bad news: dilemmas in shared decision-making in medical practice. Aust. Psychol, 1999 Mar;34(1):45-8 .
- 7 - Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. Am Soc Hematol 2002;464-83.
- 8 - Kaplowitz SA, Campo S, Chiu WT. Cancer patients' desires for communication of prognosis information. Health Commun, 2002;14(2): 221-41.
- 9 - Butow PN, Dunn SM, Tattersall MH. Communication with cancer patients: does it matter? J Palliat Care, 1995 Winter; 11(4): 34-8.
- 10 - Krabben A. Nierkanker, feiten en ervaringen , Stichting Eindelijk, Amsterdam 2004. (derde herziene druk uit 2009, in 2010 komt er een vierde druk)
- 11 - Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. BMJ 2003 Jul 26;327(7408):195-8
- 12 - Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. Semin Oncol Nurs 2000 Feb;16(1):47-56.

13 - Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS. Body mass index and risk of renal cell carcinoma. Epidemiology 1999 Mar;10(2):188-91

Niercelcarcinoom - Besluitvorming

Uitgangsvraag

Hoe dient de communicatie en voorlichting te verlopen bij de besluitvorming rondom het niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om bij iedere patiënt met kanker tijdig de mogelijkheden tot participatie in de besluitvorming aan te bieden en de voorkeur voor de mate van participatie vast te stellen. Gezien de positieve effecten van participatie in besluitvorming op patiënttevredenheid en het omgaan met de ziekte is het belangrijk de patiënten hierin zoveel mogelijk te stimuleren en ondersteunen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Driekwart van de patiënten wil participeren in de besluitvorming rondom de behandeling. De voorkeuren voor de mate van participatie verschillen.

Niveau 3 : C Harris 1998 (5), Dowsett 2000 (3), Lee 2002 (review) (4)

Patiënten die een keuze krijgen m.b.t. hun operatieve behandeling kunnen beter met hun ziekte omgaan dan patiënten bij wie de arts een besluit neemt.

Niveau 3 : C Butow 1995 (1)

Samenvatting literatuur

Uit een verrichte patiëntenenquête (zie hoofdstuk psychosociale zorg en voorlichting) is gebleken dat als patiënten met niercelcarcinoom zouden kunnen kiezen tussen een totale of partiële nefrectomie, 65% van de patiënten voorkeur heeft voor een totale nefrectomie. Het merendeel van de patiënten denkt dat de kans dan groter is dat de gehele tumor wordt verwijderd. Een klein deel van de patiënten denkt dat een totale nefrectomie de kans op recidief verkleint.

Het is voor de besluitvorming noodzakelijk dat de patiënt aard en doel van de behandeling en de keuzemogelijkheden kent en begrijpt. Er bestaan en ontstaan veel misverstanden, zowel over de aard als over het doel van de behandeling. Hiervan is de medisch-specialist zich meestal niet bewust. (1) Daarnaast dienen de eerste reacties en emoties op de diagnose enigermate te zijn weggeëbd, voordat de patiënt kan openstaan voor nieuwe informatie. (2)

De voorkeuren van de meeste patiënten gaan uit naar participatie in de besluitvorming. Dowsett vond dat 36% van de patiënten de voorkeur gaf aan een gelijke rol in de besluitvorming voor arts en patiënt, dat 25% van de patiënten zelf wilde beslissen, rekening houdend met advies van de arts en dat 29% wilde dat de arts een beslissing nam, rekening houdend met de mening van de patiënt. (3) Lee stelde vast dat 67% van de patiënten een actieve rol wilde in de besluitvorming, variërend van alléén beslissen tot een gezamenlijk

besluit. (4)

De schok om een levensbedreigende ziekte te hebben, kan voor sommige patiënten aanleiding zijn om meer op hun arts te vertrouwen bij het nemen van een besluit dan vooraf gedacht. (5) Verder blijkt dat de behoefte aan informatie en de behoefte aan betrokkenheid bij de besluitvorming relatief onafhankelijke fenomenen te zijn. Van de patiënten die veel informatie wilden, wilde een deel geen grote betrokkenheid bij de besluitvorming. (6) (7)

Elke patiënt moet weten dat er altijd keuzemogelijkheden zijn en moet gestimuleerd worden om actief te participeren in de besluitvorming. Harris constateert dat patiënten die samen met de medisch-specialist een rol willen in de besluitvorming niet altijd weten hoe ze deze rol kunnen realiseren. (5) Patiënten zouden geholpen moeten worden de impact van de verschillende behandelingen op hun dagelijks leven te overzien.

Bij gezamenlijke besluitvorming (shared-decision-making) informeert de medisch-specialist de patiënt over mogelijke uitkomsten van behandelopties en neemt hem mee in de beslissing van de beste keuze. (3) Tamburini heeft vastgesteld dat bij patiënten met kanker de subjectieve evaluatie van hun ziekte meer bepalend is voor het besluit dan de wetenschappelijke feiten. (7) Het is belangrijk er voor te zorgen dat het uiteindelijke besluit zowel de waarden van de patiënt als de medische kennis van de arts weerspiegelt. Shared decision making is een samenwerkingsproces, dat niet meer tijd kost, maar wel meer loyaliteit en tevredenheid oplevert. (4)

De tevredenheid van patiënten met betrekking tot het bespreken van behandelopties houdt positief verband met aanpassing aan de ziekte. Communicatie die patiënten helpt zich te richten op positieve aspecten zoals behandelopties, waarbij hoop en controle teruggewonnen worden, kunnen een belangrijke rol spelen in de ondersteuning van patiënten om met hun ziekte om te gaan. Uit onderzoek van Fallowfield kwam naar voren dat patiënten die zelf een keuze krijgen met betrekking tot hun operatieve behandeling, beter met hun ziekte kunnen omgaan, dan patiënten bij wie de arts een besluit neemt. Dit effect was 3 jaar later nog steeds significant. (1) (8)

Onderdeel van de informatievoorziening rondom de voor- en nadelen van de behandelopties vormt de kans op succes van de behandeling en de risico's op bijwerkingen. Het interpreteren en begrijpen van kansen en risico's is moeilijk. Termen als groot en klein worden door ieder anders begrepen. Voor de één is 60% of meer een grote kans, voor de ander begint dat al bij 40%. Geadviseerd wordt om de kansen in plaats van in percentages weer te geven in frequenties. Men kan zich, bijvoorbeeld, een kans van 1 op de 500 beter voorstellen dan een kans van 0,2%. (9)

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden moeten zijn voor psychosociale begeleiding (zie hoofdstuk Voorlichting, Communicatie en Psychosociale zorg). Uit de patiënten- en verpleegkundigenenquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. De patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie richtlijn detecteren psychosociale zorg).

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor nierkanker is dit de Vereniging Waterloop.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Butow PN, Dunn SM, Tattersall MH. Communication with cancer patients: does it matter? J Palliat Care, 1995 Winter; 11(4): 34-8.
- 2 - Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. Semin Oncol Nurs 2000 Feb;16(1):47-56.
- 3 - Dowsett SM, Saul JL, Butow PN, Dunn SM, Boyer MJ, Findlow R, Dunsmore J. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. Psychooncology, 2000 Mar-Apr;9(2):147-56
- 4 - Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. Am Soc Hematol 2002;464-83.
- 5 - Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. Cancer practice 1998 Jan-Feb; 6(1):39-46.
- 6 - Stiggelbout AM, Kiebert GM. A role for the sick role. Patient preferences regarding information and participation in clinical decision-making. CMAJ 1997 Aug 15;157(4):383-9.
- 7 - Tamburini M, Gangeri L, Brunelli C, Boeri P, Borreani C, Bosisio M, Fusco Karmann C, Greco M, Miccinesi G, Murru L, Trimigno P. Cancer patients' needs during hospitalisation: a quantitative and qualitative study. BMC Cancer. 2003 Apr 23;3:12.
- 8 - Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt deceit hurts more: communication in palliative care. Palliat Med. 2002 Jul;16(4):297-303.
- 9 - Maassen H. Kansen voor patiënten. Medisch Contact 2001; 56 (43) 1567-1569

Niercelcarcinoom - Behandeling

De behandeling van het niercelcarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Nefronsparende behandeling

Uitgangsvraag

Welke behandeling voor patiënten met kleine (<4 cm) niertumoren geeft de grootste kans op een hoge disease free en/of overall survival?

Wat is de plaats van nefronsparende behandeling bij niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Radicale nefrectomie versus nefronsparende behandeling

Bij T1a tumoren (≤ 4 cm) heeft de nefronsparende (partiële) nefrectomie de voorkeur. De marge gezond weefsel moet bestaan uit een laagje macroscopisch normaal ogend parenchym.

Na nefronsparende behandeling wordt geadviseerd poliklinische controle uit te voeren gericht op het detecteren van een eventueel lokaal recidief.

In een (functionele) mononier met een niercelcarcinoom wordt geadviseerd een nefronsparende behandeling uit te voeren indien het technisch kan. Hierbij wordt de grens van 4 cm niet gehanteerd.

Laparoscopische partiële nefrectomie, cryoablatie en radiofrequency ablatie

Cryoablatie of radiofrequency ablatie worden geadviseerd bij tumoren < 4 cm waarbij partiële nefrectomie technisch niet mogelijk lijkt, er een noodzaak is voor niersparende behandeling en/of wanneer de co-morbiditeit van de patiënt een risicofactor voor andere chirurgie is.

De werkgroep is van mening dat een laparoscopische partiële nefrectomie, cryoablatie en radiofrequency ablatie alleen in centra uitgevoerd dienen te worden met uitgebreide ervaring en expertise met de betreffende behandeling.

Overwegingen

Zie tabel overwegingen(zie {bijlage 10}).

Laparoscopische versus open partiële nefrectomie

Het aantal peri- en postoperatieve complicaties is groter bij de laparoscopische dan bij de open techniek (veiligheid). Geadviseerd wordt laparoscopische techniek alleen toe te passen door urologen met uitgebreide laparoscopische ervaring (professioneel perspectief).

Cryoablatie en Radiofrequency ablatie

Van de laparoscopische en percutane cryoablatie en radiofrequency ablatie zijn nog geen lange termijn follow-up gegevens bekend (veiligheid).

Het resultaat van cryoablatie en radiofrequency ablatie is mede afhankelijk van de expertise en ervaring van de operateur (professioneel perspectief). Aanbevolen wordt om deze behandeling uit te laten voeren door een uroloog (dan wel in samenwerking met een radioloog) die dit meerdere keren per jaar doet.

Indien het een nefronsparende behandeling voor een niertumor in een functionele mononier betreft dient het centrum tevens over een afdeling te beschikken waar nierfunctievervangende therapie kan worden uitgevoerd (organisatie).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Radicale nefrectomie versus nefronsparende behandeling

Er zijn aanwijzingen dat de kans op een lokaal recidief na een medisch noodzakelijke nefronsparende behandeling 4-6% is.

Niveau 3: C Zigeuner 2003 (1), Fergany 2000 (2)

Er zijn aanwijzingen dat de kans op een lokaal recidief na een electieve nefronsparende behandeling 2-4% is.

Niveau 3: C Butler 1995 (7), Delakas 2002 (8), Sutherland 2001 (3)

Er zijn aanwijzingen dat overlevingsresultaten na nefronsparende behandeling en radicale nefrectomie bij tumoren <4 cm vergelijkbaar zijn.

Niveau 3: C Lau 2000 (6), Leibovich 2004 (32)

Er zijn aanwijzingen dat bij tumoren met een doorsnede van maximaal 4 cm de recidiefkans en ziektevrije overleving vergelijkbaar is voor radicale nefrectomie en nefronsparende behandeling.

Niveau 3: C Black 2000 (12), Lee 2000 (14), D'Armiento 1997 (13), Delakas 2002 (8)

Open partiële nefrectomie

Er zijn aanwijzingen dat de chirurgische marge gezond weefsel rondom de tumor niet geassocieerd is met de recidiefkans bij niercelcarcinoom.

Niveau 3: C Sutherland 2000 (3), Piper 2001 (15)

Laparoscopische partiële nefrectomie

Er zijn aanwijzingen dat de partiële nefrectomie technisch volledig laparoscopisch kan worden uitgevoerd.

Niveau 3: C Marin 2002 (17), Janetschek 2004 (18), Kim 2003 (19), Jeschke 2001 (20)

Cryoablatie

Er zijn aanwijzingen dat cryoablatie van niercelcarcinomen een techniek in ontwikkeling is.

Niveau 3: C Gill 2000 (26), D Johnson 2001 (33), Nakada 2001, Desai 2002 (23), Gill 2002 (26)

Radiofrequency ablatie

Er zijn aanwijzingen dat radiofrequency ablatie van niercelcarcinomen een techniek in ontwikkeling is.

Niveau 3: C Su 2003 (31). D ; Zlotta 1997 (28), Johnson 2003 (30)

Samenvatting literatuur

De indicatie voor nefronsparende behandeling bij niercelcarcinoom.

Een nefronsparende behandeling is de standaardbehandeling bij niercelcarcinoom in een (functionele) mononier, als dit technisch mogelijk is. Bij een centrale ligging van de tumor wordt er soms gebruik gemaakt van speciale technieken zoals in situ koelen en perfusie van de nier, benchchirurgie en autotransplantatie. De kans op een lokaal recidief na een noodzakelijke nefronsparende behandeling is 4-6%. (1) (2)

Er is geen overeenstemming over de minimale marge gezond weefsel die moet worden meegenomen met de tumor bij een nefronsparende behandeling. Deze marge mag dun zijn, echter een positief snijvlak moet vermeden worden. (3) Gebruik van intra-operatieve echografie kan het kiezen van een veilig klievingsvlak vergemakkelijken. Enucleatie van tumoren wordt afgeraden in verband met de kans op een positief snijvlak. In de afgelopen jaren is een geleidelijke verschuiving opgetreden van het uitvoeren van een radicale nefrectomie, bij aanwezigheid van een normale contralaterale nier, naar het toepassen van electief nefronsparende behandeling. Een argument voor radicale nefrectomie is het in 11% van de gevallen voorkomen van (microscopische) multifocale tumoren, met name bij grotere tumoren. (4) In de meeste series wordt de arbitraire grens van <4 cm aangehouden voor het al dan niet electief nefronsparend behandelen. In sommige series wordt <7 cm aangehouden. Ook de lokatie van de tumor in de nier is een belangrijke factor die invloed heeft op de mogelijkheid om nefronsparend te behandelen. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de effectiviteit van radicale nefrectomie met die van een partiële nefrectomie vergelijken. In een prospectief gerandomiseerde multi-institutionele fase 3 studie van de EORTC werden 541 patiënten geïnccludeerd, waarvan 268 open partiële nefrectomieën (NSS) vergeleken werden met 273 open radicale nefrectomieën inclusief een gelimiteerde lymfeklier dissectie. Het eindpunt van de studie was ziektevrije overleving en morbiditeit van de behandeling. Tot op heden zijn alleen de data betreffende de morbiditeit gepubliceerd, waarvan de follow-up periode niet is aangegeven. De ziektevrije overleving is nog niet gerapporteerd aangezien de follow-up nog moet worden afgerond. Het percentage van tumoren ≤ 4 cm in de arm van de radicale nefrectomie was 84,6% en in de arm van NSS 80,6%. Bij alle patiënten kon een tumor subtypering worden aangegeven. De gradering ontbrak in 3,7% van de patiënten. De gebruikte graderingsmethode werd niet vermeld. Deze studie suggereert dat NSS veilig is met een licht verhoogd complicatie ratio welke voornamelijk is terug te voren op intraoperatieve bloeding vergeleken met radicale nefrectomie (5).

Een niet gerandomiseerde vergelijking tussen partiële en radicale nefrectomie toonde geen verschil in overleving. (6)

Een lokaal recidief na een electieve partiële nefrectomie wordt gerapporteerd in 2-4% van de patiënten, (7) (8) (3) welke hoger is dan na radicale nefrectomie. Voorstanders van de nefronsparende behandeling wijzen erop dat in de meeste gevallen lokale recidieven tijdig kunnen worden herkend en behandeld. De follow-up na een partiële nefrectomie dient daarom gericht te zijn op het detecteren van lokale recidieven. Een multi-institutioneel onderzoek vergeleek de invloed op overleving tussen 111 patiënten met een positief snijvlak na partiële nefrectomie versus 664 patiënten met een negatief snijvlak na partiële resectie (9). Van de patiënten met een positief snijvlak werd in 83.8% een expectatief beleid gevoerd. De recidief vrije-, kanker specifieke- en algehele overleving bleek niet te verschillen tussen beide groepen. De gemiddelde follow-up bedroeg echter slechts 37 maanden, wat relatief kort is gezien de groeisnelheid van het niercelcarcinoom en de beperkte resolutie van de beeldvorming voor detectie hiervan. Voor de technieken cryochirurgie en radiofrequency ablatie geldt dat er meer lokale recidieven optreden na primaire behandeling in vergelijking met een partiële nefrectomie (5).

De vraag is welke behandeling voor patiënten met kleine niertumoren (open of laparoscopische radicale of partiële nefrectomie, cryo- of radiofrequency ablatie) de hoogste kans geeft op ziektevrije- en algehele

overleving. Het blijkt dat er geen systematische reviews en geen gerandomiseerde studies zijn die deze vraag adequaat kunnen beantwoorden.

In een systematische review werden 797 patiënten die een radicale nefrectomie (RN) ondergingen, vergeleken met 1211 patiënten die een partiële nefrectomie (NSS) kregen voor tumoren met een maximale diameter van 4 cm in de aanwezigheid van een normale contralaterale nier. De gedefinieerde eindpunten waren ziekte progressie en overleving. Hoewel de laparoscopische radicale nefrectomie en laparoscopische niersparende chirurgie werden meegenomen was over het algemeen de follow-up van deze methoden te kort om een goede uitspraak hierover te kunnen doen. De ratio van ziekte progressie, gedefinieerd door de aanwezigheid van een lokaal recidief, was 0,4 % (0-2,3 %) en 1,47 % (0-7,3 %) en kans voor metastasen op afstand was 4,8 % (1,5-8,6%) en 0,69 % (0-5,2%) voor RN en NSS, respectievelijk. De ziektevrije overleving na RN was 94,75 % (89-97%) met een gemiddelde follow-up van 61.2 maanden (38-120 maanden) vergeleken met 98,3 % (97,3-100%) met een gemiddelde follow-up van 47.4 maanden (33-75 maanden) in de NSS groep. Alleen het verschil in ratio voor de kans op metastasen was significant ten nadele van NSS ($p < 0.05$). Opgemerkt dient te worden dat er een verschil bestond in de gemiddelde follow-up welke de uitkomst van deze vergelijking kan hebben beïnvloed (10).

De beschikbare literatuur (MEDLINE) over niertumoren $\leq 4,0$ cm diameter die zijn behandeld met cryoablatie (CA) of radio-frequentie ablatie (RFA) werd met elkaar vergeleken 507. In totaal werden 47 series, afkomstig uit 45 instituten, beoordeeld. 1375 niertumoren met een gemiddelde grote van 2,64 cm werden behandeld, waarvan 600 met CA en 775 met RFA. De uiteindelijke histologische diagnose van de tumoren was in 82,3 % voor CA en in 62,2 % voor de RFA groep bepaald. De gemiddelde duur van de follow-up was 22.5 maanden voor CA en 15.8 maanden voor RFA. Dit verschil is niet significant ($p = 0.53$). Totaal is 75% van de CA laparoscopisch of open uitgevoerd. Daarentegen in de RFA groep is 94% percutaan ondersteund met beeldvorming verricht. De ratio van lokale tumorprogressie is in CA 5,2% en voor RFA 12,9% en is significant ($p < 0.0001$). Echter, in de analyse is aangegeven dat de lokale tumorprogressie is gedefinieerd op basis van beeldvorming waarvan een onbekend percentage slechts pathologisch is bevestigd. Deze definitie was verder niet geassocieerd met de tijd tot recidief. Hierdoor kan geen uitspraak over ziektespecifieke overleving worden gedaan. De ratio van herhaling van de ablatie voor de recidieven was 1,3% voor CA en 8,5% van de RFA en is significant ($p < 0.0001$). De ratio van metastasering was 1,0% voor CA en 2,5% voor RFA ($p = 0.06$). In een multivariatie analyse van deze studie werd alleen de ablatie technische modaliteit als een significante factor voor lokale tumor progressie gevonden. Dit suggereert dat het verschil bepaald is door cryoablatie versus RFA, maar aangezien de ondersteunende applicatie van de methode zoals beeldvorming, laparoscopisch dan wel open in beide groepen verschilt kan dat niet gezegd worden. Deze studie is beperkt door het ontwerp van de meta-analyse en door het feit dat van een derde van de patiënten de pathologie onbekend of niet bepaald is 507.

In een systematische review van partiële nefrectomieën kwam naar voren dat de kans op een negatieve impact op de nierfunctie in de aanwezigheid van een normale contralaterale nier groter is na radicale nefrectomie dan na een partiële resectie voor niertumoren kleiner dan 4 cm 569. Dit gegeven zou van belang kunnen zijn, gezien het feit dat in een populatie studie van 1.120.295 volwassenen bleek dat chronisch nierfunctie falen een onafhankelijk risico factor is voor cardiovasculaire aandoeningen, hospitalisatie en overlijden⁴⁸⁴. In het algemeen kan gesteld worden dat kleine niertumoren primair chirurgisch worden behandeld. Met de vraag of actief vervolgen van kleine niertumoren kan worden aanbevolen bij patiënten

met comorbiditeit en een beperkte levensverwachting, werd in een review geconcludeerd dat de potentiële agressie van kleine niertumoren niet goed kan worden voorspeld. De kans op een maligniteit van een solide massa kleiner dan 4 cm in de nier op grond van beeldvorming neemt toe in relatie met de diameter. Er zijn aanwijzingen dat de agressieve potentie van tumoren >3 cm groter is dan die van tumoren <3 cm. Patiënten met comorbiditeit en een beperkte levensverwachting met een niertumor <3 cm zouden als alternatief een actief volgebeleid kunnen worden aangeboden ⁴⁹¹. Er zijn echter geen studies bekend met lange termijn follow up die de veiligheid van dit alternatief hebben aangetoond.

Open partiële nefrectomie

De radicale nefrectomie beschreven door Robson in 1969 als behandeling van een niercelcarcinoom lijkt niet langer de gouden standaard voor kleine niertumoren (<7 cm) (zie ook radicale nefrectomie). Het aantal publicaties neemt enorm toe waarin de resultaten worden beschreven van de nefronsparende behandeling of partiële nefrectomie van het niercelcarcinoom bij een gezonde contralaterale nier, nadat dit voor het eerst beschreven is door Vermooten. (11) Indien er sprake is van een tumor <4 cm in een solitaire nier, bilateraal niercelcarcinoom, een erfelijke belasting voor het ontwikkelen van niercelcarcinoom of een bedreigde nierfunctie door een nierziekte, wordt de nefronsparende behandeling als methode van keuze beschouwd. (12) (8) (13) (14)

De afmeting van marge gezond weefsel die wordt meegenomen rondom de tumor bij een partiële nefrectomie is nooit goed onderzocht. In een niet gerandomiseerde studie door Sutherland werd beschreven of de minimale marge invloed heeft op recidief tumor groei. In geen van de patiënten met een pT1-2N0M0 nierceltumor met een marge gezond weefsel van minder dan 5 mm werd een recidief geconstateerd na een gemiddelde follow-up van 49 maanden. (3) In een studie van Piper kwam naar voren dat een 1 millimeter marge van gezond weefsel rond de tumor voldoende was om een recidief te voorkomen. (15)

Het gebruik van intraoperatieve echografie kan behulpzaam zijn bij het lokaliseren van meer centraal gelegen tumoren die niet palpabel zijn.

Het uitvoeren van een electieve partiële nefrectomie bij patiënten met een unifocale tumor van ≤4 cm en een normale contralaterale nier, leidt tot een risico van 0-4% op een lokaal recidief en een kanker specifieke overleving van 90-100%. (16)

Laparoscopische partiële nefrectomie

De vaardigheden die zijn opgedaan met de laparoscopische radicale nefrectomie en de open partiële nefrectomie hebben ook geleid tot het introduceren van de laparoscopische partiële nefrectomie. (17) (18) Deze techniek wordt zowel retroperitoneaal als transperitoneaal toegepast. De open techniek wordt compleet met afklemmen van de arteria en vena renalis en afkoeling van de nier ook laparoscopisch toegepast. Het belangrijkste technische probleem is de controle van bloedingen uit het nierparenchym. Door het toepassen van technieken die ook in de open chirurgische procedures worden gebruikt, zoals de Argon beam coagulatie, UltraCision, fibrine lijm en hechtingen over rolletjes Surgicell is het mogelijk goede en betrouwbare hemostase te bereiken. Het is mogelijk binnen 2,5 tot 3,5 uur de ingreep uit te voeren met een bloedverlies van gemiddeld 250-300 cc.

Tot op heden zijn geen gerandomiseerde studies verschenen die de laparoscopische en open partiële nefrectomie vergelijken. Wel is het aantal peri- en postoperatieve complicaties groter bij de laparoscopische dan bij de open techniek. (19) (20) (21)

Cryoablatie

Het gebruik van cryoablatie voor therapeutische doeleinden kent een lange historie die terug gaat tot het midden van de 19^{de} eeuw. De toepassing van vriestechnieken bij patiënten met een niercelcarcinoom is voor het eerst beschreven in 1995. (22) In essentie gaat het bij de moderne vorm van cryoablatie om het inbrengen van één of meerdere probe(n) in de tumor van de nier, waarna een vriesproces wordt gestart met een kerntemperatuur van ongeveer -110 °C in de tip van iedere probe. Het inbrengen van de probe kan via een open, een laparoscopische of percutane techniek. (23) De meeste ervaring bestaat met het gebruik van argon-gas onder hoge druk in een gesloten systeem van de probe. Afhankelijk van de diameter en/of het aantal van de proben, kan een cryolaesie van 1-5 cm in doorsnede worden gecreëerd, zodat geadviseerd wordt deze techniek alleen toe te passen bij niercelcarcinomen met een doorsnede van maximaal 4 cm. (23) De bevriezing leidt tot directe en indirecte celdood en daarnaast vasculaire beschadiging met trombose en ischemische necrose in het ablatiegebied. Van deze techniek bestaan tot op heden geen gerandomiseerde studies. De ervaring is voornamelijk beperkt tot patiënten met een niercelcarcinoom ≤4 cm die perifeer gelegen is. In beperkte mate worden ook meer centraal gelegen tumoren behandeld. Percutane cryochirurgie onder begeleiding van CT of MRI is alleen een optie wanneer de patiënt een hoog risico heeft voor complicaties bij het ondergaan van open dan wel laparoscopische chirurgie.

In de follow-up wordt de effectiviteit van de behandeling doorgaans met intraveneuze contrast beeldvorming bepaald. Het meest gangbaar is de CT-scan. Gelet wordt op afwezigheid van contrast en afname van het volume van de laesie in de loop van de tijd (24) (25). De MRI met gadolinium kan ook worden gebruikt voor het vervolgen van de patiënt na de behandeling. (26)

De lange termijn follow-up ontbreekt. De enige studie met een langere follow-up bericht over 55 patiënten met bewezen niercelcarcinoom en behandeld met laparoscopische cryochirurgie met een mediane follow-up van 93 maanden (range 60-132). Hierbij bleken na 5 jaar de algehele overleving, ziektespecifieke- en ziektevrije overleving respectievelijk 84%, 92% en 81%. Na 10 jaar was dit respectievelijk 51%, 83% en 78% (27).

Radiofrequency ablatie

Radiofrequency ablatie (RFA) van niercelcarcinomen wordt op beperkte schaal in onderzoeksverband bij patiënten toegepast sinds 1997. (28) Er wordt onderscheid gemaakt tussen de zogenaamde droge en natte RFA. Bij de natte RFA wordt van tevoren ionische vloeistof in het weefsel gebracht. Tijdens RFA wordt een naald met een actieve elektrode in de tumor gebracht die wordt aangesloten op een generator welke een wisselstroom creëert. De elektrische energie in het weefsel leidt tot irreversibele cellulaire schade door stijging van de temperatuur. Indien de temperatuur stijgt tot boven 50°C wordt ook cytotoxische schade aan tumorcellen toegebracht. (29) (30)

RFA kan zowel laparoscopisch als percutaan worden uitgevoerd. De meeste ervaring bestaat met de percutane procedure waarbij onder CT-geleide de naald in de tumor wordt gebracht. Afhankelijk van de grootte van de tumor worden 1 of meerdere puncties per behandeling toegepast. De percutane procedure kan onder sedatie en lokale anesthesie worden uitgevoerd en lijkt daarmee veelbelovend voor patiënten met een hoog operatie risico. (31) De resultaten van deze behandeling lijken gunstig, maar gerandomiseerd of vergelijkend onderzoek is nog niet uitgevoerd. (30)

De follow-up van de patiënten die een RFA behandeling voor een niercelcarcinoom hebben ondergaan is net als bij de cryoablatie gebaseerd op contrast beeldvorming.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Zigeuner R, Quehenberger F, Pummer I, Petritsch P, Hubmer G. Long-term results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in 114 patients: risk factors for progressive disease. BJU Int. 2003 Oct;92(6):567-71.
- 2 - Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. J Urol. 2000 Feb;163(2):442-5.
- 3 - Sutherland SS, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? J Urol 2002 Jan;167(1): 61-4.
- 4 - Nissenkoorn I, Bernheim J, Multicentricity in renal cell carcinoma. J Urol. 1995 Mar;153(3 Pt 1):620-2.
- 5 - Poppel van H, Da PL, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2007 Jun;51(6):1606-15.
- 6 - Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc. 2000 Dec;75(12):1236-42.
- 7 - Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. Urology. 1995 Jan;45(1):34-40; discussion 40-1.
- 8 - Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: A European three-center experience. Urology 2002 Dec;60(6) 998-1002
- 9 - Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. Eur Urol 2010;57:466-473.
- 10 - Manikandan R, Srinivasan V, Rane A. Which is the real gold standard for small-volume renal tumors? Radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery. J Endourol 2004 Feb;18(1):39-44.
- 11 - Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. J Urol. 1950 Aug;64(2):200-8.
- 12 - Black P, Filipas D, Fichtner J, Hohenfellner R, Thuroff JW. Nephron sparing surgery for central renal tumors: experience with 33 cases. J Urol 2000; 163: 737-743.
- 13 - D'Armiento M, Damiano R, Feleppa, B, Perdona S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. BJU 1997; 79:15-19 .
- 14 - Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. J Urol 2000;163(23):730-6 .
- 15 - Piper NY, Bishoff JT, Magee, C, Haffron JM, Flanigan RC, Mintiens A, Van Poppel HP, Thompson IM, Harmon WJ. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? Urology 2001 Dec;58(6):849-52.
- 16 - Uzzo RG, Nocik AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol. 2001 Jul;166(1):6-18. Review .
- 17 - Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm. or less renal tumor with a normal contralateral kidney. J Urol. 2002 Oct;168(4):1356-60.
- 18 - Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. J Urol. 2004 Jan;171(1):68-71.
- 19 - Kim FJ, Rha KH, Hernandez F, Jarrett TW, Pinto PA, Kavoussi LR. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy: assessment of complications. J Urol 2003 Aug;170:408-11.
- 20 - Jeschke K, Peschel R, Wakonig J, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal

tumors. Urology. 2001 Nov; 58(5):688-92.

21 - Kaouk JH, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy: a new horizon. Curr Opin Urol 2003 May;13(3):215-9

22 - Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. Br J Urol 1995 Feb;75(2):132-7

23 - Desai MM, Gill IS. Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. Curr Opin Urol 2002 Sep;12(5):387-93.

24 - Anderson JK, Shingleton WB, Cadeddu JA. Imaging associated with percutaneous and intraoperative management of renal tumors. Urol Clin N Am 2006;33:339-352.

25 - Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, Gill IS, Novick AC. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. J Urol 2008;179(4):1277-1281.

26 - Gill IS, Novick AC, Meraney AM, Chen RN, Hobart MG, Sung GT, Hale J, Schweizer DK, Remer EM. Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. Urology 2000 Nov 1; 56(5):748-53.

27 - Aron M, Kamoi K, Remer E, Berger A, Desai M, Gill I. Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes. J Urol 2010;183(3):889-895.

28 - Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, Schulman CC. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. J Endourol. 1997;11(4):251-58.

29 - Lui KW, Gervais DA, Arellano RA, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. Clin. Radiol. 2003 Dec;58(12):905-13.

30 - Johnson DB, Cadeddu JA. Radiofrequency interstitial tumor ablation: dry electrode. J Endourol 2003 Oct; 17(8): 557-62

31 - Su LM, Jarrett TW, Chan DY, Kavoussi LR, Solomon SB. Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal masses in high surgical risk patients: preliminary results. Urology. 2003 Apr;61(4 Suppl 1):26-33.

32 - Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol. 2004 Mar;171(3):1066-70.

33 - Johnson DB, Nakada SY. Cryosurgery and needle ablation of renal lesions. J Endourol 2001 May;15(4):361-8

Behandeling niertumoren \leq 4cm (T1a)

Uitgangsvraag

Welke behandeling (partiële nefrectomie, ablatieve technieken, afwachtend beleid) kan het beste worden toegepast bij niertumoren \leq 4cm?

Aanbeveling

Behandel cT1a niertumoren nefron sparend. De keuze tussen partiële nefrectomie, de verschillende ablatieve technieken en surveillance dient te worden gemaakt op basis van de patiënt karakteristieken (zoals leeftijd, levensverwachting, comorbiditeit), tumor karakteristieken (zoals tumorgrootte, locatie van de tumor) en voorkeur van de patiënt.

Bepaal het behandeladvies in een multidisciplinair overleg en registreer de conclusie en overwegingen.

Gebruik RENAL nephrometry score bij bepalen van de behandelstrategie en registreer deze in het radiologie verslag en de conclusie van het multidisciplinair overleg.

Gebruik bij voorkeur de robot-geassisteerde partiële nefrectomie of laparoscopische partiële nefrectomie ten opzichte van de open partiële nefrectomie vanwege betere perioperatieve resultaten in retrospectief vergelijkend onderzoek.

Overwegingen

Nefronsparende therapie is de standaardbehandeling voor niet gemetastaseerde niertumoren kleiner of gelijk aan 4 cm (cT1a). De laatste jaren hebben verschillende vormen van nefronsparende therapie aan populariteit gewonnen. Was in beginsel de open chirurgische benadering voor partiële nefrectomie het meest gangbaar, al snel voegden zich minder invasieve chirurgische behandelingen als laparoscopische en robot geassisteerde partiële nefrectomie zich hierbij. Maar ook ablatieve technieken zoals Radiofrequency ablation, microwave ablation en cryoablatie wonnen aan populariteit. Simultaan rees de vraag of actief volgen danwel waakzaam wachten vooral in de oudere populatie niet evengoed zouden zijn als invasief ingrijpen. De insteek van deze module was dan ook om met behulp van de bestaande literatuur tot een uitspraak te kunnen komen over wat de beste behandelstrategie is bij tumoren \leq 4cm.

Helaas blijkt er ondanks de aanzienlijke hoeveelheid publicaties die raakvlakken hebben met de behandeling van cT1a niertumoren slechts een handvol bruikbare publicaties te zijn (i.e. gerandomiseerde studies of reviews beperkt tot cT1a) om deze vraag te beantwoorden. Veel studies zijn niet gerandomiseerd, hebben geen controle arm, beschrijven heterogene groepen of includeren ook grotere tumoren in hun studiepopulatie. Tegelijkertijd worden zeer veel verschillende vormen van behandeling toegepast (open, laparoscopische of percutane ablatie; open, laparoscopische of robot geassisteerde partiële nefrectomie en / of combinaties hiervan) en is het ook niet altijd duidelijk hoeveel patiënten welk soort behandeling kregen. Tot slot is de follow-up duur regelmatig kort, verschillen patiënt karakteristieken en worden tumoren van verschillende of onbekende origine in de analyses meegenomen.

Desalniettemin lijkt er op basis van de gerandomiseerde trials, meta analyses en grotere cohort studies

voorzichtig te kunnen worden geconcludeerd dat alle genoemde behandeltechnieken tot goede algehele en kanker specifieke overleving leiden bij niertumoren ≤ 4 cm. Geen van de genoemde operatieve en ablatieve behandelstrategieën toont zich superieur ten opzichte van de ander. Er zijn wel aanwijzingen dat actief volgen een iets minder lange totale en kanker specifieke overleving geeft.

Uiteraard hebben alle behandelingen voor- en nadelen.

Active surveillance heeft als groot voordeel dat er geen invasieve behandeling plaatsvindt en er dientengevolge ook geen ingreep gerelateerde complicaties op zullen treden. Er zijn echter aanwijzingen dat active surveillance kanker specifieke overleving zou kunnen verlagen en de kanker specifieke mortaliteit zou kunnen verhogen. Een ander beschreven mogelijk nadeel van active surveillance is dat een deel van de patiënten een verminderde kwaliteit van leven zegt te hebben door de onzekerheid over het beloop van de ziekte die deze strategie met zich meebrengt (Parker, 2013) maar de zeer beperkte literatuur hierover is niet eenduidig en heeft aanzienlijke selectiebias (Sotimehin, 2019). Tot slot is de vraag wanneer er uiteindelijk toch ingegrepen moet worden niet uitgekristalliseerd. In de huidige praktijk geldt over het algemeen dat bij tumorgroei van 0,4 tot 0,5 cm per jaar alsnog behandeling met een operatie of ablatie wordt aangeboden/besproken. De kans op metastasering bij actief volgen van T1a niertumoren is met 1 tot 4% klein (bij een follow-up van 3 jaar).

Active surveillance lijkt vooral voor de oudere, fragielere patiënten populatie een goede optie te zijn bij de behandeling van cT1a niertumoren. Het verdient aanbeveling om bij twijfel over de kwetsbaarheid of de keuze van de behandeling een geriater / internist-specialist ouderengeneeskunde of ander terzake kundig specialist in consult te vragen wanneer er twijfel bestaat over de fysieke en geestelijke conditie.

Bij partiële nefrectomie wordt er een pathologisch substraat verkregen. Op basis hiervan kan de tumor geclassificeerd worden en is het duidelijk of de tumor in zijn geheel is verwijderd. Aangezien een groot deel van de behandelde kleine niertumoren goedaardig blijkt te zijn is het verkrijgen van een definitieve weefselkarakterisatie een groot voordeel in het bepalen van de verdere follow up die bij een benigne uitslag geminimaliseerd kan worden. Een van de nadelen van de partiële nefrectomie ten opzichte van andere nefronsparende behandelstrategieën zou kunnen zijn dat er een hogere kans is op complicaties, dit is echter niet goed bewezen met de beschikbare literatuur. Wel neemt het aantal publicaties waarin aanwijzingen zijn dat RAPN een lagere kans heeft op complicaties in vergelijking tot open en laparoscopische partiële nefrectomie gestaag toe (Khalifeh, 2013; Shen, 2016; Wu, 2014). De evidence is gebaseerd op systematische reviews van retrospectieve vergelijkende studies en niet op gerandomiseerd onderzoek. Derhalve is de mate van bewijs zeer laag.

Een ander nadeel van de chirurgische benadering is dat niet alle lokalisaties in de nier even makkelijk benaderbaar zijn voor partiële nefrectomie, bijvoorbeeld bij endofytische ligging. Met gebruik van endo echografische probes en de extra mogelijkheden van robotchirurgie zijn echter ook endofytische en parahilair gelegen tumoren in veel gevallen resectabel. Tot slot wordt een deel van de patiënten door comorbiditeit of leeftijd niet operabel geacht, of wordt een operatie gezien beperkte levensverwachting niet meer zinvol geacht.

Een van de voordelen van ablatie is dat het over het algemeen een korter durende ingreep is dan chirurgie, zeker wanneer vergeleken wordt met RAPN (Freifeld, 2013). Ook zijn (tenminste op de korte termijn) de

kosten lager (Leone, 2016; Xiaobing, 2005). Ondanks dat het grootste deel van de ablaties onder algehele narcose plaats vindt, speelt comorbiditeit bij ablaties een minder grote rol bij de beoordeling of een patiënt behandelbaar is. Mocht algehele narcose niet haalbaar blijken dan is diepe sedatie met propofol vaak ook voldoende voor percutane tumorablatie. De kanker specifieke overleving na (percutane) ablatie van een T1a niertumor lijkt niet anders dan na partiële nefrectomie ondanks dat de tijd tot recidief in de grote meta-analyses korter is na ablatieve technieken in vergelijking met partiële nefrectomie. (Uhlig, 2019). Een beperking van de meta-analyses is echter dat er niet alleen tumoren van ≤ 4 cm zijn geïnccludeerd maar ook enkele cT1b tumoren die vanwege de grootte moeilijker radicaal te ableren zijn. Het optreden van recidieven kan betekenen dat er mogelijk meer re-interventies nodig zijn na ablatie (Pierorazio, 2016) echter ook hiervoor ontbreekt solide bewijs in de literatuur. Er is een mogelijk verhoogde mortaliteit geassocieerd met ablatie van kleine niertumoren in vergelijking met partiële nefrectomie beschreven. Aangezien de in de literatuur beschreven populatie patiënten die een ablatie ondergingen over het algemeen ouder is en meer comorbiditeit heeft dan de populatie patiënten die een partiële nefrectomie ondergingen is de kans dat deze bevinding berust op selectie bias reëel. (Rivero, 2018; Thomson, 2018; Uhlig, 2019) In de mortaliteit binnen 30 dagen na behandeling is geen verschil aangetoond binnen de verschillende nefronsparende behandelingen. Verder is er voorzichtig bewijs dat de kans op complicaties na ablatie lager is dan na open of laparoscopische partiële nefrectomie (Larcher, 2018) al blijkt dit niet uit alle studies (Patel, 2017) en lijkt RAPN een vergelijkbaar risico op complicaties en nierfunctie verlies te hebben als percutane ablatie (Kim, 2015). Het nadeel van de behandeling met ablatie is dat er niet altijd pathologie verkregen kan worden of dat een tijdens de ablatie verkregen biopt niet representatief is. Dit kan een overbehandeling betekenen in de follow-up als de behandelde tumor goedaardig was. Ook kan er na ablatie op basis van de postoperatieve beeldvorming vaak lastig een uitspraak gedaan worden over de radicaliteit van de ablatie en zijn kleine randresiduen niet uitgesloten op de directe post operatieve controle CT. Dit blijkt ook uit de eerder genoemde meta-analyse van Pierorazio (2016). Uit deze meta-analyse bleek dat patiënten na ablatie vaker een re-interventie nodig hadden voor een recidief dan na een partiële nefrectomie. Na 1 re-interventie was de kankervrije overleving op de lange termijn voor beide behandelstrategieën gelijk.

Het literatuuronderzoek voor de onderzoeksvraag welke therapie de beste is voor de behandeling van niertumoren ≤ 4 cm was gericht op chirurgische technieken, RFA, MWA en cryoablatie. De rol van veel minder vaak voorkomende behandeltechnieken zoals high intensity focussed ultrasound (HIFU), irreversible electroporation (IRE) en stereotactische bestraling zijn in het uitgevoerde literatuuronderzoek niet meegenomen waardoor er over deze behandelingen geen aanbevelingen gegeven kunnen worden. De literatuur hierover is schaars al neemt het aantal publicaties toe. Uit één van de recentere meta-analyses naar de rol van radiotherapie bij niertumoren lijkt er bijvoorbeeld een goede lokale controle van $>90\%$ met weinig toxiciteit haalbaar. In deze review zijn de geïnccludeerde patiëntengroepen en tumoren echter zeer heterogeen en is er geen vergelijking met chirurgie uitgevoerd (Correa, 2019).

Samengevat blijkt dat geen van de behandelstrategieën eenduidig betere uitkomsten geeft omdat alle conclusies na interpretatie van de gevonden literatuur gegradeerd worden als laag of zeer laag. Een belangrijke reden van deze lage gradering is dat er in de beschikbare literatuur vrijwel altijd sprake is van confounding. Patiënten die ablatie ondergingen waren ouder en hadden meer comorbiditeit. Er zijn meerdere systematische reviews gedaan naar retrospectieve vergelijkende series die zowel cT1a als cT1b omvatten. Deze reviews lieten een vergelijkbaar resultaat zien als de voorzichtige conclusie die op basis van de bij deze

PICO verkregen gerandomiseerde literatuur getrokken kan worden: er worden geen overtuigende verschillen gevonden in kanker specifieke mortaliteit tussen de verschillende behandelstrategieën (Klatte, 2011; Rivero, 2018; Scosyrev, 2014). Ook in deze reviews was er sprake van de eerder genoemde selectiebias: oudere en ziekere patiënten ondergingen vaker een vorm van ablatie dan partiële nefrectomie.

De conclusie die wel getrokken kan worden is dat er een kennislacune bestaat met betrekking tot de vraag welke behandeling de beste is bij cT1a niertumoren. Het lijkt de werkgroep hierom wenselijk om patiënten met cT1a niertumoren prospectief te registreren in een landelijke database waarbij tevens de RENAL score wordt vastgelegd zodat in de toekomst beter de voor- en nadelen van de behandelopties in de Nederlandse setting gewogen kunnen worden. Alhoewel er geen complexiteitscore superieur is in vergelijking met de andere scores is de werkgroep van mening dat de RENAL score door de eenvoud en toepasbaarheid de voorkeur heeft. Dit vergt overeenstemming en inzet van de diverse betrokken disciplines.

Onderbouwing

Achtergrond

Partiële nefrectomie is de huidige behandelstandaard voor kleine niertumoren. De laatste jaren zijn ablatieve technieken steeds meer toegepast, vooral in niet-operabele patiënten, met goede resultaten. De resultaten van de ablatieve technieken lijken vergelijkbaar met chirurgie. De rol van de verschillende behandelstrategieën is niet goed duidelijk. In deze module wordt getracht antwoord te geven op de vraag wat de beste behandeling is van niertumoren ≤ 4 cm (partiële nefrectomie, ablatieve technieken, afwachtend beleid)?

Conclusies / Summary of Findings

Overleving. Ziektevrije overleving. Mortaliteit.

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van active surveillance op algehele overleving ten opzichte van partiële nefrectomie of ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Alam, 2019)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Active surveillance is enigszins gerelateerd aan een hogere kanker-specifieke mortaliteit ten opzichte van thermo-ablatie en ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Xing, 2018; Uhlig, 2018)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Uitgestelde therapie zou kanker-specifieke overleving kunnen verlagen ten opzichte van cryo-ablatie en ten opzichte van thermo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Uhlig, 2018)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van robot-assisted partiële nefrectomie op de mortaliteit ten opzichte van radiofrequentie ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Kim, 2015)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van thermo-ablatie op mortaliteit ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Stern, 2007; Bensalah, 2007)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van cryo-ablatie op mortaliteit ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Thompson, 2015; Desai, 2005)</i></p>
Laag GRADE	<p>Percutane ablatie, cryo- of thermo-ablatie zou overall mortaliteit kunnen verhogen ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Talenfeld, 2018; Zhou, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van percutane ablatie op niercelcarcinoom-specifieke mortaliteit ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Talenfeld, 2018; Zhou, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van locale tumorablatie op mortaliteit binnen 30 dagen ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Larcher, 2017)</i></p>
<u>Disease-free survival, recurrence-free survival, metastasen</u>	
Redelijk GRADE	<p>Er lijkt geen verschil in recurrence free survival te zijn tussen thermo-ablatie en partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Guan, 2012)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van laparoscopische cryoablatie op recurrence free survival ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Klatte, 2011)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van robot-assisted partiële nefrectomie op het recidiefpercentage ten opzichte van cryo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Guillotreau, 2012)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van thermo-ablatie op recidiefkans ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Stern, 2007; Bensalah, 2007)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van laparoscopische cryo-ablatie op de recidiefkans ten opzichte van laparoscopische partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Desai, 2005)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van robot-assisted partiële nefrectomie op het percentage metastasen ten opzichte van cryo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Guillotreau, 2012)</i></p>
----------------------------	--

Complicaties

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van robot-assisted partiële nefrectomie op de overall complication rate ten opzichte van open nefrectomie, radiofrequentie ablatie en laparoscopische cryo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Ramirez, 2016; Kim, 2015; Guillotreau, 2015; Maurice, 2017)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van robot-assisted partiële nefrectomie op de overall cardiovasculaire complicaties ten opzichte van open nefrectomie, radiofrequentie ablatie en laparoscopische cryo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Maurice, 2017)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van robot-assisted partiële nefrectomie op de overall genito-urologische complicaties ten opzichte van open nefrectomie, radiofrequentie ablatie en laparoscopische cryo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Maurice, 2017)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van robot-assisted partiële nefrectomie op de surgical site infection rate ten opzichte van open nefrectomie, radiofrequentie ablatie en laparoscopische cryo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Maurice, 2017)</i></p>
Redelijk GRADE	<p>Het risico op postoperatieve complicaties lijkt lager te zijn na thermo-ablatie dan na partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.</p> <p><i>Bronnen: (Guan, 2012)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van cryo-ablatie op major complications ten opzichte van RFA bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Atwell, 2013)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van laparoscopische cryoablatie op operatiecomplicaties ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Klatte, 2011)</i></p>
Laag GRADE	<p>Locale tumorablatie lijkt de kans op overall complicaties binnen 30 dagen te verlagen ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Larcher, 2017)</i></p>

Kwaliteit van Leven

Zeer laag GRADE	<p>Er is onvoldoende evidence over het effect van active surveillance op kwaliteit van leven ten opzichte van partiële of radicale nefrectomie of ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4cm.</p> <p><i>Bronnen: (Alam, 2019)</i></p>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de 23 studies werden vijf verschillende soorten interventies vergeleken met andere interventies. De onderzochte interventies waren: (1) conservatieve therapie, (2) (robot-assisted) partiële nefrectomie, (3) thermo-ablatie (RFA of MWA), (4) cryo-ablatie en (5) ablatie niet nader gespecificeerd (in de studie werd niet vermeld om wat voor een type ablatie het ging, en werd er ook geen onderscheid gemaakt).

1. Conservatief beleid

Conservatieve therapie ("active surveillance" en "deferred therapy") werd in drie observationele studies vergeleken met partiële nefrectomie (PN) (Alam, 2019; Xing, 2018), ablatie niet nader omschreven Alam, 2019), cryo- of thermo-ablatie (Uhlig, 2018) of thermo-ablatie (Xing, 2018). In alle 3 de studies werd gecorrigeerd voor confounding. Toch is er mogelijk vertekening doordat er te weinig rekening is gehouden met versturende factoren zoals leeftijd en comorbiditeit in de studie van Alam. In 2 studies werd gebruik gemaakt van de "Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare database" (multi-center registratie, bronpopulatie circa 28% van de bevolking van de VS) (Xing, 2018; Uhlig, 2018) en in de studie van Alam werd gebruik gemaakt van de "Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) Registry" (multi-center, prospectieve registratie uit de VS) (Alam, 2019). Het is niet duidelijk of er overlap zit tussen de studies van Xing (2018) en Uhlig (2018), waardoor mogelijk dezelfde patiënten in beide studies voorkomen. In de 3 studies samen zijn 2580 patiënten opgenomen bij wie conservatieve therapie werd toegepast, vergeleken met 3051 patiënten die PN ondergingen, 27 patiënten die behandeld werden met een niet nader gespecificeerde vorm van ablatie, 315 patiënten die behandeld werden met cryo-ablatie en 1053 patiënten die behandeld werden met thermo-ablatie.

2. Robot-geassisteerde partiële nefrectomie

In 4 retrospectieve studies werd robot geassisteerde partiële nefrectomie (Robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) (Ramirez, 2016; Maurice, 2017; Kim, 2015; Guillotreau, 2012) vergeleken met open partiële nefrectomie (OPN) (Ramirez, 2016; Maurice, 2017), RFA (Kim, 2015) en laparoscopische cryo-ablatie (LCA) (Guillotreau, 2012). De data werden verkregen uit een ziekenhuisdatabase uit de VS (Ramirez, 2016; Maurice, 2017; Guillotreau, 2012) of uit Zuid-Korea (Kim, 2015). In de studie van Ramirez (2016) werd gecorrigeerd voor confounding, in die van Maurice (2017) niet. Bij Guillotreau (2012) werd voor de uitkomst postoperatieve complicaties wel gecorrigeerd voor confounding, maar voor de uitkomsten recidief en metastase niet. Bovendien was circa 25% van de tumoren benigne of was de exacte tumordiagnose onduidelijk. Kim (2015) maakte gebruik van een propensity score. Een propensity score is een manier om op basis van vele confounders een inschatting te maken op een kans op een uitkomst (zoals bijvoorbeeld mortaliteit). Bij alle 4 de studies was er een risico op bias door vertekening, onduidelijke definitie van geïncludeerde patiënten of uitkomsten of door verschil in lengte van follow-up. In alle 4 studies tezamen werden 1259 patiënten die met RAPN behandeld waren vergeleken met 279 patiënten die met OPN waren behandeld, 41 patiënten die met met RFA waren behandeld en 226 patiënten die met LCA waren behandeld.

3. Ablatie

Er zijn 16 studies geïncludeerd waarin een of andere vorm van ablatie werd onderzocht.

a. Thermo-ablatie: radiofrequency ablation (RFA) en microwave ablation (MWA)

Er zijn 9 studies geïncludeerd waarin eRFA (Chang, 2015; Kim, 2015; Olweny, 2012; Stern, 2007; Takaki, 2010) laparoscopische RFA (LRFA) (Park, 2018; Ji, 2016; Bensalah, 2007) en laparoscopische MWA (Guan, 2012) werden vergeleken met niet nader gespecificeerde partiële nefrectomie (PN) (Chang, 2015; Olweny, 2012; Stern, 2007; Takaki, 2010; Guan, 2012), laparoscopische partiële nefrectomie (LPN) (Ji, 2016; Bensalah, 2007), RAPN (Kim, 2015) en OPN (Park, 2018). Er werd niet vermeld of dit percutane RFA was of niet. Eén van deze studies was een RCT in China (Guan, 2012), de overige studies betroffen retrospectieve analyses van klinische data in de VS (Bensalah, 2007; Stern, 2007; Olweny, 2012), China (Ji, 2016; Chang, 2015), Zuid-Korea (Kim, 2015; Park, 2018) en Japan (Takaki, 2010). In vier van de observationele studies werd correctie toegepast voor confounding (Chang, 2015; Kim, 2015; Olweny, 2012; Ji, 2016); in de overige vier niet (Stern, 2007; Takaki, 2010; Park, 2018; Bensalah, 2007). Kim (2015) maakte gebruik van een propensity score. Een propensity score is een manier om op basis van vele confounders een inschatting te maken op een kans op een uitkomst (zoals bijvoorbeeld mortaliteit). Over het algemeen hadden de patiënten die thermo-ablatie ondergingen een slechtere prognose (ouder, minder goede conditie) dan patiënten die een niet nader gespecificeerde PN ondergingen. Het risico op bias was laag in de RCT (Guan, 2012) en in de observationele studies van Chang (2015) en Ji (2016), matig in de studies van Olweny (2012) en Park (2018) en hoog in de studies van Stern (2007), Takaki (2010) en Bensalah (2007). In alle 9 studies samen werden 453 patiënten behandeld met thermo-ablatie vergeleken met 377 patiënten die behandeld waren met (open of laparoscopische) partiële nefrectomie.

b. Cryo-ablatie

In vijf observationele studies werd cryo-ablatie (CA) (Atwell, 2013; Guillotreau, 2012; Thompson, 2015) of laparoscopische CA (LCA) (Klatte, 2011; Desai, 2005) vergeleken met robot-geassisteerde partiële nefrectomie (Guillotreau, 2012), niet nader gespecificeerde PN (Klatte, 2011; Thompson, 2015), LPN (Desai, 2005) en RFA (Atwell, 2013; Thompson, 2015). Alle studies zijn retrospectieve analyses van ziekenhuis data uit de VS (Atwell, 2013; Thompson, 2015; Desai, 2005) of uit Oostenrijk (Klatte, 2011). In één studie werden groepen patiënten (gematched op PADUA-score, nierfunctie, Charlson comorbidity index en geslacht) vergeleken (Klatte, 2011), in één studie werd gecorrigeerd voor confounding (Thompson, 2015). In de studies van Desai en Atwell werd niet gecorrigeerd voor confounding (Desai, 2005; Atwell, 2013). Bij Guillotreau (2012) werd voor de uitkomst postoperatieve complicaties wel gecorrigeerd voor confounding, maar voor de uitkomsten recidief en metastase niet. Bovendien was circa 25% van de tumoren benigne of was de exacte tumordiagnose onduidelijk. Het risico op bias was laag in de studie van Klatte (2011), matig in de studie van Thompson (2015) en hoog in de studies van Desai (2005) en Atwell (2013) en Guillotreau (2012). In de vijf studies samen werden 695 patiënten behandeld met (L)CA vergeleken met 1673 patiënten die behandeld waren met (L)PN, en 436 patiënten die behandeld waren met RFA.

c. Niet nader gespecificeerde vormen van ablatie

Er zijn drie studies geïncludeerd waarin percutane ablatie (Talenfeld, 2018), 'local tumor ablation' (Larcher, 2017) en cryo-of thermo-ablatie (Zhou, 2018) als 1 groep (ofwel alle drie de soorten ablatie zijn samen als één groep geanalyseerd) werden vergeleken met PN. Alle drie zijn analyses van de "Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare" dataset uit de VS. Het zou kunnen dat er overlap zit tussen de drie studies, waardoor mogelijk dezelfde patiënten in meer studies voorkomen. Alle drie de analyses maakten gebruik van methoden om confounding tegen te gaan door inverse probability of treatment weighting (Talenfeld, 2018)

of propensity score matching (Larcher, 2017; Zhou, 2018). Het risico op bias was laag in alle drie studies. In de drie studies samen werden 1577 patiënten behandeld met ablatie vergeleken met 2869 patiënten die waren behandeld met PN.

Resultaten

De resultaten uit de literatuur zijn van onvoldoende methodologische kwaliteit en betreffen te kleine patiënten aantallen om duidelijke uitspraken te kunnen doen omtrent de meest effectieve therapie bij niertumoren ≤ 4 cm. Geen van de vergelijkingen geeft duidelijk uitsluitel omtrent de meest effectieve interventie.

4. Overleving. Ziektevrije overleving. Mortaliteit.

In de verschillende artikelen wordt mortaliteit of overleving op verschillende manieren gerapporteerd, soms als algehele overleving) of overall mortality die complementair zijn (survival=1-mortality), maar soms ook als cancer-specific survival of cancer-specific mortality. Die laatste twee uitkomsten zijn niet complementair, omdat er naast cancer-specific mortality ook other cause mortality kan zijn.

De Hazard Ratio (HR) (95% CI) voor OS bij **active surveillance** ten opzichte van radicale of partiële nefrectomie of ablatie (niet nader omschreven) gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en Charlson Comorbidity Index (CCI) was 1,66 (0,72; 3,81) (Alam, 2019).

Na **RAPN** werd evenveel **mortaliteit** gezien als na OPN (7,4%) ($p=0,764$) in groepen gematcht met een propensity score (Kim, 2015).

In de studie van Bensalah (2007) werd meer **mortaliteit** gevonden na **LRFA** (6/38) (gemiddelde follow-up duur 25 maanden) dan na LPN (1/50) (gemiddelde follow-up duur 15 maanden).

In het onderzoek van Thompson (2015) was de HR (95% CI) gecorrigeerd voor leeftijd en Charlson comorbidity score voor **cryo-ablatie** ten opzichte van partiële nefrectomie 1,72 (1,09; 2,71), $p=0,019$. Desai (2005) meldt 3 doden (4%) na laparoscopische cryo-ablatie, versus 0 na laparoscopische partiële nefrectomie ($p=0,09$).

De adjusted HR (95% CI) voor **overall mortaliteit** van **percutane ablatie** versus partiële nefrectomie gerapporteerd door Talenfeld (2018) was 1,93 (1,50; 2,49). Zhou (2018) rapporteerde een HR (95% CI) van 1,44 (1,01; 2,068) voor cryo- of thermo-ablatie ten opzichte van partiële nefrectomie.

De gecorrigeerde OR (95% CI) voor algehele **mortaliteit binnen 30 dagen** na **locale tumorablatie** versus partiële nefrectomie was 2,27 (0,7; 7,34), $p=0,2$ (Larcher, 2017).

De HR (95% CI) voor **cancer-specific mortality** voor **active surveillance** ten opzichte van thermo-ablatie gecorrigeerd voor een propensity score gebaseerd op 17 variabelen was 1,45 (1,13; 2,59) (Xing, 2018). De HR (95% CI) voor active surveillance ten opzichte van partiële nefrectomie gecorrigeerd voor dezelfde propensity score was 2,02 (1,35 to 3,09) (Xing, 2018).

De HR (95% CI) voor **cancer-specific survival** voor **deferred therapy** ten opzichte van cryoablatie

gecorrigeerd voor leeftijd, tumor gradering en tumor grootte was 0,25 (0,14; 0,45) (Uhlig, 2018). De HR (95% CI) voor deferred therapy ten opzichte van thermo-ablatie gecorrigeerd voor leeftijd, tumor gradering en tumor grootte was 0,27 (0,13; 0,55) (Uhlig, 2018). (In het artikel van Uhlig (2018) wordt dit resultaat onduidelijk beschreven: "After adjustment for age at diagnosis, tumor grade, and tumor size, patients treated with cryosurgery or thermal ablation had a statistically significant improved CSS when compared to patients deferring therapy (HR 0.25, 95% CI 0.14 to 0.45, $p < 0.001$; HR 0.27, 95% CI 0.13 to 0.55, $p < 0.001$).").

De gecorrigeerde HR (95% CI) voor **niercelcarcinoom-specifieke mortaliteit** na **percutane ablatie** versus partiële nefrectomie was 1,99 (0,96; 4,14) (Talenfeld, 2018) en van cryo- of thermo-ablatie versus partiële nefrectomie was de gecorrigeerde HR (95% CI) 1,47 (0,60; 3,59) (Zhou, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **algehele overleving** bij **conservatieve therapie** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias als gevolg van inadequate correctie voor confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **cancer-specific mortality** bij **conservatieve therapie** begon laag en is niet verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **cancer-specific survival** bij **conservatieve therapie** begon laag en is niet verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **mortaliteit** bij **RAPN** begon laag en is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **mortaliteit** bij **thermo-ablatie** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat er geen rekening is gehouden met confounding en vanwege differentiële follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **mortaliteit** bij **cryo-ablatie** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **overall mortaliteit** bij **niet nader gespecificeerde vormen van ablatie** begon laag en is niet verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **mortaliteit binnen 30 dagen** bij **niet nader gespecificeerde** begon laag en is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **niercelcarcinoom-specifieke mortaliteit** bij **niet nader gespecificeerde vormen van ablatie** begon laag en is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

5. Disease-free survival, recurrence-free survival, metastasen

De uitkomst disease-free survival wordt gelijk gesteld met recurrence-free survival. Behalve survival maten (tijd tot een event, met als effectmaat Hazard Ratio of log rank test) worden hier ook percentages recidieven of metastasen vermeld, met als effectmaat Odds Ratio of Relative Risk.

In de RCT van Guan (2012) werd geen statistisch significant verschil gevonden in **recurrence free survival**, log rank test p-waarde van 0,5414. In de observationele studies met correctie voor confounding werden Odds Ratios (95% CI) gevonden van respectievelijk 0,766 (0,197; 2,984), $p=0,701$ (Chang, 2015), 1,04 (0,06; 18,55), $p=0,27$ (Ji 2016) en 0,31 (0,05; 1,93), $p=0,21$ (Olweny, 2012). In de overige studies was het risico op bias hoog omdat er geen rekening werd gehouden met confounding (Takaki, 2010; Stern, 2007; Park, 2018). Deze zijn in de conclusie niet meegenomen.

Het **recidiefpercentage** na **RAPN** (0%) was lager dan na LCA (11%) ($p<0,0001$), maar dit was vertekend door een groot verschil in mediane follow-up duur (respectievelijk 4,8 en 44,5 maanden) (Guillotreau, 2012).

Het **percentage metastasen** na **RAPN** (0,5%) was lager dan na LCA (5,6%) ($p=0,0021$), maar dit was vertekend door een groot verschil in mediane follow-up duur (respectievelijk 4,8 en 44,5 maanden) (Guillotreau, 2012).

In de studie van Stern (2007) over (**LRFA**) werd geen verschil gevonden in **recidiefkans** na minstens 2 jaar (5%); in de studie van Bensalah (2007) was er 1 recidief in 38 patiënten na LRFA (follow-up gemiddeld 25 maanden), en geen na LPN (follow-up gemiddeld 15 maanden).

In het onderzoek van Klatte (2011) werd na **laparoscopische cryo-ablatie** een 3-jaars **recurrence free survival** gemeld van 83%, tegen 100% na partiële nefrectomie in groepen die gematcht waren voor age-adjusted Charlson comorbidity index, PADUA score, preoperatieve eGFR en geslacht (log rank test $p=0,015$).

In het onderzoek van Desai 2005 werden 3% **recidieven** gevonden na **laparoscopische cryo-ablatie** versus 0,6% na laparoscopische partiële nefrectomie. Dit betekent een RR (95% CI) van 3,92 (0,36; 42,60), $p=0,2613$

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief** na **RAPN** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias als gevolg van differentiële follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **metastase** na **RAPN** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias als gevolg van differentiële follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **ziektevrije overleving** na **thermo-ablatie** begon hoog en is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief** na **thermo-ablatie** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat er geen rekening is gehouden met confounding en vanwege differentiële follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recurrence free survival** na **cryo-ablatie** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief** na **cryo-ablatie** begon laag en is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door onvoldoende rekening te houden met confounding en door differentiële follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

6. Complicaties

Overall complication rate na RAPN wordt in vier studies vermeld (Ramirez, 2016; Kim, 2015; Guillotreau, 2012; Maurice, 2017), die een vergelijking maken van RAPN, respectievelijk met open partiële nefrectomie (Ramirez, 2016; Maurice, 2017), RFA (Kim, 2015) en laparoscopische cryoablatie (Guillotreau, 2012). Ten opzichte van OPN werd een adjusted OR (95% CI) gevonden van 0,63 (0,41; 0,97) (Ramirez, 2016) en een unadjusted OR van 0,46 (0,29; 0,75) (Maurice 2017), ten opzichte van RFA was het percentage complicaties in de RAPN groep gematcht op propensity score iets lager (11,1% versus. 14,8%; $p=0,434$), en ten opzichte van LCA werd een adjusted OR (95% CI) gevonden van 0,55 (0,29; 1,11).

Rate of overall cardiovascular complications. Er werden minder cardiovasculaire complicaties gezien na RAPN (1,3%) dan na OPN (6,4%) ($p=0,01$), maar dit verschil was niet gecorrigeerd voor confounding (Maurice 2017).

Rate of overall genitourinary complications. Er werden minder genito-urologische complicaties gezien na RAPN (0,3%) dan na OPN (3,6%) ($p=0,02$), maar dit verschil was niet gecorrigeerd voor confounding (Maurice 2017).

Rate of surgical site infections. Er werden minder surgical site infecties gezien na RAPN (1,7%) dan na OPN (8,2%) ($p<0,01$), maar dit verschil was niet gecorrigeerd voor confounding (Maurice, 2017).

In de RCT (Guan, 2012) werd een lager percentage complicaties gerapporteerd na thermo-ablatie (12,5%) dan na partiële nefrectomie (33,3%), RR (95% CI) 0,3750 (0,1622; 0,8670), $p=0,0218$ (Guan, 2012). In de overige studies van was het risico op bias hoog omdat er geen rekening werd gehouden met confounding (Takaki, 2010; Stern, 2007; Bensalah, 2007). Deze zijn in de conclusie niet meegenomen.

In het onderzoek van Atwell (2013) werd na cryoablatie 5,1% major complications gerapporteerd en na RFA 4,3%. Dat betekent een RR (95% CI) van 1,19 (0,49; 2,86), $p=0,7032$.

Door Klatter (2011) werd na laparoscopische cryoablatie 20% operatiecomplicaties gerapporteerd versus 17% na partiële nefrectomie in groepen die gematcht waren voor age-adjusted Charlson comorbidity index, PADUA-score, preoperatieve eGFR en geslacht. Dat betekent een RR (95% CI) van 1,14 (0,52; 2,50), $p=0,7384$.

De gecorrigeerde OR (95% CI) voor **complicaties binnen 30 dagen van locale tumorablatie** ten opzichte van partiële nefrectomie was 0,38 (0,28; 0,5), $p < 0,001$ (Larcher, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **overall complication rate** na **RAPN** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door differentiële follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **overall cardiovasculaire complicaties** na **RAPN** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, geen rekening gehouden met confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **overall genito-urologische complicaties** na **RAPN** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, geen rekening gehouden met confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **surgical site infections** na **RAPN** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, geen rekening gehouden met confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **complicaties** na **thermo-ablatie** begon hoog en is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **major complications** na **cryo-ablatie** begon laag en is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **operatiecomplicaties** na **cryo-ablatie** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **overall complicaties binnen 30 dagen** na **niet nader gespecificeerde vormen van ablatie** begon laag en is niet verlaagd.

7. Quality of life

Van alle geïncludeerde artikelen was het artikel van Alam (2019) het enige dat de uitkomst kwaliteit van leven rapporteerde. De gemiddelde score (95% CI) op de **SF-12** in de groep die **active surveillance** kreeg gecorrigeerd voor tijd, leeftijd, geslacht, CCI en BMI was 3,23 (0,47; 5,99) punten lager dan in de groep die partiële nefrectomie onderging ($p=0,02$)(Alam, 2019).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **kwaliteit van leven** bij **conservatieve therapie** begon laag en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias als gevolg van inadequate correctie voor confounding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van de ene behandeling van een niertumor ≤ 4 cm in vergelijking met een andere behandeling?

P: T1a niercelcarcinoom;

I: Afwachtend beleid, Actieve monitoring, Ablatie, Radiofrequency ablation (RFA), Microwave ablation (ablatie (MWA)), Cryoablatie (CA), High intensity focused ultrasound (HIFU), Irreversible electroporation (IRE), Laparoscopische partiële nefrectomie, Robot geassisteerde partiële nefrectomie, Radiotherapie.

C: Nefrectomie, Partiële nefrectomie, of één van de andere bovengenoemde behandelingen

O: Overleving, Ziektevrije overleving, Tijd tot recidief, Complicaties, Kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de uitkomstmaten overleving, tijd tot recidief, complicaties en kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een odds ratio OR $< 0,8$ of $> 1,25$ als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor alle hierboven genoemde uitkomstmaten. De odds ratio is de verhouding tussen twee wedverhoudingen of odds. De wedverhouding is de verhouding tussen de waarschijnlijkheid dat een gebeurtenis voorvalt (zal voorvallen) en de waarschijnlijkheid dat ze niet voorvalt (zal voorvallen).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is in februari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 923 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies waarin de uitkomsten van verschillende mogelijke interventies (met uitzondering van radicale nefrectomie) werden vergeleken bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 56 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 23 studies definitief geselecteerd. In de systematische review van Uhlig (2019) werd geen onderscheid gemaakt tussen T1a en T1b niertumoren. De studies die geïnccludeerd waren in deze systematische review werden separaat beoordeeld op de inclusiecriteria van de zoekvraag. De individuele studies waarbij het mogelijk was om uitkomsten bij mensen met een T1a tumor te extraheren werden geïnccludeerd.

Resultaten

Er zijn 23 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Alam, R., Patel, H. D., Osumah, T., Srivastava, A., Gorin, M. A., Johnson, M. H., ... & Allaf, M. E. (2019). Comparative effectiveness of management options for patients with small renal masses: a prospective cohort study. *BJU international*, 123(1), 42-50.
- 2 - Atwell, T. D., Schmit, G. D., Boorjian, S. A., Mandrekar, J., Kurup, A. N., Weisbrod, A. J., ... & Lohse, C. M. (2013). Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *American Journal of Roentgenology*, 200(2), 461-466.
- 3 - Bensalah, K., Zeltser, I., Tuncel, A., Cadeddu, J., & Lotan, Y. (2008). Evaluation of costs and morbidity associated with laparoscopic radiofrequency ablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating small renal tumours. *BJU international*, 101(4), 467-471.
- 4 - Chang, X., Liu, T., Zhang, F., Ji, C., Zhao, X., Wang, W., & Guo, H. (2015). Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1a renal-cell carcinoma: long-term clinical and oncologic outcomes based on a propensity score analysis. *Journal of endourology*, 29(5), 518-525.
- 5 - Correa, Rohann JM, et al. "The emerging role of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis." *European urology focus* 5.6 (2019): 958-969.
- 6 - Desai, M. M., Aron, M., & Gill, I. S. (2005). Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*, 66(5), 23-28.
- 7 - Freifeld, Y., & Lotan, Y. (2020). Financial Considerations in the Management of Small Renal Masses. In *Renal Mass Biopsy* (pp. 31-40). Springer, Cham.
- 8 - Guan, W., Bai, J., Liu, J., Wang, S., Zhuang, Q., Ye, Z., & Hu, Z. (2012). Microwave ablation versus partial nephrectomy for small renal tumors: Intermediate-term results. *Journal of surgical oncology*, 106(3), 316-321.
- 9 - Guillotreau, J., Haber, G. P., Autorino, R., Miocinovic, R., Hillyer, S., Hernandez, A., ... & Stein, R. J. (2012). Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *European urology*, 61(5), 899-904.
- 10 - Ji, C., Zhao, X., Zhang, S., Liu, G., Li, X., Zhang, G., ... & Guo, H. (2016). Laparoscopic radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for cT1a renal tumors: long-term outcome of 179 patients. *Urologia internationalis*, 96(3), 345-353.
- 11 - Khalifeh, A., Autorino, R., Hillyer, S. P., Laydner, H., Eyraud, R., Panumatrasamee, K., ... & Kaouk, J. H. (2013). Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *The Journal of urology*, 189(4), 1236-1242.
- 12 - Kim, S. H., Lee, E. S., Kim, H. H., Kwak, C., Ku, J. H., Lee, S. E., ... & Hwang, S. I. (2015). A propensity-matched comparison of perioperative complications and of chronic kidney disease between robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy and radiofrequency ablative therapy. *Asian journal of surgery*, 38(3), 126-133.
- 13 - Klatte, T., Mauermann, J., Heinz-Peer, G., Waldert, M., Weibl, P., Klingler, H. C., & Remzi, M. (2011). Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *Journal of endourology*, 25(6), 991-997.
- 14 - Kutikov, A., & Uzzo, R. G. (2009). The RENAL nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *The Journal of urology*, 182(3), 844-853.
- 15 - Larcher, A., Sun, M., Dell'Oglio, P., Trudeau, V., Boehm, K., Schiffmann, J., ... & Montorsi, F. (2017). Mortality, morbidity

and healthcare expenditures after local tumour ablation or partial nephrectomy for T1A kidney cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 43(4), 815-822.

- 16 - Leone, A. R., Diorio, G. J., Spiess, P. E., & Gilbert, S. M. (2016). Contemporary issues surrounding small renal masses: evaluation, diagnostic biopsy, nephron sparing, and novel treatment modalities. *Oncology*, 30(6).
- 17 - Maurice, M. J., Ramirez, D., Kara, Ö., Malkoç, E., Nelson, R. J., Fareed, K., ... & Kaouk, J. H. (2017). Optimum outcome achievement in partial nephrectomy for T1 renal masses: a contemporary analysis of open and robot-assisted cases. *BJU international*, 120(4), 537-543.
- 18 - Olweny, E. O., Park, S. K., Tan, Y. K., Best, S. L., Trimmer, C., & Cadeddu, J. A. (2012). Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *European urology*, 61(6), 1156-1161.
- 19 - Park, J. M., Yang, S. W., Shin, J. H., Na, Y. G., Song, K. H., & Lim, J. S. (2019). Oncological and functional outcomes of laparoscopic radiofrequency ablation and partial nephrectomy for T1a renal masses: A retrospective single-center 60 month follow-up cohort study. *Urology journal*, 16(1), 44-49.
- 20 - Parker, P. A., Alba, F., Fellman, B., Urbauer, D. L., Li, Y., Karam, J. A., ... & Matin, S. F. (2013). Illness uncertainty and quality of life of patients with small renal tumors undergoing watchful waiting: a 2-year prospective study. *European urology*, 63(6), 1122-1127.
- 21 - Pierorazio, P. M., Johnson, M. H., Patel, H. D., Sozio, S. M., Sharma, R., Iyoha, E., ... & Allaf, M. E. (2016). Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*, 196(4), 989-999.
- 22 - Ramirez, D., Maurice, M. J., Caputo, P. A., Nelson, R. J., Kara, Ö., Malkoç, E., & Kaouk, J. H. (2016). Predicting complications in partial nephrectomy for T1a tumours: does approach matter?. *BJU international*, 118(6), 940-945.
- 23 - Rivero, J. R., De La Cerda III, J., Wang, H., Liss, M. A., Farrell, A. M., Rodriguez, R., ... & Kaushik, D. (2018). Partial nephrectomy versus thermal ablation for clinical stage T1 renal masses: systematic review and meta-analysis of more than 3,900 patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 29(1), 18-29.
- 24 - Scosyrev E, Wu K, Levey HR, Agrawal V, Beckham C, Wu G, et al. Overall survival after partial versus radical nephrectomy for a small renal mass: Systematic review of observational studies. 2014; *Urology Practice*. 1(1):27-34.
- 25 - Shen, Z., Xie, L., Xie, W., Hu, H., Chen, T., Xing, C., ... & Tian, D. (2016). The comparison of perioperative outcomes of robot-assisted and open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 14(1), 220
- 26 - Sotimehin, A. E., Patel, H. D., Alam, R., Gorin, M. A., Johnson, M. H., Chang, P., ... & Pierorazio, P. M. (2019). Selecting patients with small renal masses for active surveillance: a domain based score from a prospective cohort study. *The Journal of urology*, 201(5), 886-892.
- 27 - Stern, J. M., Svatek, R., Park, S., Hermann, M., Lotan, Y., Sagalowsky, A. I., & Cadeddu, J. A. (2007). Intermediate comparison of partial nephrectomy and radiofrequency ablation for clinical T1a renal tumours. *BJU international*, 100(2), 287-290.
- 28 - Takaki, H., Yamakado, K., Soga, N., Arima, K., Nakatsuka, A., Kashima, M., ... & Sugimura, Y. (2010). Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Japanese journal of radiology*, 28(6), 460-468.
- 29 - Talenfeld, A. D., Gennarelli, R. L., Elkin, E. B., Atoria, C. L., Durack, J. C., Huang, W. C., & Kwan, S. W. (2018). Percutaneous ablation versus partial and radical nephrectomy for T1a renal cancer: a population-based analysis. *Annals of internal medicine*, 169(2), 69-77.
- 30 - Thompson, R. H., Atwell, T., Schmit, G., Lohse, C. M., Kurup, A. N., Weisbrod, A., ... & Boorjian, S. A. (2015). Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *European urology*, 67(2), 252-259.
- 31 - Uhlig, A., Hahn, O., Strauss, A., Lotz, J., Trojan, L., Müller-Wille, R., & Uhlig, J. (2018). Treatment for localized T1a clear cell renal cell carcinoma: survival benefit for cryosurgery and thermal ablation compared to deferred therapy. *Cardiovascular and interventional radiology*, 41(2), 277-283.
- 32 - Waldert, M., & Klatte, T. (2014). Nephrometry scoring systems for surgical decision-making in nephron-sparing surgery. *Current opinion in urology*, 24(5), 437-440.
- 33 - Wu, Z., Li, M., Liu, B., Cai, C., Ye, H., Lv, C., ... & Xiao, L. (2014). Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(4).
- 34 - Xiaobing, W., Wentao, G., Guangxiang, L., Fan, Z., Weidong, G., Hongqian, G., & Gutian, Z. (2017). Comparison of radiofrequency ablation and partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *BMC urology*, 17(1), 79.

35 - Xing, M., Kokabi, N., Zhang, D., Ludwig, J. M., & Kim, H. S. (2018). Comparative effectiveness of thermal ablation, surgical resection, and active surveillance for T1a renal cell carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)–Medicare-linked population study. *Radiology*, 288(1), 81-90.

36 - Zhou, M., Mills, A., Noda, C., Ramaswamy, R., & Akinwande, O. (2018). SEER study of ablation versus partial nephrectomy in cT1A renal cell carcinoma. *Future Oncology*, 14(17), 1711-1719.

Behandeling van T1b niertumoren

Uitgangsvraag

Welke behandeling (partiële nefrectomie, totale nefrectomie, stereotactic ablative body radiotherapy (SABR), percutane ablatie) kan het beste worden toegepast bij patiënten met een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom tussen 4-7 cm (T1b)?

Aanbeveling

Overweeg bij cT1b niertumoren nefronsparende behandeling.

Gebruik RENAL nephrometry score bij bepalen van de behandelstrategie en registreer deze in het radiologie verslag en de conclusie van het multidisciplinair overleg.

Bepaal het behandeladvies in een multidisciplinair overleg en registreer de conclusie en overwegingen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuurstudie verricht naar de (on)gunstige effecten van partiële nefrectomie, totale nefrectomie, SABR en percutane ablatie bij patiënten met een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom tussen 4-7 cm (T1b).

PICO 1a: partiële vs totale nefrectomie

Helaas blijken er maar een paar bruikbare publicaties te zijn om de vraag te beantwoorden of een partiële nefrectomie bij T1b tumoren te verkiezen is boven een radicale nefrectomie (Jiang, 2019). Veel studies zijn niet gerandomiseerd, gaan meer over technische verschillen in de partiële nefrectomie, en zijn niet vergelijkend met nefrectomie. Op basis van de resultaten van de literatuuranalyse lijken er geen verschillen te zijn tussen partiële nefrectomie en totale nefrectomie voor de cruciale uitkomstmaten overleving en ziektevrije overleving en de belangrijke uitkomstmaten complicaties en nierfunctie. De bewijskracht werd beoordeeld als zeer laag vanwege imprecisie, inconsistentie en risico op bias. De studie van Jiang laat een duidelijk voordeel in nierfunctiebehoud zien voor de partiële nefrectomie vergeleken met een nefrectomie, maar er zijn geen andere studies die hiernaar hebben gekeken: mogelijk omdat het zo evident is dat bij niersparend opereren er minder nierfunctieverlies is dan bij een nefrectomie. Opvallend is dat de kans op complicaties in de studie van Jiang niet verschilt voor partiële of radicale nefrectomie. Dit kan berusten op een selectiebias: keuze voor partiële nefrectomie vooral bij jongere, fittere patiënten. Er werd geen literatuur gevonden voor het verschil tussen partiële en totale nefrectomie voor de belangrijke uitkomstmaten tijd tot recidief en kwaliteit van leven.

Samenvattend kunnen op grond van de gevonden beperkte literatuur geen conclusies getrokken worden met een hogere gradering dan "zeer laag" over de keuze tussen een partiële nefrectomie of een radicale nefrectomie bij T1b tumoren.

Naar de mening van de werkgroepleden is het verantwoord om een partiële nefrectomie bij T1b tumoren te overwegen mits dit technisch uitvoerbaar en oncologisch veilig is.

PICO 1b: (percutane) ablative techniques vs (partiële) nefrectomie

Helaas blijkt er maar 1 gedeeltelijk bruikbare publicatie te zijn die percutane ablatietechnieken vergelijkt met (partiele) nefrectomie voor de behandeling van cT1b tumoren. Op basis van de resultaten van de literatuuranalyse lijken er geen verschillen te zijn tussen (percutane) ablatieve therapieën en (partiële) nefrectomie voor de cruciale uitkomstmaten overleving en ziektevrije overleving en de belangrijke uitkomstmaten complicaties en nierfunctie. Hierbij dient te worden opgemerkt dat in deze review alle soorten percutane ablatie (MWA, RFA, Cryoablatie) door elkaar geanalyseerd werden. De bewijskracht werd beoordeeld als zeer laag vanwege risk of bias. Bij alle vergelijkende studies die percutane ablatie vergelijken met partiële nefrectomie of nefrectomie is sprake van een bias: patiënten die geopereerd worden zijn over het algemeen jonger en hebben minder comorbiditeit. Er werd geen literatuur gevonden dat percutane ablatieve therapieën met partiële nefrectomie voor de primaire uitkomstmaten tijd tot recidief en kwaliteit van leven vergelijkt. Er werd geen literatuur gevonden waarin SABR werd vergeleken met partiële nefrectomie.

Studies over recidiefkans en overleving van percutane ablatieve technieken bij T1b niercelcarcinoom zijn zeldzaam, en zijn niet-vergelijkend. De meeste technieken zijn ontwikkeld voor kleinere niertumoren en hebben een maximale grootte van een tumor waarvoor ze kunnen worden toegepast. Voor een aantal technieken in de praktijk tot 4-5 cm. Toepassing bij T1b tumoren tot 7 cm kan betekenen dat meerdere sessies nodig zijn om locale controle te verkrijgen. Voor de behandeling van T1b tumoren lijkt cryoablatie de aangewezen techniek aangezien daar door het gebruik van multipole naalden grotere ablatiezones te verkrijgen zijn dan met de op hitte gebaseerde ablatietechnieken. Verschillende retrospectieve studies laten zien dat cryoablatie een effectieve methode is voor de behandeling van T1b tumoren, met vergelijkbare lange termijnoverleving en met minder complicaties dan partiele nefrectomie maar wel met een hogere recidiefkans. (Aikawa, 2023; Caputo, 2017; Cazalas, 2023).

Er werden na de literatuursearch enkele niet-vergelijkende studies gevonden over SABR. Recent beschrijft Rich, 2022 in een overzichtsartikel de behandeling van T1a -T2 niertumoren met SABR. Het betreft meestal kleine series. De ervaringen die hierin worden beschreven, met korte follow-up, zijn gunstig, met goede lokale controle en beperkte toxiciteit. De resultaten van de recent gepubliceerde prospectieve fase II FASTRACK studie in 70 patiënten bevestigen dit samen met een 5-jaarskanker specifieke overleving van 98% (Siva, 2024).

De fractionering van SABR (1-5 fracties) hangt af van tumorgrootte en nabijgelegen radiosensitieve organen. Routinematige biopten na SABR worden niet aanbevolen, omdat positieve resultaten niet voorspellend zijn voor tumorprogressie en de tumor door de behandeling veranderingen ondergaat, zoals verminderde cellulaire activiteit en verhoogde fibrose. Beeldvorming met CT wordt gebruikt om de respons te beoordelen, waarbij veranderingen in tumorgrootte en contrastversterking over een langere periode worden gevolgd. Hoewel contrastversterking na SABR langzaam kan afnemen, kan deze aanvankelijk ook toenemen door inflammatoire effecten op de bloedvaten. De RECIST-criteria worden momenteel gebruikt voor responsbeoordeling (Siva, 2024). Betrouwbare beoordeling van de radicaliteit van SABR of van het herkennen van vroege recidieven is hierdoor niet goed mogelijk (Siva, 2024).

Bij de behandeling van T1b tumoren is het belangrijk om, op basis van patientkarakteristieken zoals leeftijd,

comorbiditeit en nierfunctie, in overleg met de patient de meest geschikte behandelingsmethode te kiezen. SABR en cryoablatie spelen vooral een rol bij oudere patienten met comorbiditeiten, voor wie een (partiele) nefrectomie niet haalbaar is.

Net als bij T1a tumoren lijkt het de werkgroep wenselijk om patiënten met cT1b niertumoren prospectief te registreren in een landelijke database waarbij tevens de RENAL score wordt vastgelegd zodat in de toekomst beter de voor- en nadelen van de behandelopties in de Nederlandse setting gewogen kunnen worden. Alhoewel er geen complexiteitsscore superieur is in vergelijking met de andere scores is de werkgroep van mening dat de RENAL score door de eenvoud en toepasbaarheid de voorkeur heeft. Dit vergt overeenstemming en inzet van de diverse betrokken disciplines.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Op grond van de beschikbare literatuur is het niet duidelijk of er verschil is tussen de diverse behandelingen voor de cruciale uitkomstmaten overleving en ziektevrije overleving en de belangrijke uitkomstmaten complicaties en nierfunctie.

Het postoperatieve herstel van patiënten na percutane technieken verloopt in het algemeen vlotter dan na een partiële nefrectomie. De opnameduur voor een partiële nefrectomie is langer dan voor ablatieve technieken. Percutane ablatie dient daarom bij oudere patiënten met meer comorbiditeit als alternatief voor een partiële nefrectomie besproken te worden. Hetzelfde geldt voor patiënten waarbij een partiële nefrectomie op grond van eerdere chirurgie als veel gecompliceerder wordt ingeschat. In deze situatie kunnen cryoablatie en SABR als alternatief worden overwogen, waarbij SABR een niet-invasieve en poliklinische behandeling is.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten effecten van percutane ablatieve technieken en partiële nefrectomie zijn niet goed onderzocht.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn in Nederland ziekenhuizen waar ervaring is met het uitvoeren van partiele nefrectomie en alternatieve technieken (percutane ablatie / SABR). Ziekenhuizen die niet over deze ervaring of mogelijkheden beschikken dienen patienten met T1b niertumoren te bespreken met een expertisecentrum. Door patienten te bespreken vindt er verspreiding van kennis plaats en wordt er meer naar eenduidig beleid gestreefd.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De keuze tussen partiële nefrectomie, de verschillende percutane ablatieve technieken zoals RFA, MWA, cryoablatie en SABR of radicale nefrectomie dient te worden gemaakt op basis van tumor karakteristieken (zoals tumorgrootte, lokalisatie van de tumor), patiënt karakteristieken (zoals leeftijd, levensverwachting, comorbiditeit, eerdere chirurgie), en voorkeur van de patiënt (zekerheid over aard van de tumor, sneller herstel)

Onderbouwing

Achtergrond

Gelocaliseerde niertumoren tussen 4-7 cm (T1b) worden regelmatig behandeld door middel van totale

nefrectomie. De ontwikkelingen betreffende deze niertumoren laten zien dat partiële nefrectomie (niersparende operatie) ook mogelijk is. Tevens is de vraag of percutane ablatie of SABR ook mogelijke behandelingen zijn bij deze tumoren. In de huidige situatie is niersparende behandeling voor tumoren <4 cm (T1a) de richtlijn. Voor tumoren >4 cm moet niersparende behandeling overwogen worden. Met de toenemende centralisatie van behandeling van niertumoren is vaker niersparende behandeling uitvoerbaar. Wat is dan de beste techniek daarvoor?

Conclusies / Summary of Findings

Partial vs radical nephrectomy

<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of partial nephrectomy on survival when compared with radical nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Sources: Jiang, 2019; Chong 2018; Venkatramani 2018</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of partial nephrectomy on disease-free survival when compared with radical nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Jiang, 2019</i></p>
<p>NO GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding the effect of partial nephrectomy on time to recurrence when compared with radical nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of partial nephrectomy on complications when compared with radical nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Jiang, 2019</i></p>
<p>NO GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding the effect of partial nephrectomy on quality of life when compared with radical nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of partial nephrectomy on renal function when compared with radical nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Jiang, 2019</i></p>

Percutaneous ablative techniques vs (partial) nephrectomy

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of percutaneous ablative therapies on survival when compared with partial nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Chan, 2022</i></p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of percutaneous ablative therapies on disease-free survival when compared with partial nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Chan, 2022</i></p>
NO GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of percutaneous ablative therapies on time to recurrence when compared with partial nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of percutaneous ablative therapies on complications when compared with partial nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Chan, 2022</i></p>
NO GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of partial nephrectomy on quality of life when compared with partial nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of percutaneous ablative therapies on renal function when compared with partial nephrectomy in patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Chan, 2022</i></p>

Samenvatting literatuur

Partial vs radical nephrectomy

Description of studies

Jiang (2019) performed a systematic review and meta-analysis to compare long-term oncological outcomes in patients with 4 to 7 cm renal cell carcinoma treated with partial nephrectomy and radical nephrectomy. PUBMED, EMBASE and the Cochrane Central Register were searched for studies which were published in English dating from March 1998 to March 2018. Inclusion criteria were comparative partial nephrectomy or nephron-sparing-surgery and radical nephrectomy for the treatment of 4 to 7 cm renal tumors and evaluation of at least one oncological result such as recurrence-free survival, cancer-special survival, and overall survival. Case reports, reviews and articles without applicable data were excluded. Other exclusion criteria were studies that included both T1b and T2 or renal tumors larger than 7 cm and studies that were not comparative

in nature. In total, 16 retrospective studies were included. Meta-analyses were presented for the 5- and 10-year overall survival, the 5- and 10-year cancer-special survival, the 5- and 10-year recurrence-free survival, tumor recurrence, postoperative complications and declined eGFR.

Chong (2018) compared overall survival and unplanned hospital readmissions within 30 days between partial nephrectomy and radical nephrectomy for clinically localized T1 renal tumors by analyzing the National Cancer Database between 2004 and 2013. Exclusion criteria were patients with clinical T2-4, N1, or M1 renal cell carcinoma, missing clinical stage data, renal tumors excised bilaterally or a horseshoe kidney, receiving additional treatment and concurrent or prior cancer diagnosis. Inverse probability of treatment weighting (IPTW) was performed, and therefore patients with missing data on baseline characteristics, survival, or readmission were excluded. In total, 12,656 patients underwent radical nephrectomy, and 4,419 patients underwent partial nephrectomy. The median follow-up was 44.5 months (IQR 25.7 to 68.1 months). Overall survival (months from diagnosis) was the primary outcome measure.

Venkatramani (2018) compared the overall survival and perioperative outcomes in patients with cT1b and cT2 renal cell carcinoma undergoing partial nephrectomy with those undergoing radical nephrectomy by analyzing the National Cancer Data Base (NCDB) registry data from 2004 to 2013. Patients diagnosed with renal cell carcinoma with clinical stage cT1b-T2N0M0 were included. Exclusion criteria were patients diagnosed at death or autopsy and those with missing or unknown data for clinical TNM stage. A 1:1 propensity score matching was performed for the likelihood of receiving partial nephrectomy resulting in a total of 5,534 patients with cT1b tumor that underwent partial nephrectomy and 5,534 patients receiving radical nephrectomy. The median follow-up was 35.6 months (22.2 to 54.1 months) for partial nephrectomy and 45.1 months (26.2 to 65.7 months) for radial nephrectomy. Overall survival was the primary outcome measure.

Results

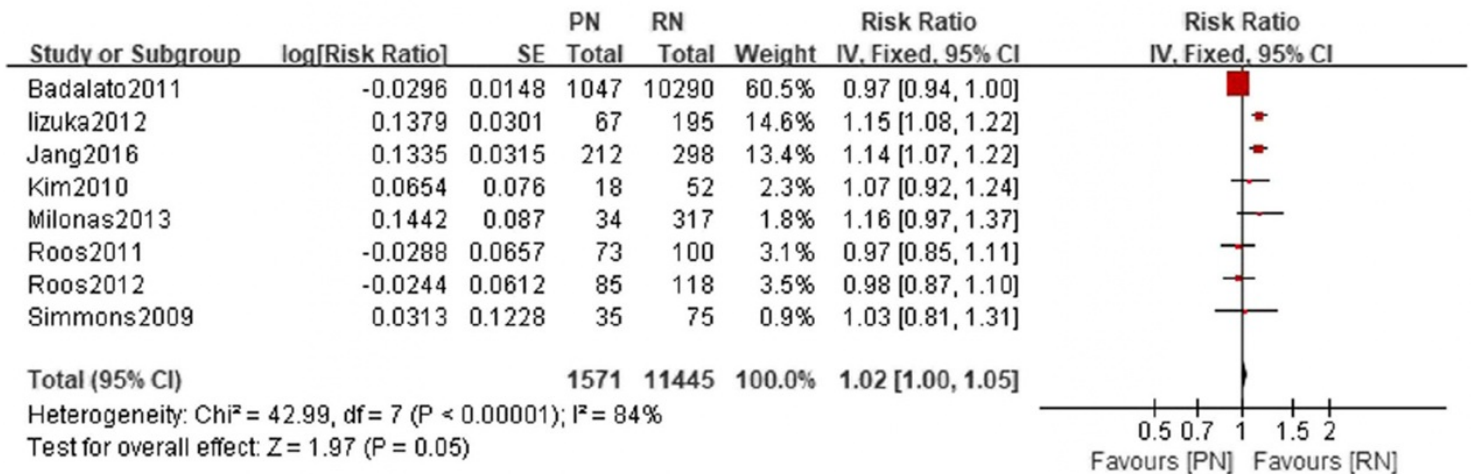
Survival

Jiang (2019) reported the 5- and 10-year overall survival. At 5-years, no significant difference was found in overall survival between patients who underwent partial nephrectomy and radical nephrectomy (RR 1.02, 95% CI 1.00 to 1.05, $p=0.05$) (Figure 1.1). The overall survival at 10-years was also not significantly different between patients who underwent partial nephrectomy and radical nephrectomy (RR 1.17, 95% CI 0.95 to 1.44) (Figure 1.2).

Chong (2018) reported that partial nephrectomy is associated with improved overall survival as compared to radical nephrectomy (HR = 0.89, 95% CI 0.82 to 0.99, $p=0.025$), according to the IPTW-adjusted Cox proportional hazards regression. However, no significant difference was found when applying a more robust sandwich-type variance estimator (HR = 0.89, 95% CI 0.79 to 1.02, $p=0.106$). In addition, the 5-year IPTW-adjusted Kaplan-Meier (IPTW-KM) was 85.3% for partial nephrectomy and 84.3% for radical nephrectomy, while the 10-year IPTW-KM was 70.8% and 63.6%, respectively.

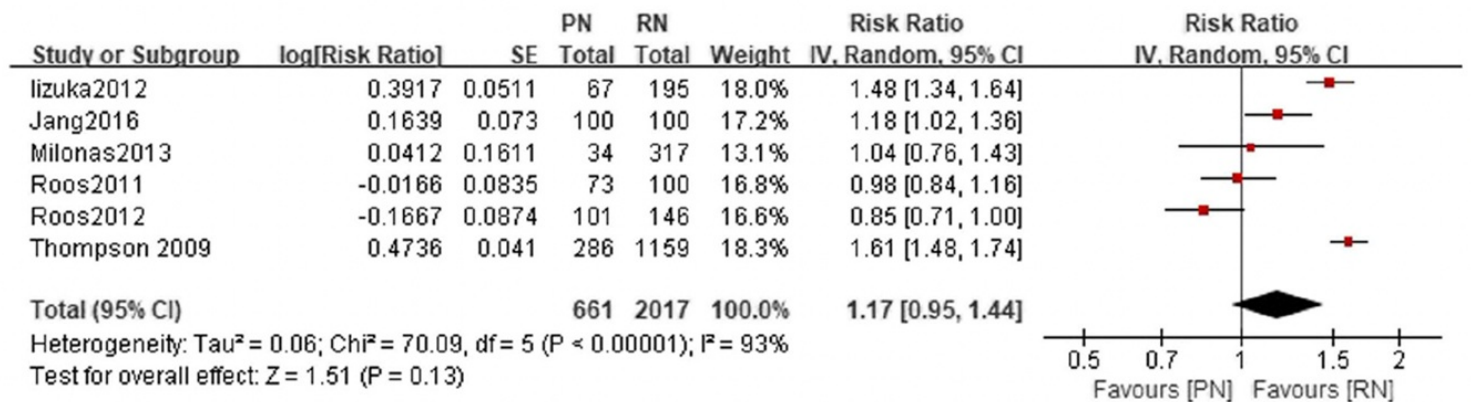
Venkatramani (2018) reported that partial nephrectomy is associated with a significantly better overall survival than radical nephrectomy (HR=0.81, 95% CI 0.73 to 0.90, $p<0.001$) on multivariate analyses.

Figure 1.1 5-year overall survival, comparison between partial nephrectomy (PN) and radical nephrectomy (RN)



Adapted from Jiang 2019

Figure 1.2 10-year overall survival, comparison between partial nephrectomy (PN) and radical nephrectomy (RN)

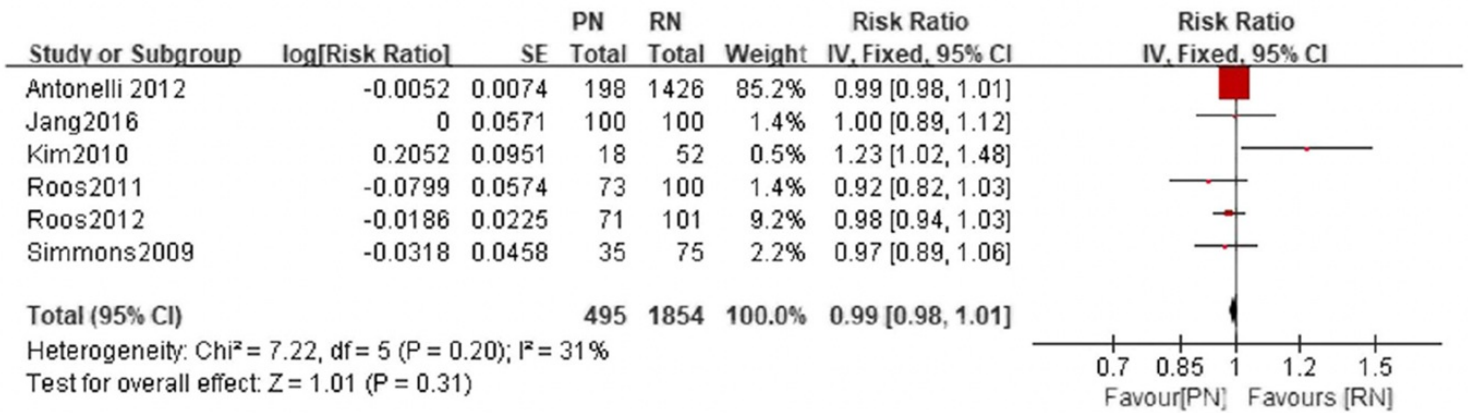


Adapted from Jiang 2019

Disease-free survival

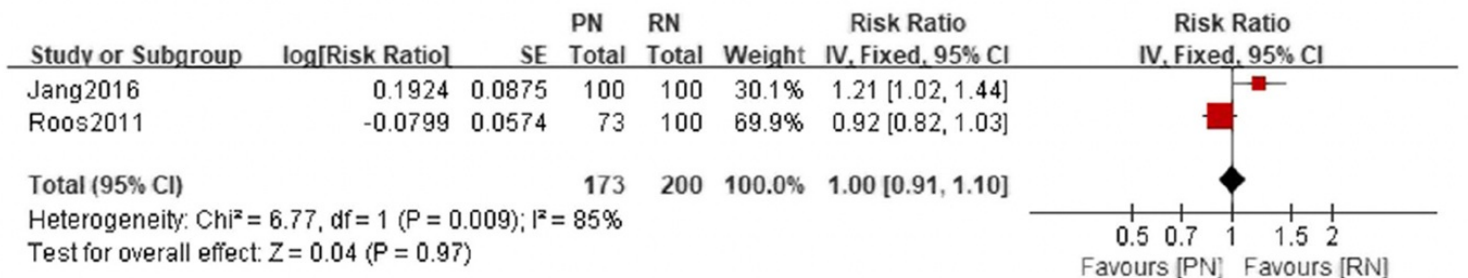
Jiang (2019) reported the recurrence-free survival after 5- and 10-years. No significant difference in recurrence-free survival was found between patients undergoing partial nephrectomy and radical nephrectomy at 5-years (RR 0.99, 95% CI 0.98 to 1.01, $p=0.20$) (Figure 2.1). At 10-years, the recurrence-free survival was similar for patients who underwent partial nephrectomy and radical nephrectomy (RR 1.00, 95% CI 0.91 to 1.10) (Figure 2.2).

Figure 2.1 5-year recurrence-free survival, comparison between partial nephrectomy (PN) and radical nephrectomy (RN)



Adapted from Jiang 2019

Figure 2.2 10-year recurrence-free survival, comparison between partial nephrectomy (PN) and radical nephrectomy (RN)



Adapted from Jiang 2019

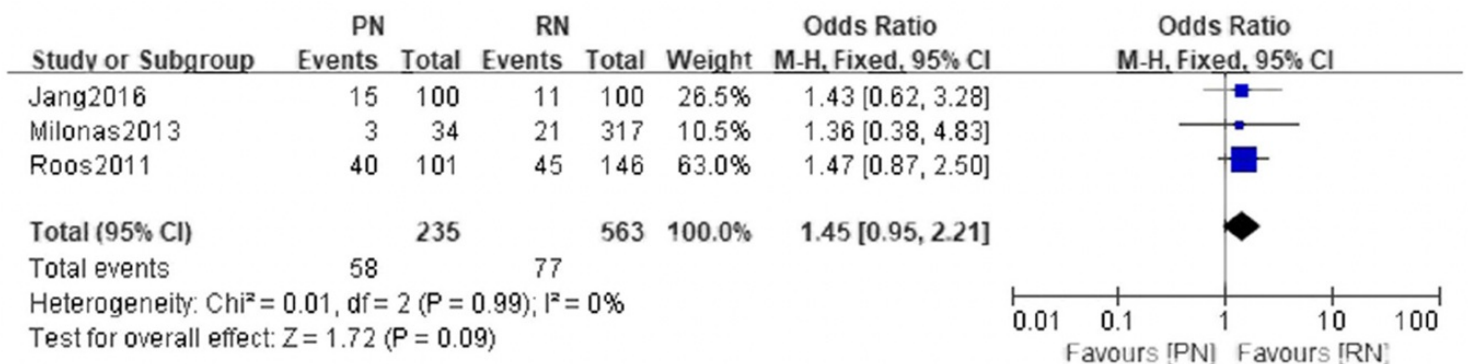
Time to recurrence

Not reported.

Complications

Jiang (2019) reported post-operative complications. No difference in complications were found between patients who underwent partial nephrectomy and radical nephrectomy (OR 1.45, 95% CI 0.95 to 2.21) (Figure 3).

Figure 3 Postoperative complications, comparison between partial nephrectomy (PN) and radical nephrectomy (RN)



Adapted from Jiang 2019

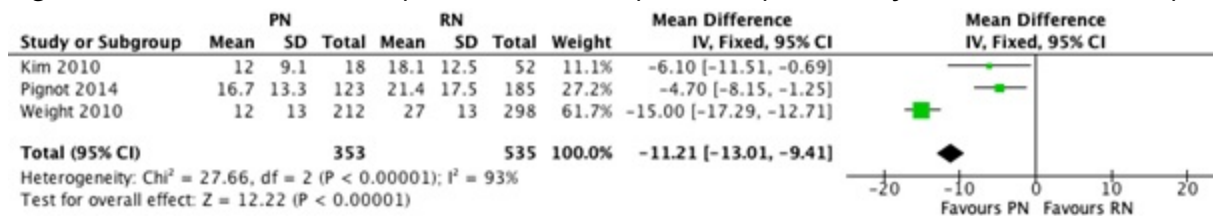
Quality of life

Not reported.

Renal function

Jiang (2019) reported declined eGFR. A significant difference in declined eGFR was found between patients who underwent partial nephrectomy and radical nephrectomy (MD -11.21, 95% CI -10.30 to -7.99) (Figure 4).

Figure 4 Declined eGFR, comparison between partial nephrectomy (PN) and radical nephrectomy (RN)



Level of evidence of the literature

According to GRADE, systematic reviews of observational studies and observational studies start at a low level of evidence.

The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was downgraded to GRADE very low, one level for risk of bias and one level because of inconsistency.

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** was downgraded to GRADE very low, one level because of risk of bias.

The level of evidence regarding the outcome measure **time to recurrence** could not be assessed with GRADE as this outcome measure was not studied in the included study.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded to GRADE very low, one level for risk of bias and one level for imprecision.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** could not be assessed with GRADE as this outcome measure was not studied in the included study.

The level of evidence regarding the outcome measure **renal function** was downgraded to GRADE very low, one level for risk of bias, one level for inconsistency, and one level for imprecision.

Percutaneous ablative techniques vs (partial) nephrectomy

Description of studies

Chan (2022) performed a systematic review and meta-analysis to compare oncological outcomes in patients undergoing percutaneous ablative therapies (AT) or partial nephrectomy (PN) for T1a or T1b small renal masses. Medline, EMBASE, Cochrane CENTRAL and conference proceedings were searched on 15th July 2020. No date limit was applied and only articles in English or those containing an English abstract were included.

All randomized controlled trials or observational studies comparing the use of AT and PN in patients with T1a or T1b small renal masses that report the outcome of interest including survival outcomes and peri-operative outcomes were included. Exclusion criteria were studies only focusing on solitary kidneys, bilateral tumors, patients with inherited RCC syndromes or studies focusing on T1 solely without stratifying results into T1a and T1b. Besides, letters, editorials, single-arm studies, pediatric studies, and non-human studies were excluded. For T1b, eight retrospective cohort studies were included. Meta-analyses were presented for overall complications, minor complications, and major complications in T1b patients.

Results

Survival

In the study of Chan (2022), six studies reported the overall survival. Most studies found overall survival to be similar in both groups, but one found worse in ablative therapy patients.

Disease-free survival

In the study of Chan (2022), two studies reported contradicting results regarding the disease-free survival.

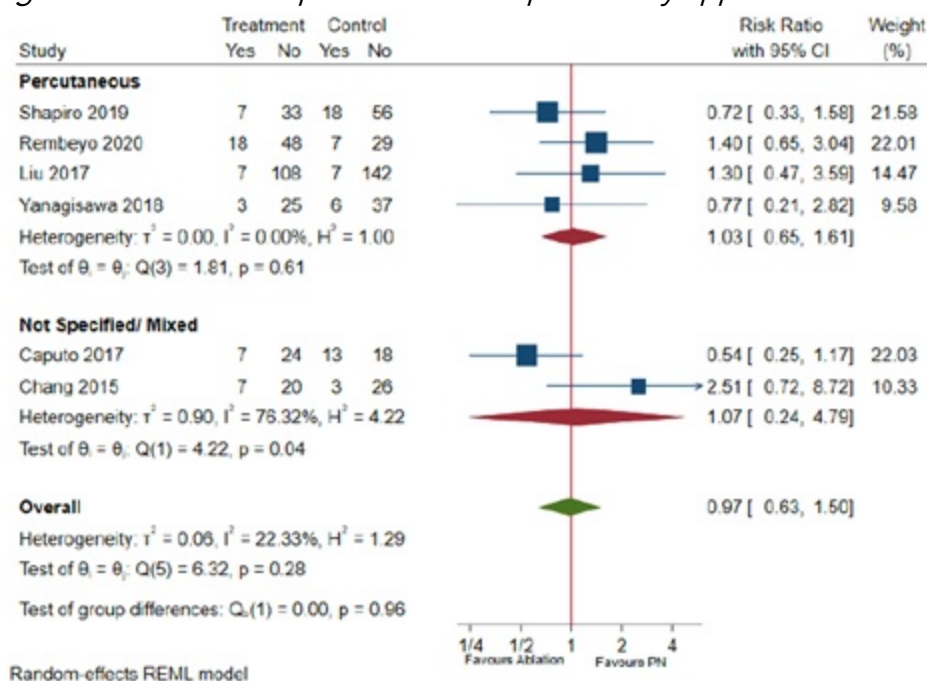
Time to recurrence

Not reported.

Complications

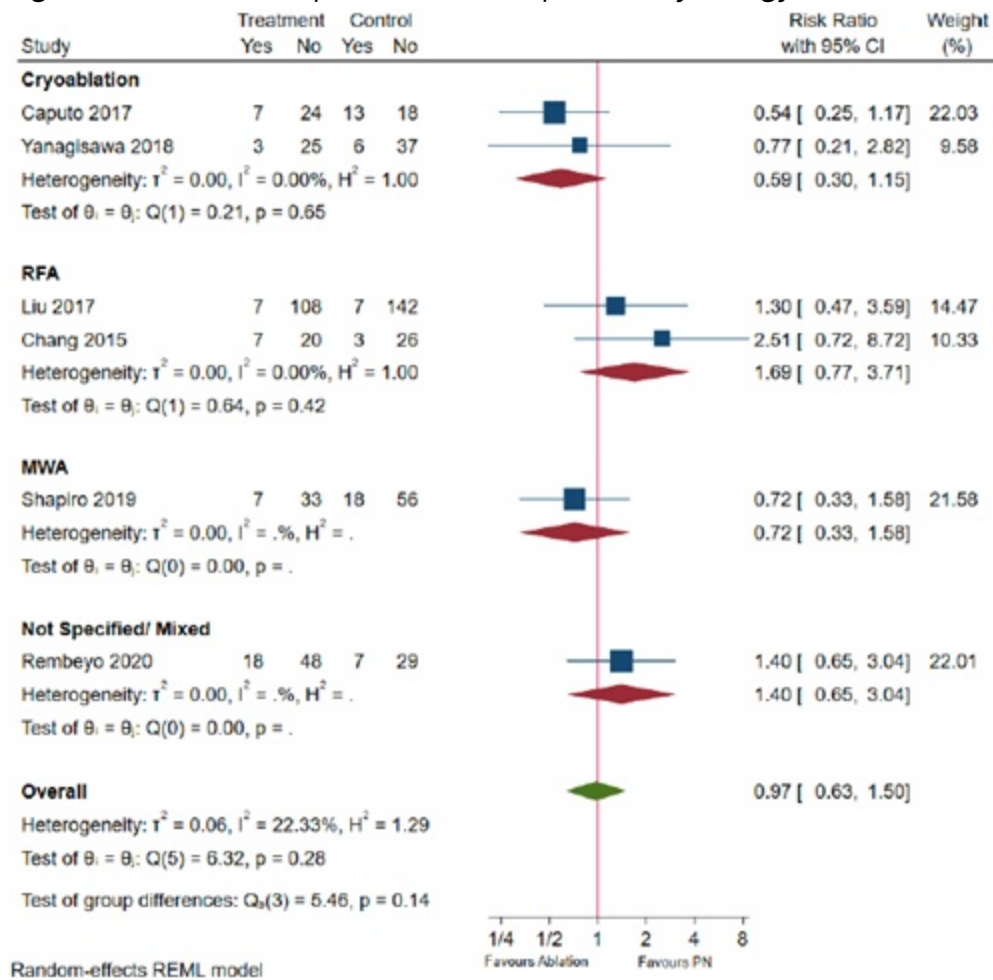
Chan (2022) reported overall, minor (Clavien Dindo Grade ≤ 2) and major (Clavien Dindo Grade ≥ 3) post-operative complications. Similar overall, minor, and major complication rates among ablative therapy and partial nephrectomy patients were found (RR = 0.97, 95% CI 0.63 to 1.50, $p = 0.91$, Figure 5.1 and 5.2; RR = 0.96, 95% CI 0.57 to 1.61, $p = 0.87$, Figure 6.1 and 6.2; RR = 0.69, 95% CI 0.33 to 1.44, $p = 0.28$, Figure 7.1 and 7.2).

Figure 5.1 Overall complications in T1b patients by approach



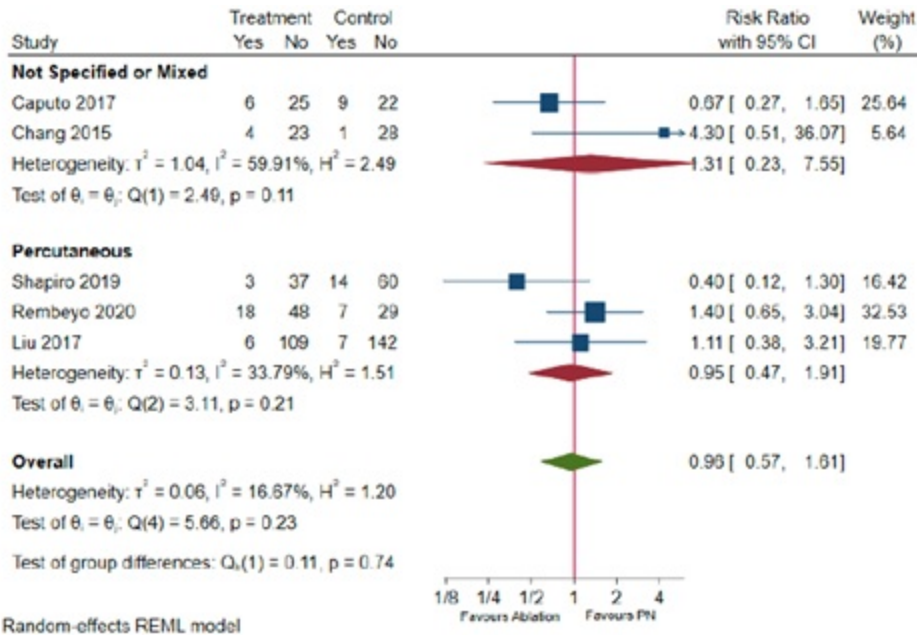
Adapted from Chan 2022

Figure 5.2 Overall complications in T1b patients by energy source



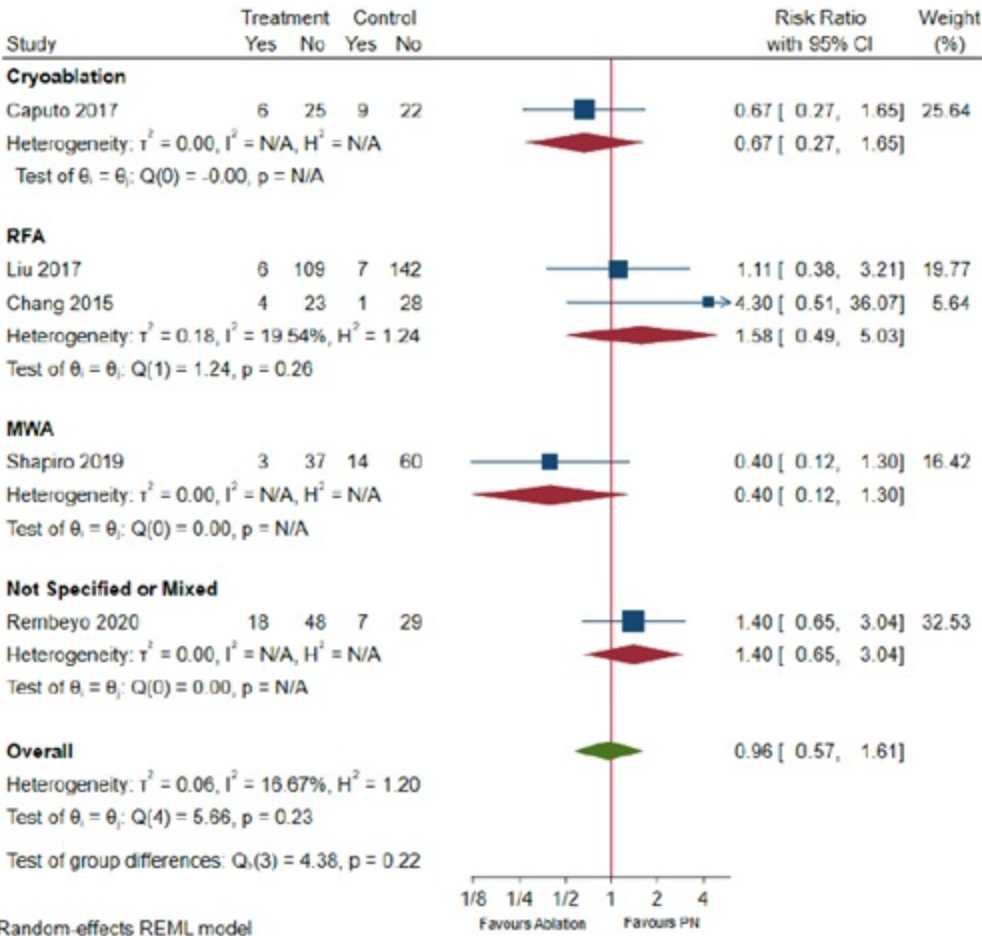
Adapted from Chan 2022, RFA=radiofrequency ablation; MWA= microwave ablation

Figure 6.1 Minor complications (Clavien Dindo Grade ≤2) in T1b patients by approach



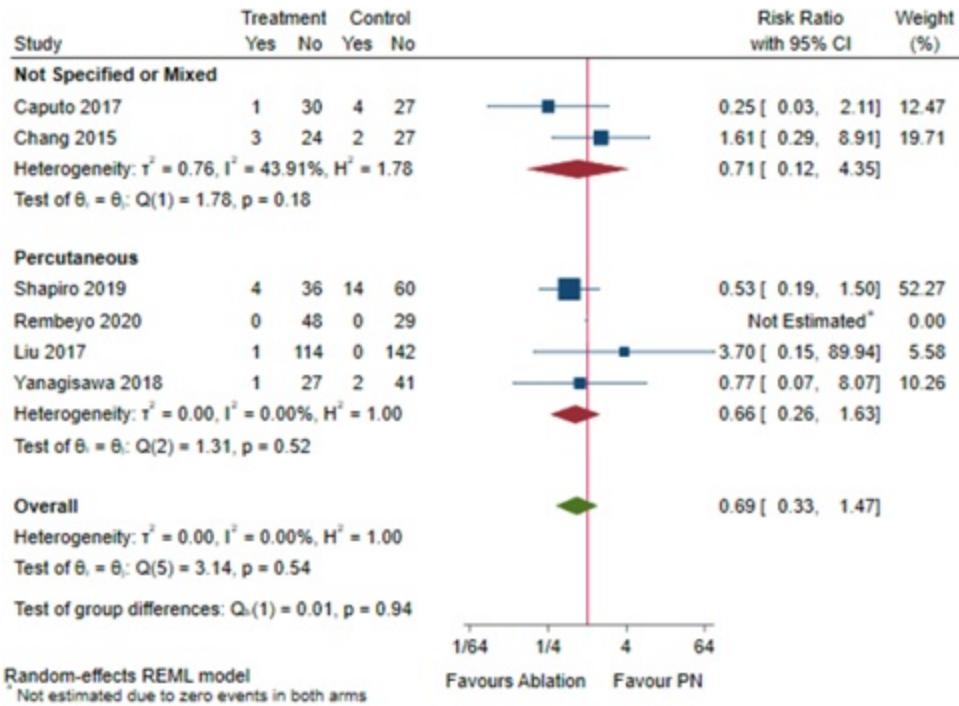
Adapted from Chan

Figure 6.2 Minor complications (Clavien Dindo Grade ≤ 2) in T1b patients by energy source



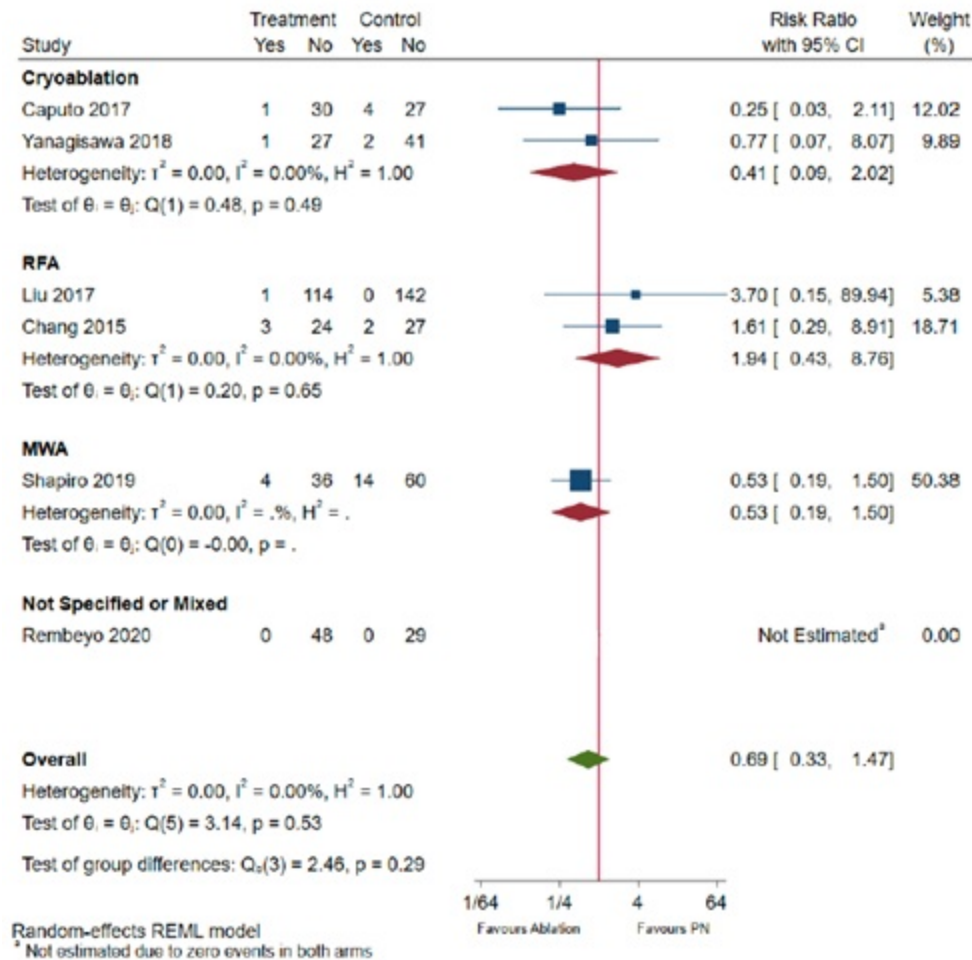
Adapted from Chan 2022, RFA=radiofrequency ablation; MWA= microwave ablation

Figure 7.1 Major complications (Clavien Dindo Grade ≥ 3) in T1b patients by approach



Adapted from Chan

Figure 7.2 Major complications (Clavien Dindo Grade ≥ 3) in T1b patients by energy source



Adapted from Chan 2022, *RFA=radiofrequency ablation; MWA= microwave ablation*

Quality of life

Not reported.

Renal function

In the study of Chan (2022), four studies reported contradicting results about the change in renal function post-operatively.

Level of evidence of the literature

According to GRADE, systematic reviews of observational studies start at a low level of evidence.

The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was downgraded to GRADE very low by one level for risk of bias.

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** was downgraded to GRADE very low by one level for risk of bias.

The level of evidence regarding the outcome measure **time to recurrence** could not be assessed with GRADE as this outcome measure was not studied in the included study.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded to GRADE very low by one level for risk of bias and two levels for imprecision.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** could not be assessed with GRADE as this outcome measure was not studied in the included study.

The level of evidence regarding the outcome measure **renal function** was downgraded to GRADE very low by one level for risk of bias.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un)favorable effects of partial nephrectomy, total nephrectomy, SABR, percutaneous ablation in patients with non-metastatic renal cell carcinoma between 4-7 cm (T1b)?

PICO 1a: partial vs radical nephrectomy

P:	Patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma
I:	Partial nephrectomy
C:	Radical nephrectomy
O:	Survival, disease-free survival, time to recurrence, complications, quality of life, renal function

PICO 1b: (Percutaneous) ablative techniques vs (partial) nephrectomy

P:	Patients with a cT1b non-metastatic renal cell carcinoma
I:	Percutaneous treatment or SABR (stereotactic ablative body radiotherapy)
C:	Partial or radical nephrectomy
O:	Survival, disease-free survival, time to recurrence, complications, quality of life, renal function

Relevant outcome measures

The guideline development group considered survival and disease-free survival as critical outcome measures for decision making; and time to recurrence, complications, quality of life and renal function as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The GRADE-standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes was taken as minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until February, 10th 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 106 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO's
- The intervention had to be as defined in the PICO's
- Research type: systematic review or randomized-controlled trial
- Articles written in English or Dutch

Twenty-nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included (three studies for PICO 1a and one study for PICO 1b).

PICO 1a: partial vs radical nephrectomy

Results

One systematic review and two observational studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

PICO 1b: Percutaneous ablative techniques vs (partial) nephrectomy

Results

One systematic review was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 14-04-2026

Beoordeeld op geldigheid: 14-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Buse S, Hach CE, Klumpen P, Schmitz K, Mager R, Mottrie A, Haferkamp A. Cost-effectiveness analysis of robot-assisted vs. open partial nephrectomy. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2018 Aug;14(4):e1920.
- 2 - Chan VW, Abul A, Osman FH, Ng HH, Wang K, Yuan Y, Cartledge J, Wah TM. Ablative therapies versus partial nephrectomy for small renal masses - A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2022 Jan;97:106194.
- 3 - Chong JT, Paulucci D, Lubin M, Beksac AT, Gin G, Sfakianos JP, Badani KK. Comparison of overall survival and unplanned hospital readmissions between partial and radical nephrectomy for cT1a and cT1b renal masses. *Ther Adv Urol*. 2018 Nov 9;10(12):383-391.
- 4 - Huang RS, Chow R, Benour A, Chen D, Boldt G, Wallis CJ, Swaminath A, Simone CB, Lock M, Raman S. Comparative efficacy and safety of ablative therapies in the management of primary localised renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2025 Feb 5.
- 5 - Jiang YL, Peng CX, Wang HZ, Qian LJ. Comparison of the long-term follow-up and perioperative outcomes of partial nephrectomy and radical nephrectomy for 4 cm to 7 cm renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2019 Jun 7;19(1):48.
- 6 - Kumar A, Straka C, Courtney PT, Vitzthum L, Riviere P, Murphy JD. Cost-Effectiveness Analysis of Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Patients With Oligometastatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Apr 1;109(5):1185-1194. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.045. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002541.
- 7 - Rich BJ, Noy MA, Dal Pra A. Stereotactic body radiotherapy for localized kidney cancer. *Current urology reports*. 2022 Dec;23(12):371-81.
- 8 - Siva S, Correa RJM, Warner A, Staehler M, Ellis RJ, Ponsky L, Kaplan ID, Mahadevan A, Chu W, Gandhidasan S, Swaminath A, Onishi H, Teh BS, Lo SS, Muacevic A, Louie AV. Stereotactic Ablative Radiotherapy for \geq T1b Primary Renal Cell Carcinoma: A Report From the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Nov 15;108(4):941-949.
- 9 - Siva S, Ali M, Correa RJM, et al. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol*. 2022 Dec;23(12):1508-1516.
- 10 - Venkatramani V, Koru-Sengul T, Miao F, Nahar B, Prakash NS, Swain S, Punnen S, Ritch C, Gonzalzo M, Parekh D. A comparison of overall survival and perioperative outcomes between partial and radical nephrectomy for cT1b and cT2 renal cell carcinoma-Analysis of a national cancer registry. *Urol Oncol*. 2018 Mar;36(3):90.e9-90.e14.

Niercelcarcinoom - Laparoscopische radicale nefrectomie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de laparoscopische radicale nefrectomie bij niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Laparoscopische radicale nefrectomie wordt aanbevolen voor T2 (> 7 cm) en mogelijk ook voor T3 tumoren. Deze minder invasieve behandeling dient bij voorkeur plaats te vinden in daartoe gespecialiseerde centra.

Bij T1b (>4 en ≤7 cm) gaat de voorkeur uit naar open partiële nefrectomie of laparoscopische radicale nefrectomie.

Overwegingen

Aangezien er tegenwoordig nog weinig expertise is met de laparoscopische tumornefrectomie in Nederland, dient deze minder invasieve behandeling bij voorkeur plaats te vinden in daartoe gespecialiseerde centra. De laparoscopische nefrectomie dient in Nederland te worden gestimuleerd, op dat meer patiënten met minder kans op morbiditeit kunnen worden behandeld.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De laparoscopische radicale nefrectomie heeft een lagere morbiditeit dan de open chirurgische nefrectomie. Niveau 2 : B; Gill 2000 (3), Dunn 2000 (1), Ono 2001 (4), Chan 2001 (5), Portis 2002 (6), Stifelman 2003 (8), C; Cadeddu 1998 (2)

Bij voldoende expertise is de laparoscopische radicale nefrectomie oncologisch even effectief als de open chirurgische nefrectomie voor gelocaliseerde tumoren (T1 en T2), en mogelijk ook voor T3 tumoren. Niveau 2 : B; Gill 2000 (3), Dunn 2000 (1), Ono 2001 (4), Chan 2001 (5), Portis 2002 (6), Stifelman 2003 (8), C; Cadeddu 1998 (2)

Samenvatting literatuur

De eerste laparoscopische radicale tumornefrectomie werd uitgevoerd in 1990 door Clayman. Sindsdien is de laparoscopische benadering meer en meer geaccepteerd en wijd verbreid omwille van korter ziekenhuisverblijf, kortere reconvalescentie, minder bloedverlies, minder postoperatieve pijn en cosmetisch voordeel. De laparoscopische radicale nefrectomie pretendeert een alternatief te zijn voor de open radicale nefrectomie in de volgende situaties: laag tumorvolume (8 cm of minder), gelocaliseerde tumor zonder invasie, tumortrombus in de vena renalis en pathologische klieren. Tumoren kleiner dan 4 cm (20% zijn benigne) komen ook in aanmerking voor een partiële nefrectomie.

Er zijn drie laparoscopische benaderingen: transperitoneaal, retroperitoneaal en 'hand-assisted'. Inmiddels is gebleken dat de laparoscopische benadering voor T1 en T2 (T3a) niercelcarcinomen oncologisch effectief en vergelijkbaar is met de open radicale nefrectomie. (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) De studie van Cadeddu

betreffende 157 patiënten toont een 5-jaars ziektevrije overleving van 91%. (2) Alhoewel de grootte van de tumor als een relatieve beperking wordt (werd) beschouwd voor laparoscopie, verwijderen sommige onderzoekers tumoren tot een grootte van 12 cm en 15 cm. (9) Laparoscopie wordt ook toegepast bij uitgebreide en gemetastaseerde nierceltumoren (cytoreductieve nefrectomie). (10) In de handen van ervaren endo-urologen is open conversie tijdens de laparoscopische interventie nauwelijks nog aan de orde (3 tot 7%). (11) (12) Het verwijderen van het operatiepreparaat kan op intacte wijze via een kleine additionele incisie of door morcellatie. Deze laatste techniek zou een adequate histologische beoordeling niet in de weg staan. (13) (14) De vrees voor 'tumor spillage' tijdens laparoscopie lijkt eerder ongegrond. Locale recidieven en poortmetastasen komen voor in respectievelijk 2,2% en 0% van de 45 gevallen. (15) In een andere studie komen noch locale recidieven noch poortmetastasen voor bij 145 nefrectomiën. (4) Slechts enkele casuïstische mededelingen over poortmetastasen zijn beschreven.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, Elbahnasy AH, Heidorn C, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. J Urol 2000 Oct;164(4):1153-9.
- 2 - Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett H, Janetschek G, Fentie DD et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. Urology 1998 Nov; 52(5) 773-7.
- 3 - Gill IS, Schweizer D, Hobart MG, et al. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: the Cleveland clinic experience. J Urol 2000 Jun;163(6):1665-70.
- 4 - Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Gotoh M, Kamihira O, Ohshima S. The long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for small renal cell carcinoma. J Urol 2001 Jun;165(6 pnt 1):1867-70.
- 5 - Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166: 2095-2100.
- 6 - Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, barrett PH, Fentie DD et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2002 Mar;167(3):1257-62.
- 7 - Janetschek G, Al-Zachrani H, Vrabec G, Ledb K. Laparoskopische Tumornephrektomie. Urologe (A) 2002 Mar;41(2):101-6.
- 8 - Stifelman MD, Handler T, Nieder AM, Del Pizzo J, Taneja S, Sosa RE, Shichman SJ. Hand-assisted laparoscopy for large renal specimens: a multi-institutional study. Urology 2003 Jan; 61(1):78-82.
- 9 - Bhayani SB, Clayman RV, Sundaram CP, et al. Surgical treatment of renal neoplasma: evolving toward a laparoscopic standard of care. Urology 2003; 62: 821-826.
- 10 - Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. Urology 1999 Mar;53(3):496-501 .
- 11 - Allan JD, Tolley DA, Kaouk JH, Nocick AC, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy. Eur Urol 2001; 40: 17-23.
- 12 - Vallancien G, Cathelineau X, Baumert CH, Doublet JD, Guillonneau B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1311 procedures at a single center. J Urol 2002 Jul;168(1):23-6.
- 13 - Urban DA, Kerbl K, McDougall EM, Stone AM, Fadden PT, Clayman RV. Organ entrapment and renal morcellation: permeability studies. J Urol 1993 Dec;150(6):1792-94.
- 14 - Landman J, Lento P, Hassen W, et al. Feasibility of pathological evaluation of morcellated kidneys after radical nephrectomy. J Urol 2000; 164: 2086-2089.

15 - Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, Lymerakis C, Schulze M, Seeman O, Frede T. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1000 operations. J Urol 2003 Jun;196(3):2072-75.

Niercelcarcinoom - Chirurgie

De chirurgische behandeling van het niercelcarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Niercelcarcinoom - Radicale nefrectomie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de radicale nefrectomie in de behandeling van het niercelcarcinoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij kleinere niercelcarcinomen (<7 cm) radicale nefrectomie volgens Robson niet langer de gouden standaard is.

De keuze tussen de transperitoneale en de extraperitoneale (translumbale) radicale nefrectomie wordt grotendeels bepaald door de uitgebreidheid en de grootte van de niertumor, en mede door de voorkeur en de ervaring van de uroloog.

Overwegingen

Er bestaat geen standaard benadering voor het uitvoeren van een radicale tumornefrectomie. Voor grote tumoren geniet de laparotomie de voorkeur; voor kleinere tumoren (<7 cm) is de voorkeur laparoscopie maar kan de lumbotomie een goed alternatief zijn. De laparoscopische benadering vervangt meer en meer de open chirurgie. Over de te verkiezen toegangsweg of de incisie bij de open chirurgie bestaat in de literatuur - voor zover die er is - geen specifieke voorkeur of eenduidigheid. Voor (zeer) grote niercelcarcinomen is de transperitoneale benadering voor de hand liggend. Er kan gekozen worden tussen de midline laparotomie, de subcostale toegang (Chevron's incisie) en de lumbo-laparotomie. Bij zeer uitgebreide niercelcarcinomen met eventuele tumorale trombus in de vena cava inferior, kan de thoraco-frenico-laparotomie echter de voorkeur genieten. Doorgaans zal de partiële nefrectomie uitgevoerd worden via een lumbotomie. Over het algemeen kan gesteld worden dat, naast de uitgebreidheid van de tumor, de voorkeur en de ervaring van de uroloog bepalend zijn voor de keuze van de incisie.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De radicale (transperitoneale) nefrectomie volgens Robson (inclusief lymfadenectomie en adrenalectomie) lijkt niet langer de gouden standaard voor kleinere tumoren (< 7 cm).

Niveau 3 : C Mickisch 1998 (2)

Er zijn aanwijzingen dat laparoscopische benadering bij gelokaliseerde tumoren de voorkeur verdient boven open radicale nefrectomie.

Niveau 3 : C Abbou 1999 (6), Dunn 2000 (7)

Samenvatting literatuur

Robson beschreef de techniek van de radicale 'en bloc' tumornefrectomie. (1) Deze omvat de volgende chirurgisch oncologische principes:

- vroeg onderbinden van de niervaten om spreiding van tumorcellen via tumorale emboli te voorkomen
- excisie van nier en bijnier te samen met perirenaal vetweefsel en de fascia van Gerota
- uitgebreide lymfklierdissectie met meenemen van de para-aortale en paracavale klieren, vanaf het crus

van het diafragma tot aan de bifurcatie van de aorta (lymfadenectomie).

Het vroeg onderbinden van de vaten voorafgaand aan de manipulatie van de nier, zou spreiding van tumorcellen voorkomen. Dit is nooit wetenschappelijk bewezen in gecontroleerde studies. (2) Vergelijkende studies tussen de transperitoneale en de extraperitoneale (translumbale) benadering voor T1 –T3 tumoren tonen geen verschil in overleving en minder complicaties na lumbotomie. (3) (4) (5) In geval van een tumor kleiner dan 7 cm (T1) kan evengoed gekozen worden voor de lumbotomie.

Ruim 10 jaar geleden heeft de laparoscopische nierchirurgie zijn intrede gedaan en de laparoscopische radicale nefrectomie blijkt bij gelocaliseerde tumoren een waardevol alternatief te zijn voor de open chirurgie. Vooral door de verminderde morbiditeit wint de laparoscopische benadering steeds meer terrein. (6) (7)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969 Mar;101(3): 297-301.
- 2 - Mickisch GH. No-touch nephrectomy: still a necessity? Eur Urol Updates Series 1998; 7: 115-117.
- 3 - Sugao H, Matsuda M, Nakano E, Seguchi T, Sonoda T. Comparison of lumbar flank approach and transperitoneal approach for radical nephrectomy. Urol Int 1991;46(1):43-5.
- 4 - Ditunno P, Saracino GA, Macchia M, et al. Prospective randomized trial comparing lumbotomic versus laparotomic access in the surgery of renal cell carcinoma. Br J Urol 1997; 80 (Suppl. 2): 119.
- 5 - Kageyama Y, Fukui I, Goto S, Kitahara S, Kamai T, Suzuki T, Oshima H. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined renal cell carcinoma: translumbar versus transabdominal approach. Jap J Urol 1994; 85: 599-603
- 6 - Abbou CC, Cicco A, Gasman D, et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. J Urol 1999; 161: 176-178
- 7 - Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, Elbahnasy AH, Heidorn C, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. J Urol 2000 Oct;164(4):1153-9.

Niercelcarcinoom - Adrenalectomie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de adrenalectomie bij de behandeling van het niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Het routinematig verwijderen van de bijnier tijdens een radicale tumornefrectomie is niet langer gerechtvaardigd. Een adrenalectomie is alleen zinvol bij een abnormale CT-scan of bij grote (bovenpools)tumoren. Het blijft echter twijfelachtig of de overleving hiermee verbeterd kan worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Van alle bijniermetastasen is bijna de helft afkomstig van bovenpoolstumoren.

Niveau 3 : C Kuczyk 2002 (12), Paul 2001 (6), Tsui 2000 (8)

Er zijn aanwijzingen dat een additionele adrenalectomie geïndiceerd is indien de pre-operatieve CT-scan een afwijkende bijnier laat zien en indien intra-operatief de bijnier macroscopisch verdacht is voor een metastase.

Niveau 3 : C Kozak 1996 (4), Kuczyk 2002 (12), Gill 1994 (7), Leibovitch 1995 (3), Wunderlich 1999 (10), Paul 2001 (6)

Een adrenalectomie bij een hoge stadiëring zal geen invloed hebben op de prognose.

Niveau 3 : C Leibovich 1995 (3), Kozak 1996 (4), Sandock 1997 (5), Paul 2001 (6)

Samenvatting literatuur

Wegens het toenemend gebruik van echografie en CT-scan worden meer tumoren in een vroeg stadium ontdekt met uiteraard een aanmerkelijk verminderd risico op metastasering (ook in de bijnier). De incidentie van bijniermetastasen varieert van 2 tot 10% bij het (zogenaamd) niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom en kan oplopen tot 23% in geval van metastasen op afstand. (1) (2) De meeste retrospectieve studies die groepen patiënten vergelijken die wel en geen bijkomende adrenalectomie ondergingen, tonen geen verschil in overleving. (1) (3) (4) (5) Patiënten die een adrenalectomie ondergingen wegens een bijniermetastase hebben doorgaans een zeer slechte prognose. Immers, de meeste patiënten met een bijniermetastase hebben meestal reeds een gemetastaseerde ziekte. (6) Een solitaire bijniermetastase is uiterst zeldzaam (<1%). Er wordt gesuggereerd dat vrijwel alleen bijniermetastasen optreden bij tumoren die in de bovenpool van de nier zijn gelocaliseerd. Een meta-analyse van 10 studies met in totaal 133 bijniermetastasen levert de volgende verdeling op: 43% (57/133) van de bijniermetastasen komen voor bij bovenpoolstumoren, 17,3% bij midden- en 24,8% bij onderpoolstumoren en 15% bij multifocale niercelcarcinomen of wanneer de gehele nier door tumor is ingenomen (14-24). In het onderzoek van Kuczyk komen 16 van de 27 bijniermetastasen (60%) voor bij bovenpoolstumoren.

Met de verfijnde beeldvormende diagnostiek wordt de kans vrij groot om pre-operatief een bijniermetastase te detecteren. De sensitiviteit van CT-scan (en MRI) voor het aantonen van bijniermetastasen bedraagt tussen 88 en 100%. (7) (8) (9) De specificiteit varieert van 40 tot 99%. (3) (8)

In de retrospectieve studie van Tsui betreffende 511 patiënten hadden 29 patiënten (5,7%) een bijniermetastase. (8) Van deze patiënten was de CT-scan in 26 gevallen abnormaal. Van de 482 patiënten zonder bijniermetastase waren slechts 2 preoperatieve CT-scans verdacht. Gill onderzocht retrospectief bij 157 patiënten de correlatie tussen CT-scan en histologie van de bijnier. (7) Van de 119 patiënten met een normale CT-scan had geen enkele een metastase van de bijnier. Een abnormale CT-scan, in de overige 38 gevallen, bleek slechts 10 keer te berusten op een metastase (incidentie 6,4%). Een analyse door Wunderlich van 639 patiënten toonde in 9 gevallen een metastase (1,4%). (10) Bij 8 van die 9 gevallen was de CT-scan als abnormaal afgegeven. In het onderzoek van Kobayashi hebben 5 van de 165 patiënten een metastase (3%). (11) Bij 4 patiënten toonde de CT-scan afwijkingen van de bijnier. Van de patiënten zonder metastase hadden er tien een afwijkende CT-scan.

De retrospectieve studie van Kuczyk vermeldt 27 metastasen (3,3%) bij 819 patiënten. (12) In 19 gevallen was de CT-scan positief. In de studie van von Knobloch betreffende 589 patiënten, hadden er 19 (3,2%) een bijniermetastase. (13) Slechts bij 4 patiënten was de pre-operatieve CT-scan als verdacht afgegeven. Deze auteurs concluderen dat de pre-operatieve CT-scan onbetrouwbaar is en adviseren een simultane adrenalectomie bij elke patiënt die in aanmerking komt voor een radicale tumornefrectomie. Alle andere geciteerde auteurs adviseren alleen een adrenalectomie indien de CT-scan daar aanleiding toe geeft.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? J Urol 1986 Mar;135(3):453-5.
- 2 - Winter P, Miersch WD, Vogel J, Jaeger N. On the necessity of adrenal extirpation combined with radical nephrectomy. J Urol 1990 Oct;144(4):842-3. Discussion 844
- 3 - Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, eNativ O, Goldwasser B. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology 1995 Sep;46(3):316-20.
- 4 - Kozak W, Holtl W, Pummer K, Maier U, Jeschke K, Bucher A. Adrenalectomy - still a must in radical renal surgery? Br J Urol 1996 Jan;77(1):27-31.
- 5 - Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma. Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. Urology 1997 Jan;49(1):28-31.
- 6 - Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma: a new algorithm. J Urol 2001 Jul;166(1):59-62.
- 7 - Gill IS, McClennan BL, Kerbl K, Carbone JM, Wick M, Clayman RV. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography. J Urol 1994 Oct;152(4):1082-5 .
- 8 - Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, De Kernion JB, Belldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J Urol 2000 Feb;163(2):437-41.

- 9 - De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Cosentino L, DePlacido S, D'Armiento M. Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. Urol Int 2003;71(4):361-7.
- 10 - Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, Zermann DH, Janitzky V, Kosmehl H, Schubert J. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. Eur Urol 1999; 35(4):272-6
- 11 - Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, Kamoto T, Okuno H, Terai A, et al. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. Urology 2003 Jul;62(1):40-5.
- 12 - Kuczyk M, Münch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int 2002; 89: 517-522.
- 13 - Von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? Eur urol 1999 Oct;36(4):303-8.

Niercelcarcinoom - Lymfadenectomie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de lymfadenectomie bij niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Het uitvoeren van een lymfadenectomie bij niercelcarcinoom heeft vooralsnog alleen een diagnostische waarde en is dientengevolge alleen belangrijk voor de prognose. Een lymfadenectomie wordt niet routinematig uitgevoerd.

Overwegingen

De incidentie van positieve klieren bij niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom is uiterst laag (3,3%).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het verrichten van een uitgebreide lymfklierdissectie in combinatie met een radicale tumornefrectomie leidt niet tot een verbetering van de overleving.

Niveau 2 : A2 Blom 1999 (1), B Schafhauser 1999 (12), Minervini 2001 (2), Ou 2001 (13), Blom 2009 (14)

De preoperatieve CT-scan lijkt onvoldoende accuraat om kliermetastasen aan te tonen. Minder dan de helft van de vergrote klieren is histologisch positief.

Niveau 3 : C Studer 1990 (6)

Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van lymfkliermetastasen de prognose van niercelcarcinoom aanzienlijk verslechtert.

Niveau 3 : C Pantuck 2003 (4), Vasselli 2001 (15)

Samenvatting literatuur

De incidentie van lymfkliermetastasen bij niercelcarcinoom bedraagt gemiddeld 20% (13-32%). In geval van een klinisch gelocaliseerd carcinoom is de incidentie relatief laag (2-9%). (1) (2) (3) Bij gemetastaseerde ziekte of tumorthrombus in de vena renalis kan de incidentie oplopen tot 45%. (4) (5)

In een studie van Studer blijken slechts 42% van de pre-operatief vergrote klieren op CT-scan, histologisch positieve klieren te zijn. (6) Blom rapporteert over 72 patiënten met intra-operatief vergrote klieren, waarvan er uiteindelijk slechts 13 (18%) bewezen lymfkliermetastasen hadden. (1)

De therapeutische waarde van de lymfklierdissectie tijdens de radicale nefrectomie is twijfelachtig. Het lokaal tumorrecidief (<3%) lijkt niet af te nemen indien een additionele lymfadenectomie wordt uitgevoerd. (4) (7)

Slechts enkele retrospectieve studies suggereren een mogelijk verbeterde overleving ten gevolge van een additionele klierdissectie. (8) (9) (10) In de retrospectieve analyse van Herrlinger betreffende 511 patiënten, ondergingen 320 patiënten systematisch een uitgebreide lymfklierdissectie en bij de overige 191 patiënten

werden sporadisch enkele klieren verwijderd. (9) De 5-jaars en de 10-jaarsoverleving bedroegen respectievelijk 66% en 56% (lymfadenectomie) en 58% en 41% (geen lymfadenectomie). In geval van positieve klieren (N1-3) is de overleving beter na uitgebreide lymfklierdissectie gedurende de eerste 3 jaar postoperatief, daarna is het verschil echter niet meer statistisch significant. (9)

Er zijn een aantal niet-gerandomiseerde retrospectieve studies die geen overlevingswinst aantonen na radicale nefrectomie met lymfadenectomie. (2) (11) (12) (13) De studie van Schafhauser omvat 1035 patiënten met niercelcarcinoom zonder metastasen. (12) Er worden drie groepen vergeleken: nefrectomie met uitgebreide klierdissectie, nefrectomie met verwijderen van vergrote klieren, en alleen nefrectomie. De 10-jaarsoverleving bedroeg respectievelijk 57, 50 en 40%. Doch na correctie voor de leeftijd blijken deze verschillen niet langer statistisch significant. In de studie van Ou worden twee vergelijkbare groepen van patiënten (uitgebreide versus beperkte lymfadenectomie) die een in opzet curatieve radicale nefrectomie ondergingen, met elkaar vergeleken. (13) De totale overlevingsduur van beide groepen was niet-significant verschillend. Alle patiënten met positieve klieren ontwikkelden later metastasen op afstand en hun 5-jaarsoverleving bedroeg slechts 5,3%. Van de patiënten met negatieve klieren, ontwikkelde 30% later alsnog metastasen.

De EORTC studie (protocol 30881) van Blom is de enige prospectief gerandomiseerde studie (fase III) over de eventuele meerwaarde van de uitgebreide lymfadenectomie bij 772 patiënten met N0 en M0. (1) Van de 336 patiënten bij wie een complete klierdissectie werd uitgevoerd, hadden er slechts 11 positieve klieren (3,3%). Na een mediane follow up van 5 jaar is slechts 17% van de patiënten progressief of overleden en er zijn geen verschillen in progressie of overleving tussen de twee groepen. De 5-jaarsoverleving van de gehele populatie bedraagt 82%. De auteurs zijn van mening dat het nog te vroeg is om definitieve conclusies te trekken, vooralsnog mag er geen toegevoegde waarde worden toegekend aan de additionele lymfadenectomie.

De lange termijn data van deze studie gepubliceerd in 2009 laten zien dat er geen verschil in overleving is tussen patiënten die wel of geen uitgebreide lymfadenectomie kregen. Hierbij moet worden opgemerkt dat het aantal patiënten met lymfekliermetastasen laag was, waardoor de betekenis van lymfadenectomie bij aanwezigheid van lymfekliermetastasen is nog steeds onduidelijk is. Complete lymfeklierdissectie leidt niet tot verhoogde morbiditeit en/of mortaliteit (14).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Blom JH, Van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schroder FH, De Prijck L. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection; preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. Eur Urol 1999; 36: 570-575.

2 - Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Christofani R, Minervini R. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? BJU Intl 2001

Aug;88(3):169-72 .

- 3 - Terrone C, Guercico S, De Luca S, Poggio M, Castelli E, Scoffone C et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003 Jan;91(1):37-40.
- 4 - Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2076-83.
- 5 - Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, Shvarts O, Freitas AG, Zisman A, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2003 Feb; 61(2):314-9.
- 6 - Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, Kraft R, Sonntag R, Ackermann D, Zingg EJ. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990 Aug;144:(2 pt1):243-5.
- 7 - Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, Lymberakis C, Schulze M, Seeman O, Frede T. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1000 operations. *J Urol* 2003 Jun;196(3):2072-75.
- 8 - Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980 Oct;7(3):705-9 .
- 9 - Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol* 1991 Nov;146(5):1224-27 .
- 10 - Giberti C, Oneto F, Martorana G, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31(1):40-8.
- 11 - Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982 Jun;127(6):1090-1.
- 12 - Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res* 1999Mar-Apr;19(2C):1573-8.
- 13 - Ou YC, Ho HC, Cheng CL, Ka YL, Lin CH, Yang CR. The role of lymphadenectomy in the radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Chin Med J (Taipei)* 2001 Apr;64(4):215-22.
- 14 - Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Pijck L, Sylvester R; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European organisation for research an treatment of (EORTC) Randomized phase 3 trial 3088. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):28-34.
- 15 - Vasselli JR, Yang JC, Lineham WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenectomy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Jul;166(1):68-72.

Antistollingsbeleid bij tumorthrombus bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van antistollingsbeleid vooraf aan een nefrectomie bij patiënten met niercelcarcinoom met een tumorthrombus?

De uitgangsvraag omvat de volgende subvragen:

- Welke soort antistollingsbeleid heeft de voorkeur?
- Wat is de ideale duur van antistollingsbeleid?
- Heeft het de voorkeur om antistollingsbeleid te continueren na verwijdering tumorthrombus of om te stoppen met antistolling?
- Organisatie van zorg: welke ervaring dient een behandelcentrum minimaal te hebben om een patiënt met een tumorthrombus in de vena cava te mogen behandelen?

Aanbeveling

Bij patiënten met een tumorthrombus waarbij het voornemen is tot tumornefrectomie inclusief medenemen tumorthrombus

Start met therapeutische antistolling, in de vorm van een LMWH of DOAC, tot aan de operatie en continueer therapeutische antistolling (mits geen contra-indicatie) tot 3 maanden post operatief.

Weeg voor- en nadelen van antitrombotische therapie af conform Module: antitrombotische therapie bij kanker en trombose.

Onderbreek in geval van actieve bloeding de antistolling, danwel start de antistolling pas na staken bloeding.

Bij patiënten waarbij er **geen** tumornefrectomie plaats gaat vinden en de tumorthrombus in situ blijft

Start behandeling met therapeutische antistolling: DOAC of LMWH.

Afweging voor- en nadelen conform Module: antitrombotische therapie bij kanker en trombose. Zolang er sprake is van actieve maligniteit dan wel systemische therapie, dan behandelduur tenminste 6 maanden.

Behandel patiënten met een hoog bloedingsrisico ten minste drie maanden. Maak regelmatig, in ieder geval jaarlijks, een individuele afweging tussen bloedingsrisico en het verlagen van het recidief tromboserisico van een verlengde behandeling.

Behandel patiënten met tumorthrombus, die in aanmerking komen voor continueren van behandeling, met een DOAC of LWMH.

Overwegingen

Er is geen literatuur gevonden dat de vraag beantwoordt of het geven van pre-operatieve antistolling bij patiënten met niercelcarcinoom en tumorthrombus leidt tot een betere uitkomst dan expectatief beleid.

Het advies met betrekking op antistolling is daarom een afgeleide van de adviezen beschikbaar bij patiënten met een maligniteit en het hebben van VTE in zijn algemeenheid. Er wordt onderscheid gemaakt tussen 2 specifieke situaties.

Allereerst patiënten met een tumorthrombus met het voornemen tot een tumornefrectomie inclusief medenemen van de tumorthrombus. De 2^e categorie: patiënten waarbij er geen tumornefrectomie gaat plaats vinden en de tumor thrombus in situ blijft.

1) Patiënten met een tumorthrombus waarbij het voornemen is tot tumornefrectomie inclusief medenemen tumorthrombus

Zodra is vastgesteld dat er een tumorthrombus aanwezig is, is er een indicatie om te starten met therapeutische antistolling, met een DOAC of LMWH, tot aan de operatie.

De antistolling kan 3 maanden na operatie gestaakt worden mits er een curatieve resectie heeft plaats gevonden en de tumorthrombus compleet is verwijderd. Bij mensen met een vermoeden op een hoog bloedingsrisico - beperk de duur van antistolling postoperatief.

-
2) Patiënten waarbij er geen tumornefrectomie plaats gaat vinden en de tumorthrombus in situ blijft

De aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn veneuze thromboembolie.

Start behandeling met therapeutische antistolling; een DOAC of LMWH .

Zolang er sprake is van actieve maligniteit dan wel systemische therapie kan deze behandeling worden verlengd, met een behandelduur van tenminste 6 maanden. Behandel patiënten met een hoog bloedingsrisico ten minste drie maanden. Maak regelmatig, in ieder geval jaarlijks, een individuele afweging tussen bloedingsrisico en het verlagen van het recidief tromboserisico van een verlengde behandeling.

Zowel DOAC's als LWMH's hebben als eventuele complicaties het risico op een bloeding. Deze weegt naar mening van de werkgroep op tegen het risico op trombose dat bestaat bij het niet gebruiken van antistolling bij een tumorthrombus. Zie ook de richtlijn Kanker en Trombose [*hier komt een hyperlink naar de relevante richtlijnmodule; ten tijde van deze commentaarfase is de richtlijn Kanker en Trombose nog niet geüpload in de richtlijndatabase*].

De kosten van DOAC en LWMH, wegen naar mening van de werkgroep ruimschoots op tegen de baten – het voorkomen van levensbedreigende en invaliderende klachten door VTE.

De werkgroep verwacht geen problemen met de implementatie. Het gebruik van de DOAC en LWMH is in alle ziekenhuizen reeds geïmplementeerd en er zijn lokale afspraken over de follow-up en het perioperatief beleid. Zie ook de richtlijn Kanker en Trombose [*hier komt een hyperlink naar de relevante richtlijnmodule; ten tijde van deze commentaarfase is de richtlijn Kanker en Trombose nog niet geüpload in de richtlijndatabase*].

Onderbouwing

Achtergrond

Er is een zeer grote praktijkvariatie met betrekking tot al dan niet pre-operatief antistolling geven bij patiënten met niercelcarcinoom en een tumorthrombus. Veelal worden ge-extrapoleerde data gebruikt van veneuze thrombo-embolieën in zijn algemeenheid, dan wel kanker en thrombose in zijn algemeenheid, terwijl niercelcarcinoom 1 van de weinige maligniteiten is waarbij de primaire tumor overduidelijk geassocieerd kan zijn met een veneuze tumorthrombus danwel thrombus.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	Het is onduidelijk of het geven van pre-operatieve antistolling bij patiënten met niercelcarcinoom en tumorthrombus leidt tot een langere ziektevrije overleving, betere kwaliteit van leven, lagere risico op longembolie, bloeding, of minder intra-operatieve complicaties dan expectatief beleid.
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is geen literatuur gevonden dat de zoekvraag beantwoordt.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van antistollingsbeleid vooraf aan een nefrectomie versus geen antistolling bij patiënten met niercelcarcinoom met een tumorthrombus?

P: patiënten met niercelcarcinoom en tumorthrombus;

I: antistollingsbeleid pre-operatief;

C: expectatief beleid: geen antistollingsbeleid; of thrombectomie;

O: ziektevrije overleving; kwaliteit van leven; risico op longembolie, bloeding, intra-operatieve complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat en kwaliteit van leven, risico op longembolie, bloeding, intra-operatieve complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)) is vanaf 1988 tot januari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies die het gebruik van pre-operatieve antistolling vergeleken met expectatief beleid of een thrombectomie bij patiënten met niercelcarcinoom en een tumorthrombus. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 299 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Origineel klinisch onderzoek of systematische review van origineel klinisch onderzoek.

- De patiëntpopulatie bestaat uit patiënten met niercelcarcinoom en een tumorthrombus.
- Pre-operatief antistollingsbeleid werd vergeleken met expectatief beleid of een thrombectomie.
- De volgende uitkomstmaten worden gerapporteerd: ziektevrije overleving; kwaliteit van leven; risico op longembolie, bloeding, intra-operatieve complicaties.

Op basis van titel en abstract werd in eerste instantie 1 studie voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd vervolgens 1 studie geëxcludeerd, omdat deze niet aan de PICO voldeed (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 0 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Geen onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

1 - Woodruff DY, Van Veldhuizen P, Muehlebach G, Johnson P, Williamson T, Holzbeierlein JM. Urologic Oncology: The perioperative management of an inferior vena caval tumor trombus in patients with renal cell carcinoma. 2013; Seminars and Original Investigations. 31(5):517-21.

Niercelcarcinoom - Trombectomie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een trombectomie in de behandeling van niercelcarcinomen met een tumortrombus?

Aanbeveling

Om patiënten met een supradiafragmatische tumortrombus optimale kansen te geven, dient behandeling plaats te vinden in een centrum met faciliteiten voor en expertise op het gebied van cardiopulmonale chirurgie.

Overwegingen

De inoperabiliteit zou toenemen naarmate de trombus hoger reikt. De operatieve benadering en techniek voor het verwijderen van een trombus uit de vena cava inferior wordt bepaald door het craniale niveau van de tumor trombus. Bij trombus uitbreiding boven het diafragma is behandeling in een centrum met expertise met cardiopulmonale chirurgische faciliteiten een noodzaak.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De prognose van patiënten met een tumortrombus in de vena cava inferior blijkt relatief gunstig, indien er geen metastasen zijn en een volledige chirurgische verwijdering mogelijk is.

Niveau 2 : B Skinner 1989 (5), Novick 1990 (6), Swierzewski 1994 (4), Zisman 2003 (3), Bissada 2003 (1)

Niercelcarcinomen met een tumortrombus hebben doorgaans een hogere stadiëring en gradering. Ook komen metastasen minstens tweemaal zo vaak voor. Dit biologisch agressievere gedrag bepaalt de uiteindelijke prognose en niet zozeer het craniale niveau van de tumortrombus.

Niveau 2 : B Zisman 2003 (3), Giberti 1997 (2), Ciancio 2002, Bissada 2003 (1), Glazer 1996 (7), Staehler 2000 (8)

De inoperabiliteit zou toenemen naarmate de trombus hoger reikt. De operatieve benadering en techniek voor het verwijderen van een trombus uit de vena cava inferior wordt bepaald door het craniale niveau van de tumortrombus. Bij trombus uitbreiding boven het diafragma is behandeling in een centrum met expertise met cardiopulmonale chirurgische faciliteiten een noodzaak.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Volgens de literatuur komt niercelcarcinoom met tumortrombus in de veneuze circulatie voor in 4 tot 10% van de gevallen. Over het algemeen wordt gesuggereerd dat de aanwezigheid van een tumortrombus in de vena renalis of de vena cava inferior van weinig invloed zou zijn op de overleving, indien een radicale nefrectomie met complete trombectomie mogelijk is. (1) Indien geen metastasen aanwezig zijn, is totale chirurgische extirpatie inderdaad de enige kans voor deze patiënten. (2) (1) (3) (4) Indien wel metastasen aanwezig zijn,

blijft de prognose slecht ondanks een eventuele radicale chirurgische verwijdering van de tumortrombus. De 5-jaarsoverleving van patiënten met niercelcarcinoom en tumortrombus in de vena cava inferior, zonder metastasen, bedraagt 47 tot 72%; mét metastasen 0 tot 20%. (3) (4) (5) (6) Recent onderzoek toont aan dat niercelcarcinomen met een veneuze tumortrombus biologisch agressiever zijn (meestal grotere tumoren, met hogere stadiëring en gradering, en hogere incidentie van metastasen). (3) In een retrospectieve analyse van Zisman –de grootste serie uit de recente literatuur- worden 207 patiënten met veneuze tumortrombus vergeleken met 607 patiënten zonder trombus. (3) Van de 100 patiënten met een trombus in de vena cava inferior waren er 21 met supradiafragmatische uitbreiding, waarvan 14 tot in het rechter atrium. De incidentie van metastasen in de groep met tumortrombus is meer dan twee maal zo hoog in vergelijking met de groep zonder trombus (63% versus 25%). In geval er geen metastasen (N0M0) zijn is de 2- en 5-jaarsoverleving respectievelijk 83% en 72% voor patiënten met een tumortrombus in de vena cava inferior, en respectievelijk 90% en 68% voor patiënten met een trombus in de vena renalis. Deze laatste overlevingspercentages zijn vergelijkbaar met die van patiënten zonder tumortrombus (respectievelijk 93% en 81%). Het feit dat tumoren met een trombus in de vena renalis in principe eerder gediagnostiseerd worden dan niercelcarcinomen met een trombus in de vena cava inferior, maakt hun prognose gunstiger. Patiënten met een tumortrombus blijken vaker een lokaal recidief te vertonen binnen 6 maanden.

Het blijft onduidelijk of het craniale niveau van de trombus in de vena cava inferior van prognostisch belang is. Recente studies tonen aan dat de craniale uitbreiding van de trombus geen invloed zou hebben op de overleving, bij niet-gemetastaseerde niercelcarcinomen, indien een radicale en veilige chirurgische techniek wordt toegepast (vaak met cardiopulmonale bypass en diepe hypothermic circulatory arrest). (7) (8) Lokale tumor uitbreiding zou wel van prognostisch belang zijn, eerder dan het niveau van de tumor trombus in de vena cava inferior. (3) De hoge peri-operatieve mortaliteit (tot 40%) bij supradiafragmatische tumortrombi draagt eveneens bij tot een slechtere overleving. (8)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, elsalamony T, Gahmy W, Gunham M, Hull GW, Chaudhary UB. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003; 61: 89-92 .

2 - Giberti C, Oneto F, Martorana G, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31(1):40-8.

3 - Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003;169(3):909-16.

4 - Swierzewski DJ, Swierzewski MJ, Libertino JA. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension. *Am J Surg* 1994 Aug;168(2):205-9

5 - Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989 Sep; 210(3): 387-92.

6 - Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, Angermeier K, Pontes JE, Montie JE et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Ann*

Surg 1990 Oct;212(4):472-6.

Z - Glazer AA, Novick AC. Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium.

J Urol 1996 Feb;155(2):448-50.

8 - Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. J Urol 2000 Jun;163(6):1671-5.

Niercelcarcinoom - Embolisatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor een embolisatie bij niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Massale hematurie en uitgesproken locale pijn vormen een indicatie voor het verrichten van palliatieve embolisatie bij patiënten die inoperabel zijn, of bij gemetastaseerd niercelcarcinoom of bij patiënten in een slechte conditie.

Overwegingen

Pre-operatieve embolisatie van botmetastasen, voorafgaand aan orthopaedische chirurgie, is een effectieve en erkende behandeling.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het dient sterk te worden betwijfeld of de pre-operatieve embolisatie van de nier enige waarde heeft.

Niveau 3 : C Lanigan 1992 (3), Munro 2003 (1)

Massale hematurie en uitgesproken locale pijn vormen een indicatie voor het verrichten van palliatieve embolisatie bij patiënten die inoperabel zijn, of bij gemetastaseerd niercelcarcinoom of bij patiënten in een slechte conditie.

Niveau 3 : C Munro 2003 (1), Hom 1999 (5)

Samenvatting literatuur

Er worden twee indicaties beschreven voor transarteriële embolisatie van niercarcinomen: de pre-operatieve embolisatie en de palliatieve embolisatie om locale symptomen zoals pijn en massieve haematurie onder controle te krijgen. Het nut van de pre-operatieve embolisatie, waarbij een reductie wordt beoogd van de vascularisatie en het volume van de nier, is nog steeds controversieel. (1) En of de daaropvolgende nefrectomie technisch makkelijker verloopt (door duidelijkere dissectievlakken als gevolg van weefseloedeem) staat ook nog niet vast. Volgens sommige auteurs zou in geval van grote tumoren met hypervascularisatie, een complete ethanol embolisatie binnen 24 uren voorafgaand aan de nefrectomie, resulteren in een verminderde transfusiebehoefte. (2) Alhoewel er volgens de meeste auteurs geen rol is weggelegd voor de pre-operatieve embolisatie, (1) (3) beweren anderen dat de embolisatie een overlevingswinst oplevert. (4) Grote prospectief gerandomiseerde studies zijn nodig om definitief de effectiviteit van de pre-operatieve embolisatie te evalueren.

Over de zin van de palliatieve embolisatie laat de literatuur wat optimistischer geluiden horen, vooral wat betreft de controle van massieve haematurie. (1) (5) Of de embolisatie enig effect heeft op de progressie van de tumor is echter niet bekend. In een retrospectieve studie bij gemetastaseerde nierceltumoren, waarbij 54

patiënten met en zonder embolisatie worden vergeleken, blijkt er een significante verbetering van de overleving bij de groep met embolisatie. (6) Grootschalige prospectief gerandomiseerde studies ontbreken echter om hierover een definitief oordeel te vellen.

In zeldzame gevallen waarbij de patiënt chirurgie weigert of waarbij een nefrectomie een onaanvaardbaar risico inhoudt, kan embolisatie van de nier als therapeutisch alternatief worden overwogen.

Embolisatie van de nier gaat gepaard met minimale morbiditeit en ernstige complicaties komen vrijwel niet voor. Het post-infarct of post-embolisatie syndroom bestaande uit koorts, locale pijn en malaise, wordt gezien in 43% van de gevallen en deze symptomen verdwijnen doorgaans spontaan na ongeveer 36 – 48 uren.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. BJU Int 2003 Aug; 92(3):240-4.
- 2 - Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. J Vasc Intervent Rad 1993; 4: 727-731.
- 3 - Lanigan D, Jurriaans E, Hammonds JC, et al. The current status of embolization in renal cell carcinoma - a survey of local and national practice. Clin Radiol 1992;46:176-8.
- 4 - Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2000;23(1): 6-12.
- 5 - Hom D, Eiley D, Lumerman JH, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. J Urol 1999 Jan;161(1):24-7.
- 6 - Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y, Asano K. Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. BJU Int 2001 Mar; 87(4):312-5.

Voorlichting en communicatie bij starten behandeling bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en communicatie aan de patiënt met niercelcarcinoom eruit te zien bij het starten van de behandeling?

Aanbeveling

Geef de patiënt informatie over de voor- en nadelen van de behandelopties en de kans op succes van de behandeling en de risico's op bijwerkingen.

Betrek de patiënt bij de keuze voor een behandeling.

Bespreek met de patiënt wie binnen het ziekenhuis het aanspreekpunt is.

Breng de patiënt op de hoogte van het bestaan van de patiëntenvereniging: Vereniging Leven met blaas-of nierkanker.

Overwegingen

Initiële behandeling

Voorlichting en psychosociale zorg

Patiënten in alle stadia van niercelcarcinoom horen geïnformeerd te zijn over de verschillende behandelopties. Bij de informatie zouden de voordelen en nadelen van elke mogelijk behandeling uitgelegd moeten worden. De zorgverlener zou bij de patiënt moeten controleren of de informatie goed begrepen is zodat deze een goede overwegende keuze van behandeling kan maken. De "teach back methode" kan daarvoor gebruikt worden. De folder van de Federatie Medisch Specialisten en Patiëntenfederatie Nederland (www.3goedevragen.nl) kan de patiënt ook helpen om een behandelkeuze te maken. Als de patiënt dat wens zou de behandeling samen met de zorgverlener gekozen worden. Het is nodig om bij herhaling een onderscheid te maken tussen eventuele bijwerkingen van de behandeling en mogelijke signalen van (terugkeer van) de ziekte.

De betrokkenheid van de huisarts bij behandeling of palliatieve/ terminale zorg is van belang. De huisarts hoort tijdig en adequaat te worden geïnformeerd door de specialist. De huisarts speelt tijdens een actief behandeltraject een rol als vertrouwenspersoon en gesprekspartner voor patiënt en diens partner/gezin/mantelzorgers.

(H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Afstemming met in psychosociale zorg gespecialiseerde hulpverleners is daarvoor gewenst. Aanbevolen wordt de richtlijn detecteren psychosociale zorg te raadplegen. Zorgverleners kunnen ook bij het deskundigheidbestand van het Nederlandse Vereniging Psychosociale oncologie (NVPO) erkende zorgprofessionals binnen de psychosociale oncologie vinden om patiënten te kunnen verwijzen (<https://nvpo.nl/deskundigenbestand>).

De behandeling van niercelcarcinoom, gelokaliseerd of gemetastaseerd, is de laatste decennia vooruitgegaan

met als gevolg de mogelijkheid voor een patiënt om een behandelkeuze te maken. Bij kleine niertumoren, is er niet altijd noodzakelijk om te behandelen (actieve surveillance) (Volpe, 2016). Het percentage van actieve surveillance beleid is in de loop van de tijd van 2,4% in 1988 tot 18,2% in 2008 gestegen (Kim, 2018). RFA, MWA, Cryotherapie, partiële nefrectomie (laparoscopisch of open) en stereotactische radiotherapie zijn allemaal behandelopties bij kleine gelokaliseerde tumoren.

Deze vrije nieuwe situatie voor patiënten met niercelcarcinoom brengt een nieuw dilemma mee: moet de arts voor patiënt beslissen welke therapeutisch beleid besloten zal worden of mag/wil de patiënt een actieve rol in de beslissing? Een gezamenlijk besluitvorming tussen de arts en de patiënt lijkt wenselijk (Barry, 2012) hoewel sommige patiënten willen dat de arts voor hen een keuze van behandeling maakt (van Stam, 2018). De meerderheid van patiënten wil wel een actieve rol in het besluitvorming spelen (van Stam, 2018). Om een beslissing te kunnen maken, is het belangrijk dat de patiënt goed geïnformeerd wordt over de opties, de voordelen en nadelen van (Mansfield, 2016). Het is tevens van belang om te controleren of de informatie goed begrepen is door de patiënt (Elwyn, 2012).

De waarden van de patiënt tellen zwaarder in de palliatieve fase, als er geen voor de hand liggende behandelkeuze is, de behandelopties in wezen vergelijkbaar zijn en het levenseinde onafwendbaar is. Een weloverwogen besluitvormingsproces is essentieel. Daarvoor is het nodig de patiënt volledig op de hoogte te stellen van de palliatieve behandel- en zorgmogelijkheden, inclusief de risico's en de impact op het dagelijks leven. Alleen dan kunnen patiënten een weloverwogen keuze maken die past bij hun waarden en levenshouding.

In toenemende mate wordt een deel van de voorlichting rondom de behandeling, specifiek de herhaling en de meer gedetailleerde informatie en instructie, gegeven door een gespecialiseerde verpleegkundigen.

Preoperatieve voorlichting kan misverstanden en onrealistische verwachtingen bij patiënten verminderen. Het preoperatieve consult (meestal niet bij de 'eigen' specialist) omvat adequate uitleg van alle aspecten van de voorgestelde procedure in niet-medische termen, met de mogelijkheid tot het stellen van vragen. Bovendien leidt deze voorlichting tot respect en vertrouwen, dat de patiënt nodig heeft om de operatie onder ogen te zien en er zich psychisch op voor te bereiden. Psychische voorbereiding op een operatie bevordert de postoperatieve emotionele aanpassing en het herstel.

Radiotherapie brengt angst met zich mee. Naast de behandeling tegen kanker is er angst door onbekendheid met radiatie en door vooroordelen en misvattingen die hierover leven bij mensen. Ook bij radiotherapie is goede voorlichting bevorderlijk voor herstel en aanpassing. Het is belangrijk de zorgen die de patiënt heeft te bespreken. Poroch (1995) constateerde dat patiënten bijwerkingen van radiotherapie verkeerd interpreteerden, deze verwarden met symptomen van kanker. Verkeerde interpretatie van bijwerkingen, kon niet gemakkelijk verminderd worden door alsnog correcte informatie te verschaffen.

Chemotherapie en andere systemische behandelingen leiden in het algemeen tot spanning. Voorlichting over werking, belasting en bijwerkingen bevordert compliance (therapietrouw) en aanpassing.

Patiënten zijn na de behandeling niet goed geïnformeerd over de symptomen die kunnen wijzen op terugkeer van kanker. Bij elke fysieke klacht of signaal is vaak de eerste gedachte dat de kanker is teruggekomen. Angst voor terugkeer en onzekerheid over de genezing geeft veel spanning. Vertrouwen in

het lichaam hervinden kost tijd.

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor onder andere lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor nierkanker is dit de Vereniging Leven met blaas-of nierkanker.

Communicatie

De communicatie van de arts met de patiënt is primair gericht op biomedische en technische onderwerpen en in mindere mate op onderwerpen rondom kwaliteit van leven en geestelijke gezondheid. Patiënten willen dat hun arts zich bewust is van de impact die de ziekte en de behandeling heeft op hun welbevinden. Van de patiënten gaf 80 tot 95% aan dat ze graag willen spreken over kwaliteit-van-leven-onderwerpen, zoals emotioneel functioneren en vermoeidheid. Voor medisch specialisten is spreken hierover minder vanzelfsprekend. Wanneer patiënten aangaven ernstige psychosociale problemen te hebben, werd hierover slechts bij de helft van hen gesproken. Patiënten onthullen méér over hun emotionele en sociale functioneren, wanneer de arts een positieve houding heeft ten aanzien van psychosociale aspecten. Patiënten tasten af of artsen openstaan voor het bespreken van psychosociale zaken. Het bespreken van emotionele problemen tijdens het consult heeft niet de consequentie dat het consult ook langer duurt, blijkt uit onderzoek.

Shilling (2003) vond dat de affectieve kwaliteit van het consultgesprek, o.a. inleving in ervaringen van patiënt, van invloed is op patiënttevredenheid en kwaliteit van leven. Een communicatiestijl van medisch specialisten, met aandacht voor zowel de fysieke als de emotionele gezondheid, is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten.

Als genezing niet of niet meer mogelijk is, is communicatie over de fysieke én psychische status tussen patiënt en medisch-specialist essentieel. Effectieve communicatie gedurende de palliatieve fase heeft een positieve invloed op het welzijn van mensen. Het verbetert de fysieke en emotionele gesteldheid, draagt bij aan de aanpassing aan de ziekte, geeft gevoel van controle en kan uiteindelijk leiden tot een positieve ervaring rondom het sterven.

Zachariae (2003) stelt dat de communicatievaardigheden van de arts van invloed zijn op de self-efficacy van patiënten; in deze context omvat self-efficacy de inschatting van de eigen mogelijkheden om met de ziekte en gevolgen daarvan om te gaan. Zachariae, 2003 vond een positieve correlatie tussen attentheid en inleving van de arts en positieve veranderingen in self-efficacy. Bekend is dat hoge self-efficacy leidt tot gevoel van controle en tot betrokkenheid bij de behandeling. Ook Merluzzi (1997) constateerde dat mensen die hun eigen vermogen om met de ziekte te kunnen omgaan hoger inschatten, zich beter aanpassen en een hogere kwaliteit van leven ervaren, dan patiënten met een lagere inschatting van eigen mogelijkheden.

'Hoop' is belangrijk voor patiënten. Er is continu behoefte aan 'hoopvolle berichten' ook wanneer men in de terminale fase zit en er een korte levensverwachting is. Een positief vooruitzicht voor de (zeer) nabije toekomst geeft hoop. Wanneer hoop wordt weggevaagd, ervaart men dit als uitermate negatief. (H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Medisch specialisten merken spanning niet of nauwelijks op. Daarom stelt Keller (2004) dat systematische screening van patiënten tot tijdige steun zal leiden bij hen die dit het meeste nodig hebben.

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden moeten zijn voor psychosociale begeleiding (zie de module 'Voorlichting, Communicatie en Psychosociale zorg'). Uit de patiënten- en verpleegkundigenenquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. Patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie de richtlijn Detecteren psychosociale zorg).

Goede communicatie gedurende de palliatieve fase kan een positieve invloed hebben op het welzijn van mensen. Aandacht voor de fysieke én psychische gesteldheid is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten. Het verbetert de fysieke en emotionele gesteldheid, draagt bij aan de aanpassing aan de ziekte, geeft gevoel van controle en kan uiteindelijk leiden tot een positieve ervaring rondom het sterven (Detmar, 2001; Wallace, 2001).

Het 'verbergen van emotionele spanning' bleek in een onderzoek van Byrne (2002) een reactie van 90% van de onderzochte mensen. Deze reactie van kankerpatiënten leek vaak bedoeld om anderen te beschermen, zowel familie als artsen. Bovendien bleek dat kankerpatiënten aanmoedigen van de arts om te vechten en positief te denken opvatten als aanbeveling om emoties te verbergen. Byrne (2002) noemt dit onbedoelde effect 'disempowering', terwijl de intentie van de arts is patiënten te steunen.

Indien watchful-waiting een optie is, is een positieve bespreking hiervan noodzakelijk. Artsen zouden watchful-waiting moeten presenteren als 'actief en zorgzaam of waakzaam volgen', even waardevol als en gelijkwaardig aan een palliatieve behandeling. Voor patiënten is 'niets doen' geen optie.

(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling

Voorlichting en psychosociale zorg

Patiënten in alle stadia van niercelcarcinoom horen geïnformeerd te zijn over de verschillende behandelopties. Bij de informatie zouden de voordelen en nadelen van elke mogelijk behandeling uitgelegd moeten worden. De zorgverlener zou bij de patiënt moeten controleren of de informatie goed begrepen is zodat deze een goede overwegende keuze van behandeling kan maken. De folder van de Federatie Medisch Specialisten en Patiëntenfederatie Nederland (<https://3goedevragen.nl/>) kan de patiënt daarin helpen. Als de patiënt dat wens zou de behandeling samen met de zorgverlener gekozen worden. Het is nodig om bij herhaling een onderscheid te maken tussen eventuele bijwerkingen van de behandeling en mogelijke signalen van (terugkeer van) de ziekte.

(H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Afstemming met in psychosociale zorg gespecialiseerde hulpverleners is daarvoor gewenst. Aanbevolen wordt de richtlijn detecteren psychosociale zorg te raadplegen.

(H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Afstemming met in psychosociale zorg gespecialiseerde hulpverleners is daarvoor gewenst. Zie de richtlijn Detecteren psychosociale zorg.

Voorlichting voorafgaande aan en tijdens de behandeling vraagt om herhaling van informatie over doel en aard van de behandeling. Angst, onzekerheid en onbekendheid maken herhaling noodzakelijk.

Gedetailleerde informatie en instructies over de specifieke behandeling, de voorbereiding, de bijwerkingen, de gevolgen op korte en lange termijn en instructies voor zelfzorg zijn relevant.

Voorlichting

In toenemende mate wordt een deel van de voorlichting rondom de behandeling, specifiek de herhaling en de meer gedetailleerde informatie en instructie, gegeven door gespecialiseerde verpleegkundigen. Preoperatieve voorlichting kan misverstanden en onrealistische verwachtingen bij patiënten verminderen. Het preoperatieve consult (meestal niet bij de 'eigen' specialist) omvat adequate uitleg van alle aspecten van de voorgestelde procedure in niet-medische termen, met de mogelijkheid tot het stellen van vragen. Bovendien leidt deze voorlichting tot respect en vertrouwen, dat de patiënt nodig heeft om de operatie onder ogen te zien en er zich psychisch op voor te bereiden. Psychische voorbereiding op een operatie bevordert de postoperatieve emotionele aanpassing en herstel.

Radiotherapie brengt angst met zich mee. Naast de behandeling tegen kanker is er angst door onbekendheid met radiatie en door vooroordelen en misvattingen die hierover leven bij mensen. Ook bij radiotherapie is goede voorlichting bevorderlijk voor herstel en aanpassing. Het is belangrijk de zorgen die de patiënt heeft te bespreken. Poroch (1995) constateerde dat patiënten bijwerkingen van radiotherapie verkeerd interpreteerden, deze verwarden ze met symptomen van kanker.

De spanning, ontstaat door de verkeerde interpretatie van bijwerkingen, kon niet gemakkelijk verminderd worden door alsnog correcte informatie te verschaffen (Poroch, 1995).

Chemotherapie en andere systemische behandelingen leiden in het algemeen tot spanning. Voorlichting over werking, belasting en bijwerkingen bevordert compliance (therapietrouw) en aanpassing. Omdat bij nierkanker immuuntherapie soms een lange periode wordt gegeven, is het belangrijk de mogelijkheid van neurotoxiciteit (in het bijzonder symptomen van cognitieve en affectieve aard) te bespreken vóórdat de behandeling start. Patiënten zijn na de behandeling niet goed geïnformeerd over de symptomen die kunnen wijzen op terugkeer van kanker. Bij elke fysieke klacht of signaal is vaak de eerste gedachte dat de kanker is teruggekomen. Angst voor terugkeer en onzekerheid over de genezing geeft veel spanning. Vertrouwen in het lichaam hervinden kost tijd.

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor onder andere lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor nierkanker is dit de Vereniging Leven met blaas-of nierkanker.

Communicatie

De communicatie van de arts met de patiënt is primair gericht op biomedische en technische onderwerpen en in mindere mate op onderwerpen rondom kwaliteit van leven en geestelijke gezondheid.⁷⁸ 103 428 Patiënten willen dat hun arts zich bewust is van de impact die de ziekte en de behandeling heeft op hun welbevinden. Van de patiënten gaf 80 tot 95% aan dat ze graag willen spreken over kwaliteit-van-leven-onderwerpen, zoals emotioneel functioneren en vermoeidheid. Voor medisch specialisten is spreken hierover minder vanzelfsprekend. Wanneer patiënten aangaven ernstige psychosociale problemen te hebben, werd hierover slechts bij de helft van hen gesproken. Patiënten onthullen méér over hun emotionele en sociale functioneren, wanneer de arts een positieve houding heeft ten aanzien van psychosociale aspecten. Patiënten tasten af of artsen openstaan voor het bespreken van psychosociale zaken. Het bespreken van emotionele

problemen tijdens het consult heeft niet de consequentie dat het consult ook langer duurt, blijkt uit onderzoek. Shilling (2003) vond dat de affectieve kwaliteit van het consultgesprek onder andere inleving in ervaringen van patiënt, van invloed is op patiënttevredenheid en kwaliteit van leven. Een communicatiestijl van medisch-specialisten, met aandacht voor zowel de fysieke als de emotionele gezondheid, is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten.

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden moeten zijn voor psychosociale begeleiding (zie de module 'Voorlichting, Communicatie en Psychosociale zorg'). Uit de patiënten en verpleegkundige enquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. Patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie de richtlijn Detecteren psychosociale zorg).

Het 'verbergen van emotionele spanning' bleek in een onderzoek van Byrne (2002) een reactie van 90% van de onderzochte mensen. Deze reactie van kankerpatiënten leek vaak bedoeld om anderen te beschermen, zowel familie als artsen. Bovendien bleek dat patiënten met kanker aanmoedigen van de arts om te vechten en positief te denken opvatten als aanbeveling om emoties te verbergen. Byrne (2002) noemt dit onbedoelde effect 'disempowering', terwijl de intentie van de arts is patiënten te steunen.

Indien watchful-waiting een optie is, is het belangrijk om te benoemen dat dit niet hetzelfde is als afzien van behandeling. Artsen zouden watchful-waiting moeten presenteren als 'actief en zorgzaam of waakzaam volgen', even waardevol als en gelijkwaardig aan een palliatieve behandeling. Voor patiënten is 'niets doen' geen optie.

Onderbouwing

Achtergrond

In deze module worden de aandachtspunten voor voorlichting en communicatie besproken, voor de patiënt met niercelcarcinoom in alle fasen van het zorgproces: bij het stellen van de diagnose, bij het kiezen en doorlopen van de behandeling en gedurende follow-up.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze type vraag zich niet goed lijkt te omvatten door een search.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Ahmad AE, Finelli A, Jewett MA. Surveillance of small renal masses. *Urology* 2016; 98:8±13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.06.005> PMID: 27397098
- 2 - Barry M. J., Edgman-Levitan S. Shared Decision Making - The Pinnacle of Patient-Centered Care. *n engl j med* 366;9 nejm.780 org march 1, 2012.
- 3 - Byrne A, Ellershaw J, Holcombe C, Salmon P. Patients' experience of cancer: evidence of the role of 'fighting' in collusive clinical communication. *Patient Educ Couns.* 2002 Sep; 48(1): 15-21
- 4 - Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. *JAMA.* 2001 Mar 14;285(10): 1351-57
- 5 - Elwyn G. et al. Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. *J Gen Intern Med.* 2012 Oct; 27(10): 1361–1367.
- 6 - Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, Herfarth C, Lehnert T. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol.* 2004 Aug;15(8):1243-9
- 7 - Kim C. et al. Patient and provider experiences with active surveillance: A scoping review. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192097> February 5, 2018
- 8 - Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. *Am Soc Hematol* 2002;464-83.
- Mansfield C et al. The effect of information on preferences for treatments of metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*, 2016 Vol. 32, No. 11, 1827–1838. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1211521>
- 9 - Merluzzi TV, Martinez Sanchez MA. Perceptions of coping behaviors bij persons with cancer and health care providers. *Psycho-oncology* 1997 Sep; 6(3):197-203
- 10 - Poroch D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. *Cancer nursing* 1995 Jun;18(3) 206-14.
- 11 - Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: can communication skills training for clinicians improve satisfaction? *Psychoncology*, 2003 Sep;12(6): 599-611.
- 12 - Tamburini M, Gangeri L, Brunelli C, Boeri P, Borreani C, Bosisio M, Fusco Karmann C, Greco M, Miccinesi G, Murru L, Trimigno P. Cancer patients' needs during hospitalisation: a quantitative and qualitative study. *BMC Cancer.* 2003 Apr 23;3:12.
- 13 - Van Stam M.A. et al. Shared Decision-Making in Prostate Cancer Care: Encouraging every patient to be actively involved in decision-making, or ensuring patients' preferred level of involvement? *Journal of Urology*; 2018; DOI:10.1016/j.juro.2018.02.3091
- 14 - Volpe A. The role of active surveillance of small renal masses. *Int J Surg* 2016; 36(Pt C):518±524. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.06.007> PMID: 27321381
- 15 - Wallace P. Improving palliative care through effective communication. *Int J Palliat Nurs.* 2001 Feb;7(2):86-90.
- 16 - Zachariae R, Pederson CG, Jensen AB, Ehrnrooth E, Rossen PB, Maase H von der. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer* 2003; 88(5):658-65.

Niercelcarcinoom - (Adjuvante) behandeling na initiële behandeling

Inleiding

Adjuvante systemische therapie wordt toegepast als aanvulling op de primaire locoregionale behandeling, met het oogmerk eventueel aanwezige, maar nog niet vast te stellen, metastasen op afstand (occulte metastasen) te elimineren. De mate van overlevingswinst ten gevolge van adjuvante therapie is uiteraard afhankelijk van de kans op occulte metastasering. Therapieresultaten worden uitgedrukt in de jaarlijkse relatieve reductie van de mortaliteit en in de uiteindelijke absolute 10-jaarsoverlevingswinst. Voor het bepalen van risicofactoren voor het ontwikkelen van metastasen op afstand na tumornefrectomie zijn retrospectieve studies verricht.

Voor wat betreft het pT stadium laten verschillende studies de volgende overlevingsgetallen zien: voor een pT2 tumor een 5-jaarsoverleving van respectievelijk 65, 88 en 67% en een 10-jaarsoverleving van respectievelijk 56, 67 en 56%. (1) (2) (3) Voor een pT3a tumor was dat 47, 66 en 51% 5-jaarsoverleving en 20, 35, en 28% 10-jaarsoverleving.

Ten aanzien van de vena cava tumortrombus zijn retrospectieve data bekend die laten zien dat het niveau van de trombus in de vena cava niet van invloed is op de overall overleving. Wel hebben patiënten met een vena renalis trombose (pT2a) een beter overleving dan patiënten met een vena cava trombose (pT3b/c) (4).

Er zijn verschillende retrospectieve studies verricht naar prognostische groepen bij deze patiëntenpopulatie. De UICC classificatie is gebaseerd op grond van pT-status, graad van de tumor en performance status, en kon daarmee drie zeer verschillende overlevingscurven maken. (5)

Het 'Leibovich scoring system' voor heldercellig niercelcarcinoom is gebaseerd op tumor stadium, lymfklier status, tumorgrootte, nucleaire gradering en tumor necrose en wordt thans gebruikt om patiënten met lokaal gevorderd niercelcarcinoom te stratificeren voor adjuvante therapie (6).

De MSKCC score prognostische groepen zijn gebaseerd op patiënten symptomen (inclusief incidentele, locale of systemische symptomen), histologie (inclusief chromofobe, papillaire of conventionele type), tumor grootte en pathologische status.

Een grote internationale database bepaalde een significant preoperatief model gebaseerd op de prognostische factoren leeftijd, geslacht, symptomen, tumor grootte en T-stadium (7).

Moleculaire markers die thans worden genoemd als risicofactoren op grond van database analyses zijn o.a. DNA ploidy, U-PA, U-PA-R, en PAI-1; Cadherine-6, epitheliale membraan antigen (EMA oftewel MUC1), CA125, CAIX, de receptor voor platelet-derived growth factor (PDGF-R) en voor insuline growth factor (IGF-R), VEGF, TGF-B en micro-array patronen.

Patiënten met een pT1 en N0 tumor hebben een kleinere kans op het bestaan van afstandsmetastasen dan patiënten met een N+ niercelcarcinoom. Door de kleinere kans op het bestaan van afstandsmetastasen bij N0 patiënten, zal de absolute winst na effectieve adjuvante behandeling in overleving kleiner zijn. Daardoor zal behandeling van de gehele groep N0-patiënten leiden tot ongewenste overbehandeling van een aantal patiënten. Behandeling heeft zin, indien de 10-jaarsoverleving zodanig laag is dat er een absolute 10-jaarsoverlevingswinst (van minstens een aantal procenten) te verwachten is.

De behandeling na initiële behandeling wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma; long-term survival and late recurrence. J Urol. 1981 Jul;126(1):17-23
- 2 - Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. Urology. 1986 Apr;27(4):291-301
- 3 - Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 1971 Nov;28(5):1155-77 .
- 4 - Wagner B, Patard JJ, Mejean A, et al. Prognostic Value of Renal Vein and Inferior Vena Cava Involvement in Renal Cell Carcinoma. European urology 55 (2009):452-460.
- 5 - Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. J.Urol. 2002;168(3):950-5.
- 6 - Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003 Apr 1; 97(7):1663-71.
- 7 - Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. European urology 55 (2009):287-295.

Adjuvante behandeling Niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante therapie in de behandeling van patiënten met niercelcarcinoom zonder aanwijzing voor ziekte na operatie?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Overweeg en bespreek met patiënten de voor- en nadelen van adjuvante therapie met pembrolizumab bij patiënten met heldercellig niercelcarcinoom en een TNM stadium die voldoen aan de inclusiecriteria van de Keynote 564 studie:

- gemiddeld tot hoog (tumorstadium T2 met nucleaire graad 4 of sarcomatoïde kenmerken, of tumorstadium T3; geen regionale lymfeklieren of metastasen op afstand aanwezig);
- hoog (tumorstadium T4 zonder regionale lymfeklieren of metastasen op afstand, of elk tumorstadium met aanwezigheid van betrokkenheid van regionale lymfeklieren); of
- stadium M1 NED (geen bewijs van ziekte).

Aanbeveling-2

Gebruik gevalideerde risico scores (bijvoorbeeld Leibovich) bij patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom pT3a ISUP/WHO graad 1 N0 M0 om hen bij laag of intermediair risico te wijzen op de gevaren van overbehandeling.

Aanbeveling-3

Overweeg bij patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom met een solitaire metachrone metastasering binnen 1 jaar na de nefrectomie beeldvorming na een interval van 3 maanden te herhalen alvorens tot metastasectomie over te gaan.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de tyrosinekinase inhibitors is er een systematische review met 5 RCT's gepubliceerd die een hoge mate van bewijskracht levert. Samengevat leidt adjuvante therapie met VEGFR-TKI niet tot een betere overall of klinisch relevant verschil in ziektevrije overleving vergeleken met geen (neo) adjuvante therapie bij patiënten met niet gemetastaseerd niercelcarcinoom. Wel hebben de patiënten die tyrosinekinase inhibitors kregen meer kans op bijwerkingen, met name ernstige bijwerkingen \geq graad 3. De kwaliteit van leven is vergelijkbaar bij patiënten die wel en geen tyrosinekinase inhibitors kregen.

Voor de immuncheckpoint inhibitoren zijn 3 studies gepubliceerd tijdens de literatuursearch. Voor atezolizumab, de tot nu toe enige PD-L1 inhibitor, is er een RCT gepubliceerd met overall een lage bewijskracht, gezien de lage patiëntaantallen. Het gebruik van atezolizumab leidt niet tot een betere overall of ziekte specifieke overleving vergeleken met geen (neo) adjuvante therapie bij patiënten met niet

gemetastaseerd niercelcarcinoom. Wel hebben de patiënten die atezolizumab kregen meer kans op bijwerkingen, met name ernstige bijwerkingen \geq graad 3. De kwaliteit van leven is niet gerapporteerd bij patiënten die wel en geen atezolizumab kregen en er kan geen vergelijking worden gemaakt.

Daarnaast is er een RCT gepubliceerd voor de combinatie nivolumab en ipilimumab, een PD-1 inhibitor met anti-CTLA4 in combinatie. Deze RCT heeft overall een lage bewijskracht, gezien de lage patiëntaantallen. Het gebruik van nivolumab en ipilimumab leidt niet tot een betere overall of ziekte specifieke overleving vergeleken met geen (neo) adjuvante therapie bij patiënten met niet gemetastaseerd niercelcarcinoom. Inmiddels is, na de zoekdatum van de literatuuranalyse, ook deel B van deze RCT gepubliceerd, waarin alleen nivolumab met placebo wordt vergeleken (Motzer, 2024). Ook het gebruik van nivolumab alleen leidt niet tot een betere overall of ziekte specifieke overleving vergeleken met geen (neo) adjuvante therapie bij patiënten met niet gemetastaseerd niercelcarcinoom (Motzer, 2024). Wel hebben de patiënten die nivolumab en ipilimumab kregen meer kans op bijwerkingen, met name ernstige bijwerkingen \geq graad 3. De kwaliteit van leven is niet gerapporteerd bij patiënten die wel en geen nivolumab en ipilimumab kregen en er kan geen vergelijking worden gemaakt.

Wat betreft pembrolizumab is de Keynote studie gepubliceerd: een RCT met overall een lage bewijskracht, gezien de lage patiëntaantallen (Chioueri, 2021; Powqles, 2022). Het gebruik van pembrolizumab kan leiden tot een betere overall overleving en ziekte vrije overleving vergeleken met placebo bij patiënten met niet gemetastaseerd niercelcarcinoom in de intermediate of hoge risico groep of M1 NED (no evidence of disease). Wel hebben de patiënten die pembrolizumab krijgen mogelijk meer risico op ernstige (graad 3 of hoger) bijwerkingen, terwijl de kwaliteit van leven vergelijkbaar is met de patiënten die placebo kregen.

Na de literatuursearch datum is er een update gepubliceerd van de Keynote studie (Choueiri, april 2024), waarin de uitkomsten bij een mediane follow-up van 57.2 maanden werden gerapporteerd. Bij de langere follow-up lijkt het effect van pembrolizumab op overleving nog gunstiger te worden. Met pembrolizumab werd een significante verbetering van de overall overleving waargenomen vergeleken met placebo (hazard ratio voor overlijden, 0,62; 95% BI, 0,44 tot 0,87). De geschatte totale overleving na 48 maanden was 91,2% in de pembrolizumab-groep, vergeleken met 86,0% in de placebogroep. Het gebruik van pembrolizumab ging gepaard met een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen (20,7%, versus 11,5% met placebo) en van graad 3 of 4 bijwerkingen gerelateerd aan pembrolizumab of placebo (18,6% vs. 1,2%).

Hieruit valt af te leiden dat de Number Needed to treat om 1 sterfgeval binnen 57 maanden te voorkomen is in dit geval 17 (95% CI: 9.5 – 53.7). Voor de ziekte vrije overleving is de NNT: 11 (95% CI: 6.3 – 26). Wat betreft het risico op bijwerkingen van graad 3 of 4 is de Number Needed to Harm: 6 (95% 4.8 – 7.3).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Verschillende patientenorganisaties hebben op het gevaar van overbehandeling gewezen en het gebrek aan biomarkers die kunnen bepalen wie een recidief ontwikkeld en bij wie pembrolizumab een recidief kan voorkomen en eisen verder onderzoek (Apolo, 2022). Ook bestaat bij patientenorganisaties onzekerheid over het feit dat andere studie met middelen die effectief blijken te zijn in de gemetastaseerde situatie niet werkzaam bleken in adjuvante studies.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies naar de effecten van adjuvante therapie bij patiënten met niercelcarcinoom die te vertalen zijn naar de Nederlandse situatie. Pembrolizumab is nog tot 2028 in patent en de te verwachten kosten van deze behandeling zijn EUR 100 000 per patiënt indien deze volgens protocol gedurende 1 jaar wordt gegeven, waarbij in Nederland minimaal 400 patiënten per jaar in aanmerking komen. Hier tegenover staat dat bij ruim 30% een recidief (tijdelijk) wordt voorkomen. Hierdoor kunnen de kosten voor de duurdere combinatietherapie die bovendien vaak gedurende meerdere jaren wordt gegeven (tijdelijk) worden bespaard.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep voorziet geen problemen met aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie van de aanbevelingen.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Opmerkelijk is dat noch de dubbel blind gerandomiseerde fase 3 studie CheckMate 914 met de combinatie ipilimumab/nivolumab noch de Immotion010 met atezolizumab een DFS of OS voordeel heeft laten zien (references Pal & Motzer). Alhoewel de studies niet direct vergelijkbaar zijn (atezolizumab is een PD-L1 inhibitor en nivolumab en ipilimumab werden gedurende 6 maanden gegeven) heeft dat de interpretatie van de toegevoegde waarde van pembrolizumab complexer gemaakt. Het is onder andere aanleiding geweest om niet op basis van 1 studie met alleen DFS voordeel over te gaan tot implementatie na het beschikbaar komen van het voorlopig positieve CieBOM advies. Nu er overlevingsvoordeel is aangetoond, moet deze beslissing worden herzien. Het overlevingsvoordeel dat is aangetoond is een 38% lager risico op overlijden bij patiënten behandeld met pembrolizumab ten opzichte van placebo. Tevens waren er na 24, 36 en 48 maanden meer patiënten in leven in de pembrolizumab groep dan in de placebo groep (2.4, 4.4 en 5.2 % respectievelijk). Niet iedereen waarbij in de placebo groep een recidief werd gevonden heeft alsnog een PD(L)1 remmer gehad. Dat is echter wel goed verklaarbaar. Immers, patiënten in de Keynote-564 hebben een veel intensiever radiologisch en laboratorium follow-up schema gehad. Hierdoor zijn er eerder aanwijzingen voor recidief ziekteactiviteit naar voren gekomen. Een aanzienlijk deel van deze groep zal vallen in de categorie favourable risk conform de IMDC risico classificatie en zal conform eerder richtlijnadvies met tyrosinekinase inhibitoren zijn behandeld. Tevens zal er een aanzienlijk deel bij het debuut van recidief ziekte slechts een beperkte tumorload hebben gehad waardoor zowel actieve surveillance als metastase gericht lokale therapie een optie zal zijn geweest.

Tegenover dit gunstige effect op de overleving moet worden afgewogen dat de events wat de overleving betreft ook na 4 jaar laag zijn (14%) en er een hoog risico van overbehandeling bestaat bij patiënten met een laaggradige pT3a N0 M0 niertumor (zie NNT). Ook moet rekening worden gehouden met de NNH. Er is een toename in bijwerkingen gerapporteerd ten opzichte van placebo (20.7 vs 11.5 %) echter het verschil in graad 3-4 toxiciteit is aanzienlijk groter (18.6 vs 1.2%) In de Keynote-564 is geen letale toxiciteit gerapporteerd, maar de kans daarop zal niet onvermeld mogen blijven bij de counseling. Voorts zullen permanente bijwerkingen zoals hypothyreoïdie en bijnierschorsinsufficiëntie (met de bijbehorende risico's) besproken moeten worden, waarvan de frequentie van die laatste weliswaar laag is (1.2%), maar niet verwaarloosbaar. Verder is er onzekerheid over de vervolghtherapie bij patiënten die ook na pembrolizumab binnen 6 maanden een recidief

ontwikkelen omdat deze patiënten niet meer voor combinatietherapie in aanmerking komen.

In de Keynote-564 studie mochten patiënten deelnemen met een heldercellig niercelcarcinoom met stadium pT2N0M0graad4; en de volgende categorieën ongeacht gradering van de tumor: pT3N0M0 en pT4N0M0, pT 1-4N+M0 of patiënten met M1 NED die zich presenteerden met gemetastaseerde ziekte waarbij zowel primaire tumor als metastasen verwijderd zijn. Vanuit de subgroepen in de KN-564 is helaas geen duidelijk onderscheid te maken bij welke patiënten categorie er een groter dan wel kleiner voordeel is dan het gemiddelde. Op basis van de studie gegevens is het daarom te adviseren om met deze patiënten na in opzet curatieve strategie de adjuvante behandeling met 17 cycli pembrolizumab 3-wekelijks 200 mg intraveneus te bespreken.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Het is belangrijk om in de selectie en bij de counseling van de patiënt een goede risico schatting te maken. Dit kan met name een uitdaging zijn in de groep patiënten met een pT3aN0M0 en lage gradering. Vaak gaat het om patiënten met een upstaging na minimaal invasieve chirurgie bij vermeende cT1b tumoren. Deze pT3a graad 1 tumoren hebben in verschillende retrospectieve studies een 5-jaar ziektevrije overleving van 79 t/m 82.1 % (Patel, 2020; Yim, 2021). Patiënt zal alvorens een besluit te kunnen nemen in het proces van gezamenlijke besluitvorming, op de hoogte gebracht moeten worden zowel over het risico op blijvende bijwerkingen, alsover de kans dat er weer recidief ziekteactiviteit op kan treden.

Een hulpmiddel hiervoor kunnen web- based algoritmes zijn zoals bijvoorbeeld <https://cancernomograms.com/nomograms/492>. Dergelijke algoritmes zijn momenteel nog niet uitgerust om het specifieke overlevingsvoordeel weer te geven, maar kunnen wel een handvat bieden voor de risico inschatting voor bespreken van de kans op terugkeer ziekte activiteit van de maligniteit. Een vaak gebruikte risico score, de Leibovich score, werd bijvoorbeeld meerdere keren gevalideerd en geupdate en kan pT3a graad 1 tumoren op basis van necrose en omvang verder onderscheiden in laag-intermediar en intermediar risico.

Rationale van aanbeveling-3: weging van de argumenten voor en tegen de interventie voor M1 NED

In de Keynote-564patiënten studie werden ook patiënten met M1 NED geïncludeerd. Dit waren voornamelijk patiënten die zich of presenteerden met primair (synchroon) gemetastaseerde ziekte of waarbij de metastase binnen 1 jaar na de nefrectomie was opgetreden en verwijderd (metachrone metastasering). In meerdere nomogrammen voor de beslissing omtrend metastasectomie is een tijd tot recidief van minder dan 1 jaar een ongunstige factor (Tosco, 2013). Met name de metachroon gemetastaseerde subgroep binnen een jaar na nefrectomie heeft een hoog risico voor snelle ziekteprogressie. Het valt derhalve te overwegen beeldvorming na een interval van 3 maanden te herhalen om verdere ziekteprogressie uit te sluiten alvorens tot metastasectomie en mogelijk adjuvante therapie met pembrolizumab over te gaan.

Onderbouwing

Achtergrond

Van meerdere studies met immuuntherapie heeft slechts een studie met adjuvant pembrolizumab een

verbetering van DFS en OS laten zien en is inmiddels door de EMA geregistreerd. In het TKI-tijdperk heeft van meerdere studies alleen een studie met sunitinib een verbetering van DFS getoond maar werd niet door de EMA geregistreerd.

Conclusies / Summary of Findings

Adjuvant Tyrosine kinase inhibitors versus placebo

Overall survival

High GRADE	<p>Adjuvant therapy with VEGFR-TKI results in little to no difference in overall survival when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Riaz, 2021</i></p>
-------------------	--

Disease-free survival

High GRADE	<p>Adjuvant therapy with VEGFR-TKI results in little to no difference in disease-free survival when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Riaz, 2021</i></p>
-------------------	---

All-cause adverse event (AE) of any grade

High GRADE	<p>Adjuvant therapy with VEGFR-TKI results in little to no difference in all-cause adverse event (AE) of any grade when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Riaz, 2021</i></p>
-------------------	---

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

High GRADE	<p>Adjuvant therapy with VEGFR-TKI increases the risk of all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Riaz, 2021</i></p>
-------------------	---

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

Moderate GRADE	<p>Adjuvant therapy with VEGFR-TKI likely increases risk of treatment-related adverse events (trAEs) of any grade when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Riaz, 2021</i></p>
-----------------------	--

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

High GRADE	<p>Adjuvant therapy with VEGFR-TKI increases the risk of treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 of grade ≥ 3 when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Riaz, 2021</i></p>
-------------------	--

Quality of life

Moderate GRADE	<p>Adjuvant therapy with VEGFR-TKI likely results in little to no difference in quality of life when compared with no (neo)adjuvant in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Riaz, 2021</i></p>
-----------------------	--

Nivolumab with or without + ipilimumab versus placebo*Overall survival*

Low GRADE	<p>Nivolumab with or without ipilimumab therapy may result in little to no difference in overall survival when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Motzer, 2023</i></p>
------------------	--

Disease-free survival

Low GRADE	<p>Nivolumab with or without ipilimumab therapy may result in little to no difference in disease-free survival when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Motzer, 2023</i></p>
------------------	---

All-cause adverse event (AE) of any grade

Low GRADE	<p>Nivolumab plus ipilimumab therapy may increase the risk of all-cause adverse event (AE) of any grade when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Motzer, 2023</i></p>
------------------	--

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

Low GRADE	<p>Nivolumab plus ipilimumab therapy may increase the risk of all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Motzer, 2023</i></p>
------------------	--

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

Low GRADE	<p>Nivolumab plus ipilimumab therapy may increase the risk of treatment-related adverse events (trAEs) of any grade when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Motzer, 2023</i></p>
------------------	--

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

Low GRADE	<p>Nivolumab plus ipilumab therapy may increase the risk of treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Motzer, 2023</i></p>
------------------	--

Quality of life

No GRADE	<p>No evidence was found on nivolumab plus ipilumab regarding the quality of life when compared with no (neo)adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: -</i></p>
-----------------	---

Pembrolizumab versus placebo

Overall survival

Low GRADE	<p>Adjuvant pembrolizumab therapy may result in a better overall survival when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma and the following risk profile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), • high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or • stage M1 NED (resected to no evidence of disease). <p><i>Sources: Chioueri, 2021; Powles, 2022</i></p>
------------------	---

Disease-free survival

Low GRADE	<p>Adjuvant pembrolizumab therapy may result in a better in disease-free survival when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma and the following risk profile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), • high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or • stage M1 NED (resected to no evidence of disease). <p><i>Sources: Chioueri, 2021; Powles, 2022</i></p>
------------------	---

All-cause adverse event (AE) of any grade

<p>Low GRADE</p>	<p>Adjuvant pembrolizumab therapy may result in little to no difference in the risk of all-cause adverse event (AE) of any grade when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma and the following risk profile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), • high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or • stage M1 NED (resected to no evidence of disease). <p><i>Sources: Chioueri, 2021; Powles, 2022</i></p>
-------------------------	--

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

<p>Low GRADE</p>	<p>Adjuvant pembrolizumab therapy may increase the risk of all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma and the following risk profile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), • high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or • stage M1 NED (resected to no evidence of disease). <p><i>Sources: Chioueri, 2021; Powles, 2022</i></p>
-------------------------	--

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

<p>Low GRADE</p>	<p>Adjuvant pembrolizumab therapy may increase the risk of treatment-related adverse events (trAEs) of any grade when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma and the following risk profile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), • high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or • stage M1 NED (resected to no evidence of disease). <p><i>Sources: Chioueri, 2021; Powles, 2022</i></p>
-------------------------	--

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

Low GRADE	<p>Adjuvant pembrolizumab therapy may increase the risk of treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma and the following risk profile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), • high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or • stage M1 NED (resected to no evidence of disease). <p>Sources: Chioueri, 2021; Powles, 2022</p>
------------------	---

Quality of life

Low GRADE	<p>Adjuvant pembrolizumab therapy may result in little to no difference in health-related quality of life when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma and the following risk profile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), • high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or • stage M1 NED (resected to no evidence of disease). <p>Source: Chioueri, 2024</p>
------------------	---

Atezolizumab versus placebo*Overall survival*

Low GRADE	<p>Adjuvant atezolizumab therapy may result in little to no difference in overall survival when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma.</p> <p>Source: Pal, 2022</p>
------------------	---

Disease-free survival

Low GRADE	<p>Adjuvant atezolizumab therapy may result in little to no difference in disease-free survival when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma.</p> <p>Source: Pal, 2022</p>
------------------	--

All-cause adverse event (AE) of any grade

Low GRADE	<p>Adjuvant atezolizumab therapy may result in little to no difference in the risk of all-cause adverse event (AE) of any grade when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma.</p> <p>Source: Pal, 2022</p>
------------------	--

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

Low GRADE	<p>Adjuvant atezolizumab therapy may increase the risk of all-cause adverse events (AE) of grade ≥ 3 when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Pal, 2022</i></p>
------------------	--

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

Low GRADE	<p>Adjuvant atezolizumab therapy may increase the risk of treatment-related adverse events (trAEs) of any grade when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Pal, 2022</i></p>
------------------	---

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

Low GRADE	<p>Adjuvant atezolizumab therapy may increase the risk of treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Pal, 2022</i></p>
------------------	---

Quality of life

No GRADE	<p>No evidence was found on atezolizumab regarding the quality of life when compared with placebo in patients with renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: -</i></p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Adjuvant Tyrosine kinase inhibitors versus placebo

Description of studies

Riaz, 2021 performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) evaluating risk-benefit for adjuvant postoperative treatments in high-risk renal cell carcinoma by assessing reported disease-free survival (DFS), overall survival (OS), toxicity, and quality of life. A literature search was performed in PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials to identify relevant RCTs (from database inception through May 15, 2018). The results of the ATLAS trial were published while writing this manuscript, and the manuscript was updated accordingly. Four phase 3 clinical trials with a total of 4820 patients were included in qualitative analysis and meta-analysis.

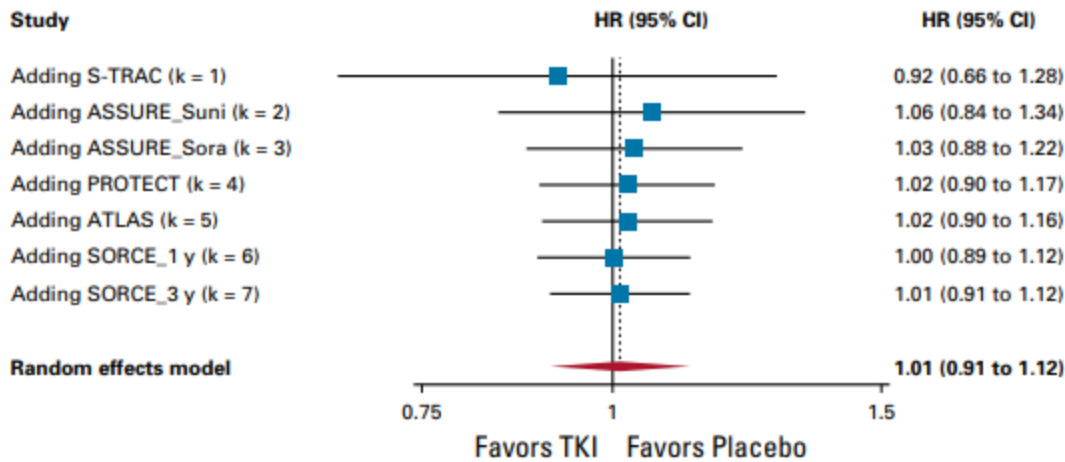
Results

Both disease free survival (DFS) and overall survival (OS) did not benefit from adjuvant tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The highest-risk patients demonstrated no benefit in DFS in the subgroup analysis of either risk category. However the definition of highest risk varied across trials.

Therapy with TKI resulted in a higher risk of all-cause adverse event (AE) of any grade and all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 compared to the placebo.

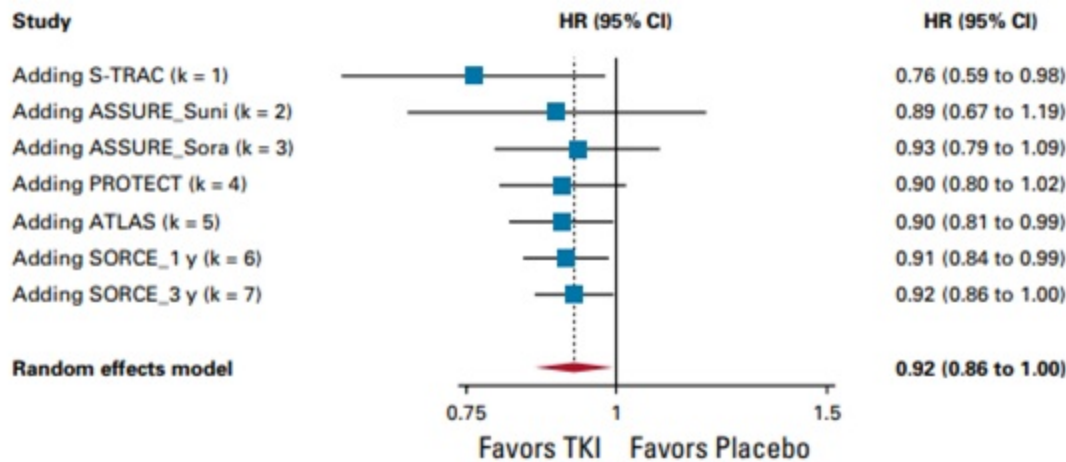
1. Overall survival

TKI monotherapy offers no benefit in Overall survival (OS) (hazard ratio, 1.01; 95% CI, 0.91 to 1.12, high certainty) and is not considered clinically relevant.



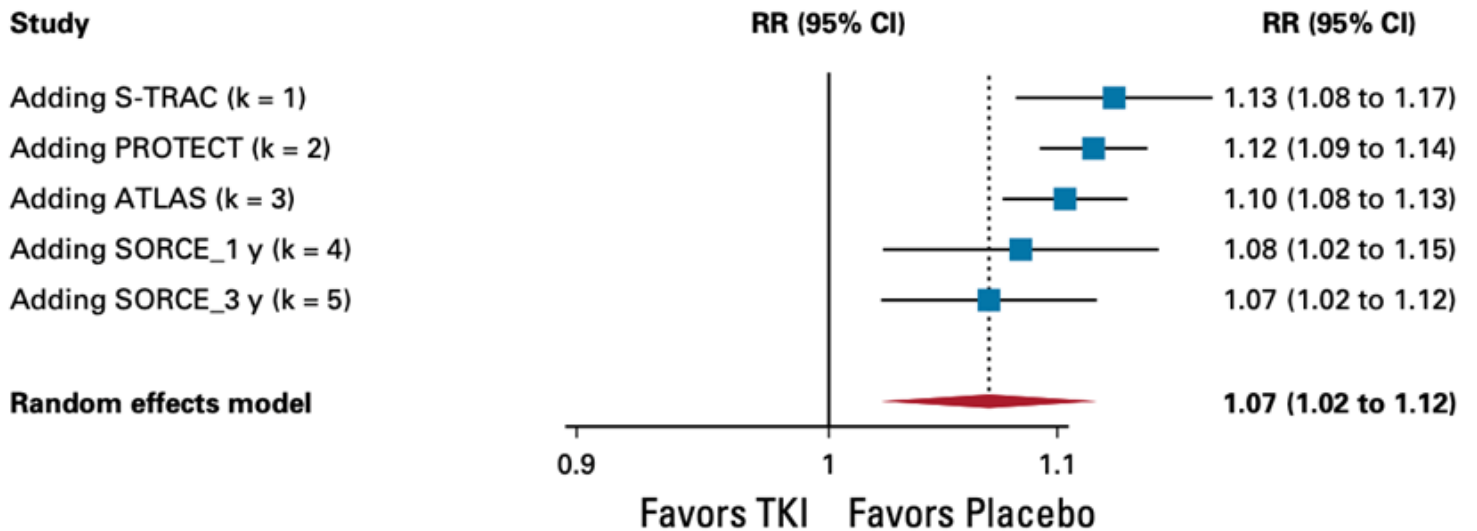
2. Disease-free survival

TKI monotherapy offers benefit in disease-free survival (DFS) (hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.86 to 1.00, high certainty) but this difference is not considered clinically relevant.



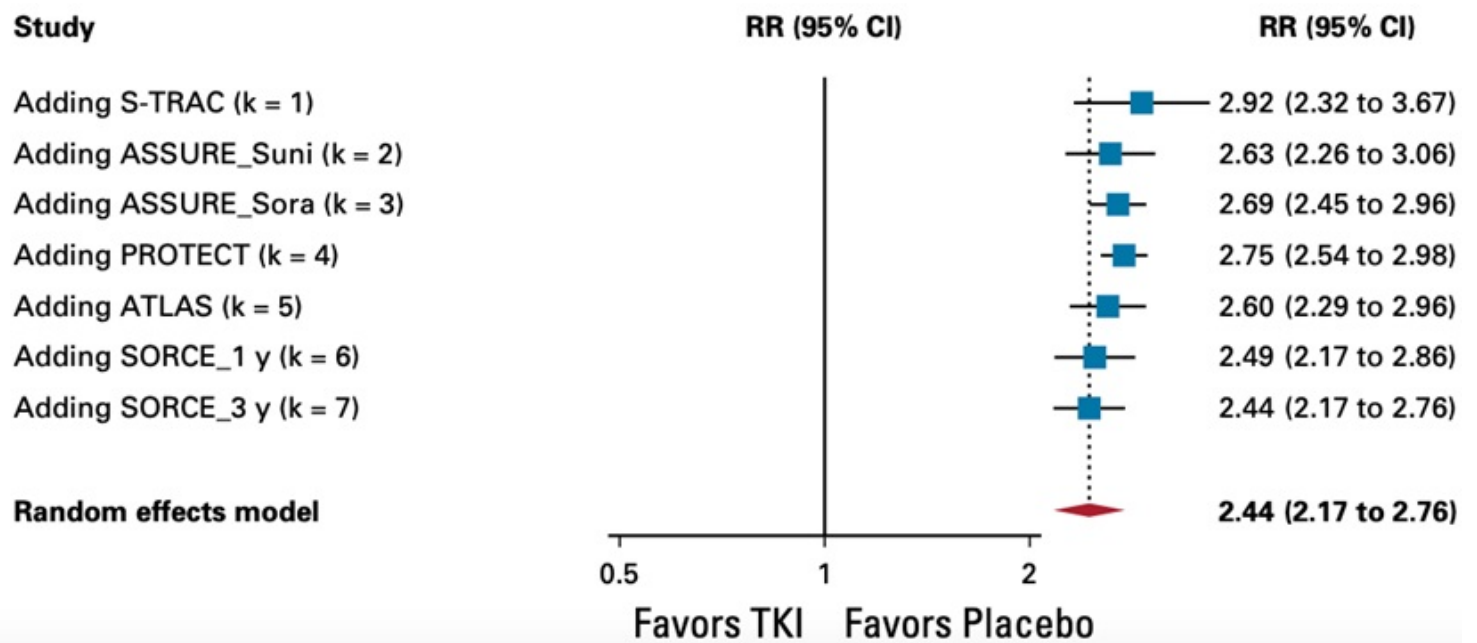
3. All-cause adverse events

TKI monotherapy offers no benefit in all-cause adverse event (AE) of any grade (hazard ratio, 1.07; 95% CI, 1.02 to 1.12, high certainty) and is not considered clinically relevant.



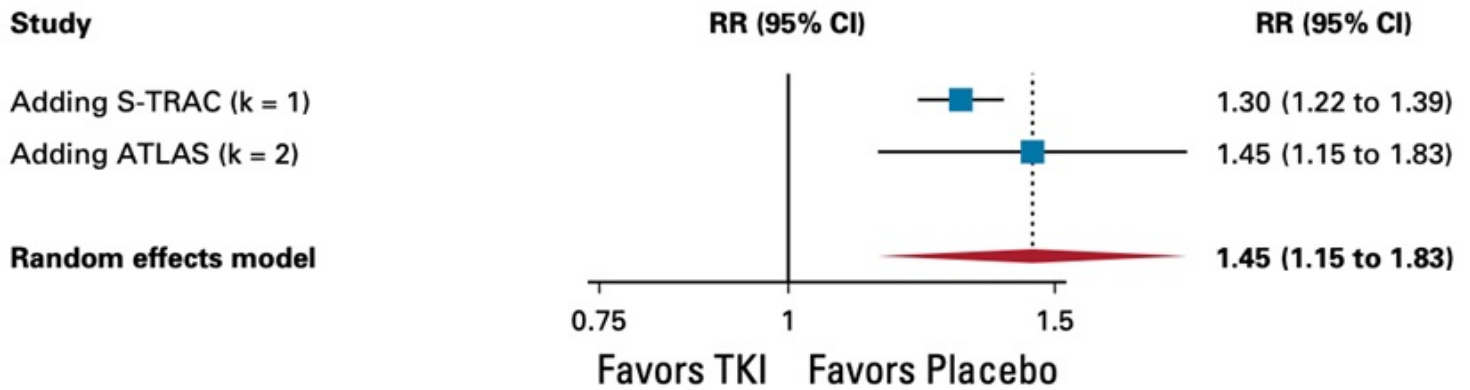
4. All-cause adverse event (AE) of grade ≥3

TKI monotherapy offers no benefit in all-cause adverse event (AE) of grade ≥3 (hazard ratio, 2.44; 95% CI, 2.17 to 2.76, high certainty) and is considered clinically relevant.

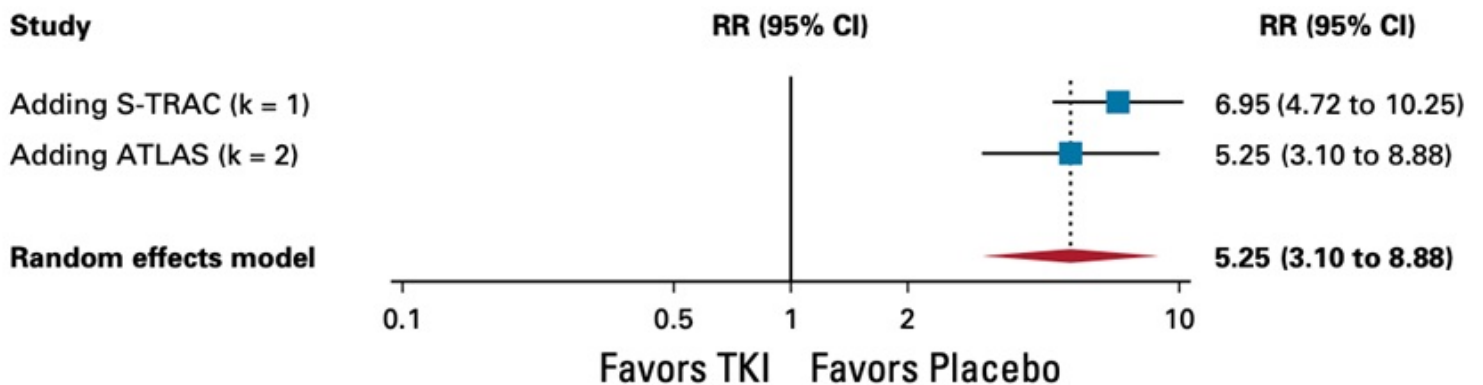


5. Treatment-related adverse events TKI monotherapy offers no benefit in treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

(hazard ratio, 1.45; 95% CI, 1.15 to 1.83, high certainty) and is considered clinically relevant.



6. Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 TKI monotherapy offers no benefit in treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 (hazard ratio, 5.25; 95% CI, 3.10 to 8.88, high certainty) and is considered clinically relevant.



7. Quality of life

The PROTECT, S-TRAC, and ASSURE trials included some measure of QoL as a study outcome. The PROTECT trial used the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19 (FKSI-19) questionnaire to assess QoL, and although significantly greater deterioration in QoL from baseline was seen in the TKI group compared with placebo (adjusted mean change in total FKSI-19 score at 1 year: -4.49 v -0.47 , P , .01), this was not considered clinically relevant and QoL scores in both groups returned to baseline after treatment cessation. Similarly, in S-TRAC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) scores favored placebo, but the difference was not clinically meaningful. The ASSURE trial collected patient-reported data on a quality-of-life (QoL) assessment for fatigue, called PROMIS Fatigue-SF1, but these results are yet to be published.

Level of evidence of the literature

Overall survival (OS)

The level of evidence regarding the outcome measure Overall Survival started at high (RCT) and was not downgraded.

Disease-free survival (DFS)

The level of evidence regarding the outcome measure Disease-free survival started at high (RCT) and was not downgraded.

All-cause adverse event (AE) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of any grade started at high (RCT) and was not downgraded.

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was not downgraded.

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade started at high (RCT) and was downgraded by 1 level to moderate because of number of included patients (imprecision, overlap of boundary of clinical relevance).

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was not downgraded.

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure quality of life started at high (RCT) and was downgraded by 1 level to moderate because of applicability (bias due to indirectness: different measurement tools are used thus pooling of results is not possible).

Nivolumab with or without + ipilimumab versus placebo

Description of studies

Motzer, 2013 reported a double-blind, randomised, trial (CheckMate 914). Patients with localised clear cell renal cell carcinoma who were at high risk of relapse after radical or partial nephrectomy between 4–12 weeks before random assignment were included. Patients were randomly assigned (1:1) to nivolumab (240 mg) intravenously every 2 weeks for 12 doses plus ipilimumab (1 mg/kg) intravenously every 6 weeks for four doses, or matching placebo, via an interactive response technology system. The expected treatment period was 2 weeks, and treatment could be continued until week 36, allowing for treatment delays. 816 patients were randomly assigned to receive either adjuvant nivolumab plus ipilimumab (405 patients) or placebo (411 patients). 580 (71%) of 816 patients were male and 236 (29%) patients were female.

Results

1. Overall survival

The number of events required for the planned overall survival interim analysis was not reached at the time of the data cutoff, and only 61 events occurred (33 in the nivolumab plus ipilimumab group and 28 in the placebo group).

2. Disease-free survival

With a median follow-up of 37.0 months (IQR 31.3–43.7), median disease-free survival was not reached in the nivolumab plus ipilimumab group and was 50.7 months (95% CI 48.1 to not estimable) in the placebo group (hazard ratio 0.92, 95% CI 0.71–1.19; $p=0.53$).

3. All-cause adverse events

In the all-treated population, 392 (97%) of 404 patients who received nivolumab plus ipilimumab and 361 (89%) of 407 patients who received placebo had at least one adverse event of any grade and of any cause. All-cause adverse events of any grade led to discontinuation of nivolumab plus ipilimumab in 129 (32%) of 404 treated patients and of placebo in nine (2%) of 407 treated patients. Four deaths were attributed to treatment with nivolumab plus ipilimumab and no deaths were attributed to treatment with placebo.

4. All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

In total, 154 (38%) of 404 patients who received nivolumab plus ipilimumab and 42 (10%) of 407 patients who received placebo had an adverse event of grade 3–5. The most common adverse events of any cause in the two arms were pruritus (32% with nivolumab plus ipilimumab and 17% with placebo), fatigue (30% with nivolumab plus ipilimumab and 27% with placebo), and diarrhoea (27% with nivolumab plus ipilimumab and 21% with placebo).

5. Treatment related adverse events

A total of 359 (89%) of 404 patients treated with nivolumab plus ipilimumab and 231 (57%) of 407 patients treated with placebo had at least one treatment-related adverse event of any grade. Treatment-related adverse events of any grade led to the discontinuation of nivolumab plus ipilimumab in 117 (29%) of 404 treated patients and of placebo in four (1%) of 407 treated patients.

6. Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

28% of patients treated with nivolumab plus ipilimumab experienced a treatment-related adverse event of grade 3 or 4 as compared to 2% of patients treated with placebo.

7. Quality of life

Not reported.

Level of evidence of the literature

Overall survival (OS)

The level of evidence regarding the outcome measure Overall Survival started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Disease-free survival (DFS)

The level of evidence regarding the outcome measure Disease-free survival started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

All-cause adverse event (AE) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of any grade started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Quality of life

This outcome was not reported and could not be graded.

Pembrolizumab versus placebo

Description of studies

A total of three publications, describing one study reported a double-blind, randomised, trial (Keynote 564): Choueiri, 2021; Choueiri, 2024 and Powles 2022. A fourth publication updating overall survival was published after the literature search and shall be discussed in "Overwegingen – van bewijs tot aanbeveling" at the end of this chapter to support the recommendation. Patients with localised clear cell renal cell carcinoma with an increased risk of recurrence were included. Eligible participants had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, had undergone nephrectomy 12 weeks or less before randomisation, and had not received previous systemic therapy for advanced renal cell carcinoma. The risk of disease recurrence was classified according to protocol-defined criteria as intermediate to high (tumor stage T2 with nuclear grade 4 or sarcomatoid features, or tumor stage T3; no regional lymph node or distant metastasis present), high (tumor stage T4 with no regional lymph node or distant metastasis, or any tumor stage with the presence of regional lymph-node involvement), or stage M1 NED (no evidence of disease). Patients were randomly assigned to pembrolizumab 200 mg (n=496) or placebo (n=498) intravenously every 3 weeks for up to 17 cycles or until a new malignancy or any progression or recurrence of the malignancy under study occurred, the participant or physician decided to discontinue treatment, or any occurrence of pregnancy, intercurrent illness, or recurrent grade 2 or worse pneumonitis. Dose modifications for pembrolizumab were not permitted. Some patients had metastases and randomisation was stratified by metastatic disease status (M0 vs M1), and the M0 group was further stratified by ECOG performance status and geographical region.

Choueiri, 2021 reported the outcomes at the median time from randomization to the data-cutoff date of 24.1 months.

Powles reported long-term follow-up outcomes. The median follow-up (time from randomisation to the data cutoff date of June 14, 2021) was 30.1 months (IQR 25.7–36.7). The median number of treatment cycles administered was 17 (IQR 9–17) in the pembrolizumab group and 17 (16–17) in the placebo group. Among participants who received at least one dose of study treatment, 298 (61%) of 488 in the pembrolizumab group and 366 (74%) of 496 in the placebo group completed all 17 planned cycles of treatment.

Choueiri, 2024 reported the health-related quality of life (HRQoL) compared between treatment and placebo group. This was assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire, (EORTC QLQ-C30) global health status/quality of life (GHS/QoL) and physical functioning scale scores and Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index—Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS).

Results

1. Overall survival

Chioueri, 2021 reports a total of 51 deaths (18 in the pembrolizumab group and 33 in the placebo group). The median overall survival was not reached in either group (hazard ratio for death, 0.54; 95% CI, 0.30 to 0.96).

Powles, 2022 reports similar results: overall survival was better with pembrolizumab compared with placebo (HR 0.52 (95% CI 0.31–0.86). At 30 months follow up also median overall survival was not reached in either group. At 30 months, the estimated proportion of participants who were alive was 95.7% (95% CI 93.3–97.2) in the pembrolizumab group and 91.4% (88.3–93.7) in the placebo group.

2. Disease-free survival

Chioueri, 2021 reports that as of the data-cutoff date, 260 events of disease recurrence or death had occurred (109 events in the pembrolizumab group and 151 in the placebo group). The median disease-free survival was not reached in either group. The risk of disease recurrence or death was 32% lower with adjuvant pembrolizumab therapy than with placebo (hazard ratio for recurrence or death, 0.68; 95% confidence interval [CI], 0.53 to 0.87; P=0.002 [two-sided]).

Powles, 2022 reports similar results: disease-free survival was better with pembrolizumab compared with placebo (HR 0.63 [95% CI 0.50–0.80]) in the intention-to-treat population. Median disease-free survival was not reached in either group.

3. All-cause adverse events

Chioueri, 2021 reports that in the as-treated population, 96.3% of the patients who received pembrolizumab and 91.1% of those who received placebo had at least one adverse event of any grade and of any cause.

Powles, 2021 reports that the adverse event profile of pembrolizumab was in line with those reported for this study previously, with no new safety signals.

4. All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

Chioueri, 2021, describes that in total, 32.4% of the patients who received pembrolizumab and 17.7% of those who received placebo had an adverse event of grade 3 to 5. There were two deaths in the pembrolizumab group, which were due to multiple organ dysfunction syndrome and pneumonia (in one patient each), and one death in the placebo group, which was due to intracranial hemorrhage. Powles, 2021 states that Grade 3 or worse adverse events of any cause were reported in 157 (32%) of 488 participants in the pembrolizumab group and 88 (18%) of 496 participants in the placebo group. The most common grade 3

or worse adverse events of any cause were hypertension (in 14 [3%] participants) and increased alanine aminotransferase (11 [2%] participants) in the pembrolizumab group and hypertension (13 [3%] participants) in the placebo group.

5. *Treatment related adverse events*

Chioueri reported that a total of 386 patients (79.1%) who received pembrolizumab and 265 (53.4%) who received placebo had at least one adverse event of any grade that was attributed to pembrolizumab or placebo by the investigator, including an event of grade 3 or 4 in 18.9% of the patients who received pembrolizumab and 1.2% of those who received placebo.

Powles, 2022 did not report treatment related adverse events specifically.

6. *Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3*

Chioueri, 2021 describes that no deaths that were attributed to either pembrolizumab or placebo occurred. At least one treatment-related serious adverse event occurred in 12.1% of the patients who received pembrolizumab and in 0.2% of those who received placebo.

Powles, 2022 similarly states that no deaths from treatment-related adverse events occurred in either study group. Serious adverse events attributed to study treatment occurred in 59 (12%) participants in the pembrolizumab group and one (<1%) participant in the placebo group. The most common serious treatment-related adverse events ($\geq 1\%$ incidence) in the pembrolizumab group were adrenal insufficiency (six [1%] participants), colitis (six [1%]), and diabetic ketoacidosis (five [1%]).

7. *Quality of life*

Chioueri, 2024 reported that adjuvant treatment with pembrolizumab did not result in deterioration of HRQoL. No clinically meaningful difference in least squares mean scores for pembrolizumab versus placebo were observed at week 52 for EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (-2.5; 95% CI -5.2 to 0.1), EORTC QLQ-C30 physical functioning (-0.87; 95% CI -2.7 to 1.0), and FKSI-DRS (-0.7; 95% CI -1.2 to -0.1). Most PRO scores remained stable or improved for the EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (pembrolizumab, 54.3%; placebo, 67.5%), EORTC QLQ-C30 physical functioning (pembrolizumab, 64.7%; placebo, 68.8%), and FKSI-DRS (pembrolizumab, 58.2%; placebo, 66.3%).

Level of evidence of the literature

Overall survival (OS)

The level of evidence regarding the outcome measure Overall Survival started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers, confidence interval crossing border for clinical relevance).

Disease-free survival (DFS)

The level of evidence regarding the outcome measure Disease-free survival started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers, confidence interval crossing border for clinical relevance).

All-cause adverse event (AE) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of any grade started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers) and heterogeneity.

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers) and heterogeneity.

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers) and heterogeneity.

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure Overall Survival started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (wide confidence intervals).

Atezolizumab versus placebo

Description of studies

Pal, 2022 reported a double-blind, randomised, trial (IMmotion010). Eligible patients were patients aged 18 years or older with renal cell carcinoma with a clear cell or sarcomatoid component and increased risk of recurrence. After nephrectomy with or without metastasectomy, patients were randomly assigned (1:1) to receive atezolizumab (1200 mg) or placebo (both intravenous) once every 3 weeks for 16 cycles or 1 year. Patients with metastases were eligible for inclusion. Stratification factors were disease stage (T2 or T3a vs T3b–c or T4 or N+ vs M1 no evidence of disease), geographical region (north America [excluding Mexico] vs rest of the world), and PD-L1 status on tumour-infiltrating immune cells. 778 patients were enrolled; 390 (50%) were assigned to the atezolizumab group and 388 (50%) to the placebo group. The median follow-up duration was 44.7 months (IQR 39.1–51.0).

Results

1. Overall survival

At data cutoff, the overall survival was immature and patients alive were censored. There were 107 deaths, 54 (14%) in the atezolizumab group and 53 (14%) in the placebo group. There was no evidence of a reduced risk of death from any cause with adjuvant atezolizumab compared with placebo (HR 0.97, 95% CI 0.67–1.42). The 3-year overall survival rate was 90.3% (95% CI 87.3–93.3) in the atezolizumab group and 89.8% (86.6–92.9) in the placebo group.

2. Disease-free survival

332 events of investigator-assessed disease-free survival occurred (164 [42%] events in the atezolizumab group and 168 [43%] in the placebo group. Median disease-free survival (investigator assessment) was 57.2 months (95% CI 44.6 to not estimable) in the atezolizumab group and 49.5 months (47.4 to not estimable) in the placebo group (HR 0.93, 95% CI 0.75–1.15; $p=0.50$). 3-year disease-free survival was 59.4% (95% CI 54.4–64.5) in the atezolizumab group and 59.0% (54.0–64.0) in the placebo group. The corresponding percentages at 1 year were 77.4% (73.2–81.6; atezolizumab) and 74.1% (69.7–78.5; placebo), and 67.3% (62.6–72.1; atezolizumab) and 65.0% (60.2–69.9; placebo) at 2 years.

3. All-cause adverse events

Adverse events of any grade were reported in 373 (96%) patients who received atezolizumab and 341 (89%) patients who received placebo. Adverse events that occurred in at least 15% of patients who received atezolizumab were fatigue in 109 (28%) patients, diarrhoea in 87 (22%), arthralgia in 78 (20%), and pruritus in 74 (19%), whereas those occurring in at least 15% of patients who received placebo were fatigue in 93 (24%) and diarrhoea in 79 (21%).

4. All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

Grade 3–4 adverse events occurred in 106 (27%) patients who received atezolizumab and 81 (21%) patients who received placebo.

There were four deaths due to adverse events in the study, one among patients who received atezolizumab and three among patients who received placebo. One patient who received atezolizumab died due to acute myeloid leukaemia. Among patients who received placebo, deaths due to adverse events resulted from respiratory failure, sepsis, and unknown cause.

5. Treatment related adverse events

296 patients (76%) who received atezolizumab and 203 (53%) who received placebo experienced at least one adverse event deemed by investigators as related to atezolizumab or placebo. Adverse events related to treatment that occurred in more than 10% of patients in the atezolizumab group were fatigue in 77 (20%) patients, pruritus in 56 (14%), hypothyroidism in 52 (13%), and diarrhoea in 45 (12%); those occurring in more than 10% of patients in the placebo group were fatigue in 69 (18%) patients, pruritus in 40 (10%), and diarrhoea in 39 (10%).

6. Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

Grade 3–4 adverse events related to treatment occurred in 55 (14%) patients who received atezolizumab and 18 (5%) who received placebo. The most common grade 3–4 adverse events were hypertension (seven [2%] patients who received atezolizumab versus 15 [4%] patients who received placebo), hyperglycaemia (ten [3%] vs six [2%]), and diarrhoea (two [1%] vs seven [2%]). There were no deaths attributed to treatment.

7. Quality of life

Not reported.

Level of evidence of the literature

Overall survival (OS)

The level of evidence regarding the outcome measure Overall Survival started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Disease-free survival (DFS)

The level of evidence regarding the outcome measure Disease-free survival started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

All-cause adverse event (AE) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of any grade started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

All-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause adverse event (AE) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade

The level of evidence regarding the outcome measure Treatment-related adverse events (trAEs) of any grade started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3

The level of evidence regarding the outcome measure treatment-related adverse events (trAEs) of grade ≥ 3 started at high (RCT) and was downgraded by two levels to low due to imprecision (low event numbers).

Quality of life

This outcome was not reported and could not be graded.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un)desirable effects of adjuvant therapy compared to no adjuvant therapy in patients with non-metastatic renal cell carcinoma?

P:	Patients with renal cell carcinoma after surgery with no evidence of disease
I:	Adjuvant therapy (sunitinib, cabozantinib, pazopanib, pembrolizumab, avelumab, ipilimumab, nivolumab)
C:	No adjuvant therapy (placebo or observation)
O:	Disease-free survival, overall survival, quality of life, adverse events (toxicity)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered survival and progression-free survival a critical outcome measure for decision making; and quality of life as an important outcome measure for decision making.

The working group followed the definitions of the outcome measures as described in the included literature.

The working group used the GRADE default boundaries for clinical relevance (0.80-1.25) for all outcome measures as minimal clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 25-04-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 37 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCT's and observational studies. Studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 36 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 1 study was included. The search was updated on the 22nd of December 2023. The updated literature search yielded another 529 hits. After reading the full text, out of 14 studies a total of 10 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 4 additional studies were included in the literature analysis.

Thus the literature analysis contains 5 studies in total.

Results

5 of studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 13-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Apolo, Andrea B., et al. "Evolving role of adjuvant systemic therapy for kidney and urothelial cancers." American Society of Clinical Oncology Educational Book 42 (2022): 311-326.
- 2 - Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, Hajek J, Symeonides SN, Lee JL, Sarwar N, Thiery-Vuillemin A. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Aug 19;385(8):683-94.
- 3 - Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Symeonides S, Hajek J, Ferguson T, Chang YH, Lee JL, Haas N, Sawrycki P. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-564: adjuvant pembrolizumab versus placebo for renal cell carcinoma. *The Oncologist*. 2024 Feb 1;29(2):142-50.
- 4 - Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, Hajek J, Chang YH, Lee JL, Sarwar N, Haas NB. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2024 Apr 18;390(15):1359-71.
- 5 - Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, Buti S, Barthélémy P, Goh JC, Ye D, Lingua A. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):821-32.
- 6 - Motzer, Robert J., et al. "Adjuvant Nivolumab for Localized Renal Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence After Nephrectomy: Part B of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III CheckMate 914 Trial." *Journal of Clinical Oncology* (2024): JCO-24.
- 7 - Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, Albiges L, Rini B, Tomita Y, Kann AG, Procopio G. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increase risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1103-16.

- 8 - Patel SH, Uzzo RG, Larcher A, et al. Oncologic and Functional Outcomes of Radical and Partial Nephrectomy in pT3a Pathologically Upstaged Renal Cell Carcinoma: A Multi-institutional Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(6):e723-e729.
- 9 - Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, Hajek J, Gurney H, Chang YH, Lee JL, Sarwar N. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2022 Sep 1;23(9):1133-44.
- 10 - Riaz IB, Siddiqi R, Islam M, He H, Riaz A, Asghar N, Naqvi SA, Warner JL, Murad MH, Kohli M. Adjuvant tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma: a concluded living systematic review and meta-analysis. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2021 May;5:588-99.
- 11 - Tosco L, Van Poppel H, Frea B, Gregoraci G, Joniau S. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63(4):646-652.
- 12 - Yim K, Aron M, Rha KH, et al. Outcomes of Robot-assisted Partial Nephrectomy for Clinical T3a Renal Masses: A Multicenter Analysis. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1107-1114.

Niercelcarcinoom - Medisch technisch

De medisch-technische mogelijkheden van (adjuvante) behandeling na intiële therapie voor niercelcarcinoom worden besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Niercelcarcinoom - Radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van peri- en postoperatieve radiotherapie bij niercelcarcinoom?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt de plaats van radiotherapie besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Peri-operatieve en post operatieve bestraling

Juusela en van der Werf Messing tonen in twee gerandomiseerde studies dat een pré-operatieve bestraling niet resulteerde in een verbetering van de prognose. (1) (2)

Drie gerandomiseerde trials van adjuvante radiotherapie na nefrectomie concludeerden dat er geen voordeel in termen van lokaal recidief of overleving was voor patiënten die werden behandeld met adjuvante radiotherapie. Kjaer beschrijft in 1987 een onderzoek van postoperatieve radiotherapie (dosis 50 Gy) bij Stage II en III patiënten (n = 72). (3) (4) Ze rapporteren een hoge morbiditeit en radiotherapie gerelateerde doden (19%). Er werd geen statistisch verschil in overleving (mediane overleving 26 maanden) gevonden. De studie is voortijdig gesloten. Gez bevestigt deze observatie, in een feasibility study (dosis 46 Gy). In deze studie is één patiënt overleden aan leverschade door bestraling. (5) Recidief percentage bedroeg na bestraling 37%. De 10-jaars ziektevrije overleving was 40% en overall survival 42%.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Juusela H, Malmio K, Alfthan O, Oravisto KJ. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. Scand.J.Urol.Nephrol. 1977;11(3): 277-81

2 - Werf-Messing B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. Cancer 1973 Nov;32(5):1056-61

3 - DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: Support for dose escalation based on a biological model. Journal of Urology 1997 Sep;158(3):746-9.

4 - Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1987 May;13(5):665-72.

5 - Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: The Rambam Medical Center experience. Tumori 2002 Nov-Dec;88(6):500-2.

Keuze eerstelijns systemische therapie heldercellig niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke eerstelijns systeemtherapie heeft de voorkeur bij patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Bied bij patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met good risk kenmerken behandeling aan met sunitinib of pazopanib. In uitzonderingen kan er indicatie zijn voor combinatie behandeling. Bied in dergelijke situaties behandeling met pembrolizumab + axitinib of nivolumab + cabozantinib of Lenvatinib + pembrolizumab aan.

Bied bij patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met intermediair of ongunstige IMDC Risico score kenmerken behandeling met ipilimumab + nivolumab of pembrolizumab + axitinib of nivolumab + cabozantinib of Lenvatinib + pembrolizumab aan.

Overweeg cabozantinib, sunitinib of pazopanib voor patiënten met intermediair of ongunstige IMDC Risico score kenmerken die een contra-indicatie voor immuuntherapie hebben.

Overweeg met de patiënt uitstel van de start van systemische therapie voor gemetastaseerd niercelcarcinoom bij een zorgvuldig geselecteerde groep met een relatief indolent ziektebeloop. Zie hiervoor ook de module over Uitgestelde Behandeling.

Registreer de IMDC Risico score (gunstig, intermediair, ongunstig) bij iedere patiënt met gemetastaseerd niercelcarcinoom in de conclusie van het multidisciplinair overleg.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de uitgebreide systematic review en network meta-analysis van Aldin (2023) worden een aantal systemische behandelingen vergeleken. Voor de cruciale uitkomsten progressie-vrije overleving en overall survival lijken de combinaties lenvatinib + pembrolizumab, nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib en nivolumab + cabozantinib de meest gunstige behandelingen. Deze combinaties komen er geen van allen gunstig uit wanneer gekeken wordt naar de belangrijke uitkomst serious adverse events, en voor de uitkomst Kwaliteit van Leven zijn er onvoldoende data gerapporteerd. De bewijskracht voor de cruciale uitkomsten voor deze vier combinaties varieert van laag tot redelijk. De meeste behandelingen zijn vergeleken met sunitinib, en niet met elkaar; daardoor is er geen directe onderlinge vergelijking mogelijk. Bij bijna alle geïncludeerde trials was niet duidelijk of degenen die patiënten includeerden geblindeerd waren voor de volgorde van de randomisatie; dat kan ertoe geleid hebben dat de groepen bij baseline een verschillende prognose hadden. Daarnaast was er bij veel uitkomsten sprake van imprecisie, waarbij de betrouwbaarheidsintervallen zo breed waren dat er geen uitsluitel werd gegeven over klinische relevantie.

Afhankelijk van de risico-groep waarin de patiënt valt, zullen de verschillende opties voor systemische therapie besproken worden, met inachtneming van de kansen op verlenging van progressievrije overleving en overall survival, alsmede de kans op mogelijke bijwerkingen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Keuzen omtrent het al dan niet starten van systemische therapie en de soort systemische therapie zullen te allen tijde door middel van shared decision making tussen patiënt, de naasten en de behandelaren gemaakt worden. Deze keuzen zullen worden ingegeven door de risicogroep waarin patiënt zich bevindt en de mogelijke voor- en nadelen betreffende levensduur en kwaliteit van leven die de behandeling met zich mee kan brengen en door wat voor patiënten belangrijk is in het leven.

Kosten (middelenbeslag)

De steeds stijgende kosten van systemische therapie voor patiënten in alle risicogroepen met gevorderd niercelcarcinoom zijn een belangrijk punt van maatschappelijke zorg voor het beschikbaar houden van alle therapeutische opties voor deze patiënten in de toekomst.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Mits uitgevoerd in centra met de volgens de geldende afspraken in de geeigende landelijke gremia vereiste expertise en organisatie van zorg, zijn de momenteel beschikbare systemische therapieën voor patiënten met gevorderd niercelcarcinoom uitvoerbaar en van voldoende meerwaarde om deze toe te passen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, dienen onderstaande systemische therapieën besproken te worden, gezien de aangetoonde meerwaarde van deze behandelingen. Dit dient te geschieden met inachtneming van de risico-groep waarin patiënt zich bevindt en door middel van shared decision making, gezien de multipole opties die voorhanden zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

In recent years, the options for systemic treatment of patients with metastatic renal cancer have rapidly expanded. Great improvements have been made with the advent of immune-therapy and the combination with targeted agents. This has raised the important question how these therapeutic modalities are optimally used to benefit patients. Sequencing of these therapies may be key to improve disease control, quality of live and survival.

Conclusies / Summary of Findings

Progression-free survival – all risk groups combined

High GRADE	<p>Pazopanib makes little or no difference in progression-free survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Aldin, 2023.</i></p>
-------------------	---

Moderate GRADE	Lenvantinib + pembrolizumab, pembrolizumab + axitinib, <i>nivolumab + cabozantinib</i> , lenvantinib + everolimus probably improve progression-free survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Source: Aldin, 2023.</i>
Low GRADE	Nivolumab + ipilimumab, atezolizumab, sorafenib may make little or no difference in progression-free survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Source: Aldin, 2023.</i>
Low GRADE	Cabozantinib may improve progression-free survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Source: Aldin, 2023.</i>

Overall survival

Moderate GRADE	Nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib, <i>nivolumab + cabozantinib</i> probably improve overall survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Source: Aldin, 2023.</i>
Moderate GRADE	Pazopanib, atezolizumab + bevacizumab probably make little or no difference in overall survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Source: Aldin, 2023.</i>
Low GRADE	Lenvantinib + pembrolizumab may improve overall survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Source: Aldin, 2023.</i>
Low GRADE	Lenvantinib + everolimus may make little or no difference in overall survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Source: Aldin, 2023.</i>
- GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of cabozantinib, nintedanib, temsirolimus, atezolizumab, everolimus on overall survival compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma since no data were reported. <i>Source: Aldin, 2023.</i>

Quality of Life

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of pazopanib on Quality of Life compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Aldin, 2023.</i></p>
- GRADE	<p>No conclusion could be drawn about the effect of lenvatinib +pembrolizumab, nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib, cabozantinib, nintedanib, temsirolimus, atezolizumab + bevacizumab, atezolizumab, everolimus, lenvatinib + everolimus, sorafenib on quality of life since no data were reported.</p> <p><i>Source: Aldin, 2023.</i></p>

Adverse events

Moderate GRADE	<p>Pembrolizumab + axitinib, lenvatinib + pembrolizumab, everolimus probably result in more serious adverse events compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Aldin, 2023.</i></p>
Moderate GRADE	<p>Pazopanib probably results in little or no difference in serious adverse events compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Aldin, 2023.</i></p>
Low GRADE	<p>Nivolumab + ipilimumab, atezolizumab + bevacizumab, atezolizumab, lenvatinib + everolimus, sorafenib may result in more serious adverse events compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Aldin, 2023.</i></p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of cabozantinib, nintedanib, temsirolimus on adverse events compared to sunitinib in formerly untreated patients with metastatic renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Aldin, 2023.</i></p>

Summary of conclusions

	PFS	OS	QoL	SAEs
Lenvantinib + Pembrolizumab	Probably improves	May improve	No data	Probably deteriorates
Nivolumab + Ipilimumab	May make little or no difference	Probably improves	No data	May deteriorate
Pembrolizumab + Axitinib	Probably improves	Probably improves	No data	Probably deteriorates
Cabozantinib	May improve	Very uncertain	No data	Very uncertain
Cabozantinib + Nivolumab	Probably improves	Probably improves	No data	Very uncertain
Pazopanib	Makes little or no difference	Probably makes little or no difference	Very uncertain	Probably makes little or no difference
Nintedanib	Very uncertain	Very uncertain	No data	Very uncertain
Temsirolimus	Very uncertain	Very uncertain	No data	Very uncertain
Atezolizumab + Bevacizumab	Very uncertain	Probably makes little or no difference	No data	May deteriorate
Atezolizumab	May make little or no difference	Very uncertain	No data	May deteriorate
Everolimus	May deteriorate	Very uncertain	No data	Probably deteriorates
Lenvantinib + Everolimus	Probably improves	May make little or no difference	No data	May deteriorate
Sorafenib	May make little or no difference	No data	No data	May deteriorate

Samenvatting literatuur

Description of studies

One Cochrane SR with NMA was included (Aldin, 2023), which included 36 RCTs comparing two treatments (targeted therapy or immunotherapy) among patients with previously untreated mRCC. The comprehensive search was performed in February 2022, and information was retrieved from the Clinical Study Reports as much as possible. Data extraction and assessment of Risk of Bias was performed by two reviewers independently, and the SR was reported in a clear and comprehensive way. The SR included 36 RCTs, in 16 of which sunitinib was used as comparator. In one RCT the outcomes considered critical or important by the guideline development group were not reported for all risk groups combined, but only for subgroups with intermediate or poor risk (NCT02684006, JAVELIN renal 101, Haanen, 2021).

Results

Since there were no 'closed loops' in the network but only pairwise comparisons with sunitinib, the results of the network meta-analysis were ignored. The data for the one-to one comparisons were copied from the forest plots of pairwise comparisons (all risk groups combined and intermediate and poor risk groups according to the International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC))(Aldin, 2023). Results were not pooled, as the trials were considered insufficiently comparable with regards to study populations and interventions. The results for progression-free survival in all risk groups combined and in IMDC intermediate and poor risk groups are shown in Tables 1 and 2, respectively. The results for overall survival in all risk groups combined and in IMDC intermediate and poor risk groups are shown in Tables 3 and 4, respectively. Results for SAEs in all risk groups combined are shown in Table 5.

Progression-free survival - all risk groups combined

The outcome PFS was reported for all risk groups combined in 15 RCTs (Table 1), of which only one was

considered to have a low risk of bias (trial number NCT00720941, COMPARZ). The effect estimator of this trial, comparing pazopanib with sunitinib (HR [95% CI] 1.05 [0.90, 1.22]) was not clinically relevant. Clinically relevant effects in favour of the intervention were reported for lenvatinib + pembrolizumab (HR [95% CI] 0.39 [0.32, 0.48]), pembrolizumab + axitinib (HR [95% CI] 0.68 [0.58, 0.80]), nivolumab + cabozantinib (HR [95% CI] 0.51 [0.41, 0.64], cabozantinib (HR [95% CI] 0.48 [0.31, 0.74])(some concerns for RoB), lenvatinib + everolimus (HR [95% CI] 0.65 [0.53, 0.80]), but these trials were at high risk of bias.

Progression-free survival – IMDC intermediate and poor risk groups

The outcome PFS was reported for IMDC intermediate and poor risk groups in five RCTs (Table 2). All five trials reported clinically relevant effects in favour of the intervention, but all but one were considered to have a high risk of bias. The one trial with some concerns for RoB (trial number NCT01835158 (CABOSUN)) reported HR [95% CI] of 0.52 [0.32, 0.83] and 0.31 [0.11, 0.90] for IMDC intermediate and poor risk groups, respectively.

Overall survival – all risk groups combined

The outcome OS (Table 3) was reported for all risk groups combined in 13 RCTs. The results of the low risk of bias RCTs indicate a clinically relevant effect compared to sunitinib of nivolumab + ipilimumab (HR [95% CI] 0.69 [0.59, 0.81]) and of pembrolizumab + axitinib (HR [95% CI] 0.73 [0.60, 0.88]). The effect estimators of the other two trials with low risk of bias are not clinically relevant: pazopanib (HR [95% CI] 0.92 [0.79, 1.07]) and atezolizumab + bevacizumab (HR [95% CI] 0.91 [0.76, 1.08]). In two other trials a clinically relevant effect in favour of the intervention was reported (lenvatinib + pembrolizumab, HR [95% CI] 0.66 [0.49, 0.88], nivolumab + cabozantinib, HR [95% CI] 0.60 [0.44, 0.82]), but these trials had a high risk of bias.

Overall survival - IMDC intermediate and poor risk groups

The outcome PFS was reported for IMDC intermediate and poor risk groups in six RCTs (Table 4), of which only one was considered to have a low RoB (NCT02231749 (Checkmate 214)). The effect estimator of this trial (HR [95% CI] 0.65 [0.54, 0.78]) for IMDC intermediate-poor risk groups was clinically relevant in favour of nivolumab + ipilimumab. Clinically relevant effects in favour of the intervention were reported for avelumab + axitinib in the IMDC poor risk group (HR [95% CI] 0.60 [0.40, 0.91]), and for lenvatinib and pembrolizumab in the IMDC intermediate and poor risk groups (HR [95% CI] 0.72 [0.50, 1.04] and 0.30 [0.14, 0.64], respectively), but these trials were at high risk of bias.

Quality of Life – all risk groups combined

The only intervention for which Aldin (2023) could report the outcome quality of life was pazopanib (trial number NCT00720941, COMPARZ). The mean difference on the FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue, range 0 to 52) at the end of treatment was 9.00 (95% CI -9.86, 27.86) in favour of pazopanib. However, this information was only available for four trial participants, two in each trial arm. The trial was considered to have a high risk of bias for this outcome.

The outcome Quality of Life was not reported for the IMDC intermediate and poor risk groups separately.

Table 1. Progression-free survival. Results of pairwise comparisons with sunitinib (all risk groups combined)

Intervention	RCT number (name)	Risk of Bias*	Progression-free survival HR [95% CI]	Clinically relevant in favour of
Lenvantinib + Pembrolizumab	NCT02811861a (CLEAR)	High (D3, 4)	0.39 [0.32, 0.48]	Lenvantinib + Pembrolizumab
Nivolumab + Ipilimumab	NCT02231749 (Checkmate 214)	High (D4)	0.89 [0.76, 1.05]	-
Pembrolizumab + Axitinib	NCT02853331 (KEYNOTE-426)	High (D5)	0.68 [0.58, 0.80]	Pembrolizumab + Axitinib
Nivolumab + Cabozantinib	NCT03141177 (CHECKMATE 9ER)	High (D3, 5)	0.51 [0.41, 0.64]	Nivolumab + Cabozantinib
Cabozantinib	NCT01835158 (CABOSUN)	Some concerns (D5)	0.48 [0.31, 0.74]	Cabozantinib
Pazopanib	NCT00720941 (COMPARZ)	Low	1.05 [0.90, 1.22]	-
Nintedanib	NCT01024920	High (D4, 5)	1.12 [0.70, 1.80]	-
Temsirolimus	NCT00979966	High (D1 t/m 5)	1.76 [0.70, 4.44]	sunitinib
Atezolizumab + Bevacizumab	NCT01984242b (IMmotion150)	High (D4, 5)	1.00 [0.69, 1.45]	-
	NCT02420821	High (D4)	0.83 [0.71, 0.98]	-
Atezolizumab	NCT01984242a	High (D4, 5)	1.19 [0.82, 1.72]	-
Everolimus	NCT01108445 (ASPEN)	High (D4, 5)	1.41 [0.87, 2.28]	sunitinib
	NCT00903175 (RECORD-3)	High (D4, 5)	1.40 [1.14, 1.71]	sunitinib
Lenvantinib + Everolimus	NCT02811861b (CLEAR)	High (D3, 4)	0.65 [0.53, 0.80]	Lenvantinib + Everolimus
Sorafenib	NCT00732914 (SWITCH)	High (D4, 5)	1.19 [0.93, 1.53]	-

* D1 Bias arising from the randomization process

D2 Bias due to deviations from intended intervention

D3 Bias due to missing outcome data

D4 Bias in measurement of the outcome

D5 Bias in selection of the reported result

Table 2. Progression-free survival. Results of pairwise comparisons with sunitinib (intermediate and poor risk groups according to the International Metastatic RCC Database Consortium)

Intervention	RCT number (name)	IMDC risk group	Risk of Bias*	Progression-free survival HR [95% CI]	Clinically relevant in favour of
Avelumab + Axitinib	NCT02684006 (Javelin renal 101)	intermediate	High (D3, 5)	0.71 [0.58, 0.87]	Avelumab + Axitinib
		poor		0.45 [0.30, 0.67]	Avelumab + Axitinib
Lenvantinib + Pembrolizumab	NCT02811861a (CLEAR)	intermediate	High (D3, 4)	0.39 [0.29, 0.52]	Lenvantinib + Pembrolizumab
Nivolumab + Ipilimumab	NCT02231749 (Checkmate 214)	intermediate-poor	High (D4)	0.74 [0.62, 0.88]	Nivolumab + Ipilimumab
Cabozantinib	NCT01835158 (CABOSUN)	intermediate	Some concerns (D5)	0.52 [0.32, 0.83]	Cabozantinib
		poor		0.31 [0.11, 0.90]	Cabozantinib
Lenvantinib + Everolimus	NCT02811861b (CLEAR)	intermediate	High (D3, 4)	0.67 [0.51, 0.88]	Lenvantinib + Everolimus
		poor		0.73 [0.42, 1.28]	Lenvantinib + Everolimus

* D1 Bias arising from the randomization process

D2 Bias due to deviations from intended intervention

D3 Bias due to missing outcome data

D4 Bias in measurement of the outcome

D5 Bias in selection of the reported result

Table 3. Overall survival. Results of pairwise comparisons with sunitinib (all risk groups combined)

Intervention	RCT number (name)	Risk of Bias*	Overall survival HR [95% CI]	Clinically relevant in favour of
Lenvantinib + Pembrolizumab	NCT02811861a (CLEAR)	High (D3)	0.66 [0.49, 0.88]	Lenvantinib + Pembrolizumab
Nivolumab + Ipilimumab	NCT02231749 (Checkmate 214)	Low	0.69 [0.59, 0.81]	Nivolumab + Ipilimumab
Pembrolizumab + Axitinib	NCT02853331 (KEYNOTE-426)	Low	0.73 [0.60, 0.88]	Pembrolizumab + Axitinib
Nivolumab + Cabozantinib	NCT03141177 (CHECKMATE 9ER)	High (D3, 5)	0.60 [0.44, 0.82]	Nivolumab + Cabozantinib
Cabozantinib	NCT02761057	Some concerns (D5)	0.84 [0.47, 1.51]	-
Pazopanib	NCT00720941 (COMPARZ)	Low	0.92 [0.79, 1.07]	-
Nintedanib	NCT01024920	Some concerns (D5)	0.92 [0.54, 1.56]	-
Temsirolimus	NCT00979966	High (D1, 2, 3, 5)	0.98 [0.31, 3.09]	-
Atezolizumab + Bevacizumab	NCT01984242b (IMmotion150)	Some concerns (D5)	1.30 [0.80, 2.12]	sunitinib
	NCT02420821	Low	0.91 [0.76, 1.08]	-
Atezolizumab	NCT01984242a	Some concerns (D5)	1.06 [0.65, 1.73]	-
Everolimus	NCT01108445 (ASPEN)	Some concerns (D5)	1.12 [0.48, 2.60]	-
Lenvantinib + Everolimus	NCT02811861b (CLEAR)	High (D3)	1.15 [0.88, 1.50]	-

* D1 Bias arising from the randomization process

D2 Bias due to deviations from intended intervention

D3 Bias due to missing outcome data

D4 Bias in measurement of the outcome

D5 Bias in selection of the reported result

Table 4. Overall survival. Results of pairwise comparisons with sunitinib (intermediate and poor risk groups according to the International Metastatic RCC Database Consortium)

Intervention	RCT number (name)	IMDC risk group	Risk of Bias *	Overall survival HR [95% CI]	Clinically relevant in favour of
Avelumab + Axitinib	NCT02684006 (Javelin renal 101)	intermediate	High (D3, 5)	0.84 [0.65, 1.08]	-
		poor		0.60 [0.40, 0.91]	Avelumab + Axitinib
Lenvantinib + Pembrolizumab	NCT02811861a (CLEAR)	intermediate	High (D3)	0.72 [0.50, 1.04]	Lenvantinib + Pembrolizumab
		poor		0.30 [0.14, 0.64]	Lenvantinib + Pembrolizumab
Nivolumab + Ipilimumab	NCT02231749 (Checkmate 214)	intermediate-poor	Low	0.65 [0.54, 0.78]	Nivolumab + Ipilimumab
Cabozantinib	NCT01835158 (CABOSUN)	Intermediate-poor	High (D3, 5)	0.80 [0.53, 1.21]	-
Lenvantinib + Everolimus	NCT02811861b (CLEAR)	intermediate	High (D3)	1.22 [0.86, 1.73]	-
		poor		0.90 [0.52, 1.55]	-

* D1 Bias arising from the randomization process

D2 Bias due to deviations from intended intervention

D3 Bias due to missing outcome data

D4 Bias in measurement of the outcome

D5 Bias in selection of the reported result

Table 5. SAEs. Results of pairwise comparisons with sunitinib (all risk groups combined)

Intervention	RCT number (name)	Risk of Bias*	SAEs RR [95% CI]	Clinically relevant In favour of
Lenvantinib + Pembrolizumab	NCT02811861a (CLEAR)	High (D2, 4)	1.52 [1.27, 1.83]	sunitinib
Nivolumab + Ipilimumab	NCT02231749 (Checkmate 214)	High (D2)	1.40 [1.23, 1.59]	sunitinib
Pembrolizumab + Axitinib	NCT02853331 (KEYNOTE-426)	Low	1.29 [1.07, 1.55]	sunitinib
Cabozantinib	NCT01835158 (CABOSUN)	High (D2, 5)	0.92 [0.68, 1.26]	-
Pazopanib	NCT00720941 (COMPARZ)	Some concerns (D2)	0.99 [0.87, 1.14]	-
Nintedanib	NCT01024920	High (D2, 4, 5)	0.91 [0.50, 1.66]	-
Temsirolimus	NCT00979966	High (D1, 2, 4, 5)	0.97 [0.48, 1.95]	-
Atezolizumab + Bevacizumab	NCT01984242 (IMmotion151)	Some concerns (D4, 5)	1.73 [1.19, 2.52]	sunitinib
	NCT02420821	High (D2)	1.11 [0.95, 1.31]	-
Atezolizumab	NCT01984242a	Some concerns (D4, 5)	1.28 [0.85, 1.93]	sunitinib
Everolimus	NCT01108445 (ASPEN)	High (D2, 4, 5)	0.79 [0.62, 1.00]	everolimus
	NCT00903175 (RECORD-3)	Some concerns (D5)	1.03 [0.88, 1.20]	-
Lenvantinib + Everolimus	NCT02811861b (CLEAR)	High (D2)	1.39 [1.15, 1.68]	sunitinib
Sorafenib	NCT00732914 (SWITCH)	High (D4, 5)	1.08 [0.87, 1.34]	-

* D1 Bias arising from the randomization process

D2 Bias due to deviations from intended intervention

D3 Bias due to missing outcome data

D4 Bias in measurement of the outcome

D5 Bias in selection of the reported result

Adverse events

The outcome serious adverse events was reported for all risk groups combined in 14 trials. In the only trial at

low risk of bias for this outcome, the effect of pembrolizumab + axitinib was clinically relevant in favour of sunitinib (HR [95% CI] 1.29 [1.07, 1.55]). In only one trial a clinically relevant effect estimate was reported in favour of the intervention, everolimus (HR [95% CI] 0.79 [0.62, 1.00]), but this trial had a high risk of bias. Clinically relevant effects in favour of sunitinib were reported for lenvatinib + pembrolizumab (HR [95% CI] 1.52 [1.27, 1.83]), nivolumab + ipilimumab (HR [95% CI] 1.40 [1.23, 1.59]), lenvatinib + everolimus (HR [95% CI] 1.39 [1.15, 1.68]), in trials at high risk of bias, and for atezolizumab + bevacizumab (HR [95% CI] 1.73 [1.19, 2.52]) and atezolizumab (HR [95% CI] 1.28 [0.85, 1.93]) in trials with some concerns for risk of bias.

The outcome serious adverse events was not reported for the IMDC intermediate and poor risk groups separately.

Level of evidence of the literature

Evidence from RCTs starts at the level high GRADE.

Progression-free survival – all risk groups combined

The level of evidence for *pazopanib compared to sunitinib* regarding the outcome measure progression free survival was not downgraded. High GRADE.

The level of evidence for *lenvatinib + pembrolizumab, pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib, lenvatinib + everolimus compared to sunitinib* regarding the outcome measure progression free survival was downgraded by one level to a moderate GRADE because of study limitations (risk of bias).

The level of evidence for *nivolumab + ipilimumab, cabozantinib, atezolizumab, everolimus, sorafenib compared to sunitinib* regarding the outcome measure progression free survival was downgraded by two levels to a low GRADE, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because the lower margin of clinical relevance was crossed by the 95% confidence interval (imprecision).

The level of evidence for *nintedanib, temsirolimus, atezolizumab + bevacizumab compared to sunitinib* regarding the outcome measure progression free survival was downgraded by three levels to a very low GRADE, one level because of study limitations (risk of bias) and two levels because both the lower and upper margins of clinical relevance were crossed by the 95% confidence interval (imprecision).

Overall survival – all risk groups combined

The level of evidence for *nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib, pazopanib, atezolizumab + bevacizumab compared to sunitinib* regarding the outcome measure overall survival was downgraded by one level to a moderate GRADE because of study limitations (risk of bias).

The level of evidence for *lenvatinib + pembrolizumab, lenvatinib + everolimus compared to sunitinib* regarding the outcome measure overall survival was downgraded by two levels to a low GRADE, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because one of the margins of clinical relevance was crossed by the 95% confidence interval (imprecision).

The level of evidence for *cabozantinib, nintedanib, temsirolimus, atezolizumab, everolimus compared to*

sunitinib regarding the outcome measure overall survival was downgraded by three levels to a very low GRADE, one level because of study limitations (risk of bias) and two levels because both the lower and upper margins of clinical relevance were crossed by the 95% confidence interval (imprecision).

Quality of life – all risk groups combined

The level of evidence for *pazopanib compared to sunitinib* regarding the outcome measure quality of life was downgraded by three levels to a very low GRADE, one level because of study limitations (risk of bias) and two levels because the number of participants with this outcome was extremely small (n=4)(imprecision).

Adverse events – all risk groups combined

The level of evidence for *pembrolizumab + axitinib compared to sunitinib* regarding the outcome measure adverse events was downgraded by one level to a moderate GRADE because the upper margin of clinical relevance was crossed by the 95% confidence interval (imprecision).

The level of evidence for *lenvatinib + pembrolizumab, pazopanib, everolimus compared to sunitinib* regarding the outcome measure adverse events was downgraded by one level to a moderate GRADE because of study limitations (risk of bias).

The level of evidence for *nivolumab + ipilimumab, atezolizumab + bevacizumab, atezolizumab, lenvatinib + everolimus, sorafenib compared to sunitinib* regarding the outcome measure adverse events was downgraded by two levels to a low GRADE, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because one of the margins of clinical relevance was crossed by the 95% confidence interval (imprecision).

The level of evidence for *cabozantinib, nintedanib, temsirolimus compared to sunitinib* regarding the outcome measure adverse events was downgraded by three levels to a very low GRADE, one level because of study limitations (risk of bias) and two levels because both the lower and upper margins of clinical relevance were crossed by the 95% confidence interval (imprecision).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P:	Patients with metastatic clear cell renal carcinoma
I:	Immunotherapy + targeted therapy
C:	Other combinations of immunotherapy + targeted therapy, sunitinib
O:	Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), Quality of Life, adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered progression-free survival and overall survival as a critical outcome measure for decision making; and Quality of Life and treatment-related adverse events as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a relative risk (RR) or hazard ratio (HR) < 0.80 or > 1.25 as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous or survival variables, and > 0.5 SD for continuous variables.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched using relevant search terms until July 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 521 hits. Studies were selected based on the following criteria Systematic reviews or randomized clinical trials comparing various combinations of immunotherapy and targeted therapy with each other or with sunitinib in patients with metastatic clear cell renal carcinoma. 38 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 37 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one systematic review and network meta-analysis (NMA) was included. At the time of the search only a protocol for this SR was available, but the full SR with NMA was published in May 2023 and included in this summary in August 2023.

Results

One SR with NMA was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results of the included RCTs with relevant comparisons are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table. Risk of bias assessment of the individual RCTs is copied from Aldin (2023).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 13-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023(5).

Optimale eerstelijns systeemtherapie niet-helderceilig niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke eerstelijns systeemtherapie heeft de voorkeur bij patiënten met gemetastaseerd niet-helderceilig niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Bespreek palliatieve behandeling met sunitinib bij een patiënt met een gemetastaseerd niet-helderceilig niercelcarcinoom als patient in afdoende conditie is voor palliatieve systeemtherapie.

Maak bij patiënten met een gemetastaseerd papilliar niercelcarcinoom de afweging of er een meerwaarde is van cabozantinib boven sunitinib als er palliatieve systemische therapie gestart gaat worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden één systematische review en 3 RCT's gevonden die rapporteerden over de uitkomstmaten van progressievrije overleving, overall survival, kwaliteit van leven en complicaties.

In de studies werden vier verschillende vergelijkingen (everolimus versus sunitinib; Temsirolimus vs sunitinib; Savolitinib vs sunitinib; Cabozantinib, crizotinib and savolitinib vs sunitinib) gerapporteerd met betrekking tot de uitkomstmaten. Het bewijsniveau met betrekking tot everolimus versus sunitinib was matig en voor de rest van de vergelijkingen laag.

Zelfs zonder verdere onderverdeling in verschillende histologische subtypes is de mate van bewijsvoering matig tot zelfs laag. Op basis van survival overwegingen (OS en/of PFS) lijkt sunitinib de voorkeur te hebben boven een mTOR remmer zoals naar voren komt in de systematic review van Osterman.

De studies van Pal en Choueri hebben beide gekeken naar patiënten met een tumor van het papillaire subtype, waarbij de laatste studie zich beperkt heeft tot de MET gedreven papillaire niercelcarcinomen.

Als er gekeken wordt naar de studie waarbij alleen papillaire histologie werd toegestaan dan lijkt cabozantinib superieur aan sunitinib als het gaat om progressie vrije overleving. Een positief effect op OS heeft deze fase II studie niet kunnen aan tonen bij de analyse van 152 patienten.

Van de savolitinib studie van Choueri is het wachten op een update van de gegevens. Op basis van de huidige gegevens is er geen plek voor savolitinib.

Onlangs zijn er twee fase 2-onderzoeken uitgevoerd naar Pembrolizumab in combinatie met Lenvatinib en Nivolumab in combinatie met Cabozantinib als eerstelijnsbehandeling voor gevorderd niet-helderceilig niercelcarcinoom (Albiges, 2023). Omdat dit onderzoek beschikbaar is gekomen na het verrichten van de literatuur analyse laat het proces van opstellen van de richtlijn geen ruimte voor volledig opnemen van deze gegevens. Hoe de optie pembrolizumab + lenvatinib zich verhoudt tot monotherapie TKI zal onderwerp van

discussie kunnen zijn in de Medische Inhoudelijke Standpuntgroep (MIS-groep) van de landelijke tumorwerkgroep (DRCG). De studie met Pembrolizumab en Lenvatinib (Keynote B61: Albiges, 2023) heeft aanvullend bewijs geleverd over de werkzaamheid en veiligheid van deze behandeling bij deze specifieke groep patiënten. Een aanzienlijk percentage van de patiënten (49%) vertoonde een bevestigde objectieve respons, waaronder complete en gedeeltelijke responsen. De combinatie van pembrolizumab en lenvatinib toonde antitumoractiviteit bij gevorderd niet-helderellig niercelcarcinoom. Hoewel enkele bijwerkingen werden waargenomen, waren er geen nieuwe veiligheidssignalen. Ongeveer de helft van de patiënten (51%) ervoer graad 3-4 behandelingsgerelateerde bijwerkingen, zoals hypertensie, proteïnurie en stomatitis. Hoewel de activiteit en veiligheid van deze behandeling zijn aangetoond, zijn verdere langetermijnresultaten en onderzoek noodzakelijk om een volledig begrip te krijgen van de effectiviteit en veiligheid van deze combinatie. Daarnaast includeerde de cabozantinib- en nivolumabstudie 40 patiënten met papillaire en niet-geclassificeerde RCC met een responspercentage van 47% en een PFS van 13 (7-16) maanden (Lee, 2022). In deze studie werd chromofoob RCC uitgesloten en was het percentage papRCC 68%. Indirecte vergelijkingen suggereren dat deze gegevens vergelijkbaar zijn met een verhoogde werkzaamheid met die van VEGFR-TKI monotherapie (Lee, 2022).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Gezien de beperkte opties, overwegen patiënten vooral of de aangetoonde meerwaarde ten opzichte van de bekende bijwerkingen van sunitinib voldoende is om deze therapie te ondergaan. In het geval van een gemetastaseerd papillair niercelcarcinoom zijn zowel sunitinib als cabozantinib mogelijkheden. Deze keuze moet samen met de patiënt worden afgewogen tegen de bijwerkingen van beide TKI's. Het bijwerkingenpatroon van beide TKI's komt overeen met de uitgebreidere gegevens die we kennen bij gemetastaseerd helderellig niercelcarcinoom. Hoewel de effectiviteit van cabozantinib lijkt toe te nemen, zoals blijkt uit een betere PFS, lijkt ook de toxiciteit groter te zijn.

Kosten (middelenbeslag)

Voor de meeste histologische subtypes van het niet-helderellige niereclcarcinoom is er dus één eerstelijns optie en dat is sunitinib.

Voor patiënten met een gemetastaseerd papillair niercelcarcinoom moet (als er gekozen wordt voor therapie) de afweging gemaakt worden tussen sunitinib en cabozantinib. Sunitinib is inmiddels van patent af en heeft daarom een evidente andere impact op kosten dan cabozantinib. Daarbij lijkt het bijwerkingenpatroon van sunitinib gunstiger dan dat van cabozantinib. Dit zal mee genomen moeten worden in de afweging tegen signalen van hogere effectiviteit die zich (nog) niet vertaald hebben in een langere overleving.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Sunitinib wordt momenteel als de standaard behandeling gezien. De waarde van cabozantinib bij het niet-helderellig niercelcarcinoom is nog niet eerder opgenomen in de Nederlandse Richtlijn, maar is wel toepasbaar.

Zeer binnenkort worden data van meerdere studies verwacht mbt rol van immunotherapie. Een hoopvol signaal is gezien in de fase 2 studie met pembrolizumab in combinatie met lenvatinib.

Onderbouwing

Achtergrond

In de behandeling van patienten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom zijn het afgelopen decennium veel middelen ter beschikking gekomen (zie [module Keuze eerstelijns systemische therapie heldercellig niercelcarcinoom](#)). In het verleden werden therapie opties bij het niet-heldercellig niercelcarcinoom toegepast naar aanleiding van extrapolatie van gegevens bij het heldercellig niercelcarcinoom of zeer beperkte observaties.

Complex blijft dat niet-heldercellig niercelcarcinoom nog steeds een heterogene groep is, waarbij de patientenaantallen relatief laag zijn. Er is momenteel geen uniform behandeladvies in de landelijke richtlijn.

Conclusies / Summary of Findings

mTOR inhibitor vs sunitinib

Everolimus versus sunitinib

Moderate GRADE	Sunitinib probably results in an increase in progression-free survival rate when compared with everolimus in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Osterman, 2020</i>
Moderate GRADE	Sunitinib probably results in little to no difference in overall survival when compared with everolimus in patients with non clear cell RCC. <i>Source: Osterman, 2020</i>
Moderate GRADE	Everolimus probably results in little to no difference in quality of life when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Osterman, 2020</i>
Moderate GRADE	Everolimus probably reduces complications slightly when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Osterman, 2020</i>

Temsirolimus vs sunitinib

Low GRADE	The evidence suggests that temsirolimus results in little to no difference in progression-free survival rate when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Bergmann, 2020</i>
Low GRADE	The evidence suggests that temsirolimus results in little to no difference in overall survival when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Bergmann, 2020</i>

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of temsirolimus on quality of life when compared with sunitinib in patient with non clear cell RCC.
Low GRADE	The evidence suggests that temsirolimus results in little to no difference in complications when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. Source: Bergmann, 2020

MET inhibitor vs sunitinibSavolitinib vs sunitinib

Low GRADE	The evidence suggests that savolitinib results in little to no difference in progression-free survival rate when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Choueiri, 2020</i>
Low GRADE	The evidence suggests that savolitinib results in little to no difference in overall survival when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Choueiri, 2020</i>
Low GRADE	The evidence suggests that savolitinib results in little to no difference in quality of life when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Choueiri, 2020</i>
Low GRADE	Savolitinib may reduce complications when compared with sunitinib in patient population with non clear cell RCC. <i>Source: Choueiri, 2020</i>

Cabozantinib, crizotinib and savolitinib vs sunitinib

Low GRADE	The evidence suggests Cabozantinib increases progression-free survival rate when compared with sunitinib in patient population with metastatic papillary renal cell carcinoma. <i>Source: Pal, 2021</i>
Low GRADE	The evidence suggests that Cabozantinib results in little to no difference in overall survival when compared with sunitinib in patient population with metastatic papillary renal cell carcinoma. <i>Source: Pal, 2021</i>
No GRADE	No evidence was found regarding the effect of cabozantinib, crizotinib and savolitinib on quality of life when compared with sunitinib in patient with non clear cell RCC.

Low GRADE	<p>The evidence suggests that Cabozantinib, crizotinib and savolitinib results in little to no difference in complications when compared with sunitinib in patient population with metastatic papillary renal cell carcinoma.</p> <p><i>Source: Pal, 2021</i></p>
------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Systematic Review by Osterman (2020) evaluated systemic treatment options in locally advanced or metastatic nccRCC between 2000-2019. Randomized controlled trials, single-arm phase II–IV trials, and prospective analyses of medication access programs were included. The primary outcome measures were progression free survival (PFS), overall survival (OS), and objective response rate (ORR).

Armstrong (2016) enrolled patients with metastatic papillary, chromophobe, or unclassified non-clear-cell renal cell carcinoma with no history of previous systemic treatment to compare the mTOR inhibitor everolimus and the VEGF receptor inhibitor sunitinib in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma (ASPEN). Patients were randomly assigned (1:1) to receive everolimus (10 mg/day) or sunitinib (50 mg/day; 6-week cycles of 4 weeks with treatment followed by 2 weeks without treatment) administered orally until disease progression or unacceptable toxicity. Randomisation was stratified by Memorial Sloan Kettering Cancer Center risk group and papillary histology.

Tannir (2016) conducted a randomized phase 2 trial (ESPN) comparing sunitinib and everolimus in non-clear cell RCC (non-ccRCC). Patients with metastatic, non-ccRCC, or ccRCC with >20% sarcomatoid features (ccSRCC) were randomized to receive sunitinib or everolimus with crossover at disease progression. Primary end point was progression-free survival (PFS) in first-line therapy; 108 patients were needed to show improvement in median PFS (mPFS) from 12 wk with sunitinib to 20 wk with everolimus. Patients were stratified by Memorial Sloan Kettering Cancer Center risk group [19] and histologic RCC subtype (papillary vs other), and they were randomized 1:1 to receive either everolimus or sunitinib.

Motzer (2014) conducted a multicenter, randomized phase II trial (RECORD-3) to compare first-line everolimus followed by sunitinib at progression with the standard sequence of first-line sunitinib followed by everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. RECORD-3 used a crossover treatment design. The primary objective was to assess progression-free survival (PFS) noninferiority of first-line everolimus compared with first-line sunitinib. Secondary end points included combined PFS for each sequence, overall survival (OS), and safety. The population comprised patients age 18 years or older who had measurable version clear cell or non-clear cell mRCC, with or without nephrectomy. Key eligibility criteria included no prior systemic therapy; a Karnofsky performance status of 70% or greater; adequate hematologic, liver, and kidney function; and normal left ventricular ejection fraction.

Bergmann (2020) performed a prospectively randomized phase IIa multicenter trial, investigating temsirolimus (TEM) versus sunitinib (SUN) as first-line therapy in patients with metastatic nccRCC. The patients were randomized 1:1 to either TEM in a dose of 25 mg i.v. once a week or SUN with 50 mg p.o. daily for 4 weeks on and 2 weeks off. Primary endpoint was progression-free survival (PFS). In total, 22 patients were included

with predominantly papillary RCC (16/22) followed by chromophobe RCC and others. This trial had to be terminated due to low recruitment.

Choueiri (2020) conducted a phase 3, open-label, randomized clinical trial (SAVOIR) to investigate efficacy of savolitinib vs sunitinib in patients with MET-Driven papillary renal cell carcinoma. Overall, 360 to 450 patients were to be screened to randomize approximately 180 patients. Patients were adults with MET-driven (centrally confirmed), metastatic PRCC, with 1 or more measurable lesions. Overall, 254 patients were screened. Patients received 600mg of savolitinib orally once daily (qd), or 50mg of sunitinib orally qd for 4 weeks, followed by 2 weeks without treatment. The primary end point was progression-free survival (PFS). Secondary end points included overall survival (OS), objective response rate (ORR), duration of response, and safety/tolerability. Premature termination of the study and the limited number of patients randomized were key limitations of this study.

Pal (2021) conducted a randomized, open-label, phase II trial involving 147 patients with metastatic papillary renal cell carcinoma (PRCC) who had received up to one prior therapy (excluding vascular endothelial growth factor-directed agents). They aimed to compare the effectiveness and safety of an existing standard (sunitinib) to MET kinase inhibitors (cabozantinib, crizotinib, and savolitinib). The patients were randomly assigned to receive sunitinib (46 patients), cabozantinib (n=44), savolitinib (n=29) and crizotinib (n=28), with stratification by receipt of prior therapy and PRCC subtype, until their disease progressed or they had unacceptable side effects. Progression-free survival (PFS) was the primary endpoint. The trial was then temporarily stopped for savolitinib and crizotinib arms because of hazard ratio for PFS greater than 1 relative to sunitinib.

Results

nccRCC subtypes

Papillary

1) Progression-free survival (PFS) rate

In the Pal trial, the MET inhibitor cabozantinib demonstrated a median PFS of 9.0 months (95% CI: 5.6–12.4) compared to 5.6 months (95% CI: 2.9–6.7) for sunitinib. The hazard ratio (HR) for PFS favored cabozantinib over sunitinib significantly (HR: 0.60, 95% CI: 0.37–0.97). This is considered a clinically relevant difference. In addition to comparing cabozantinib and sunitinib, an additional 57 patients were enrolled to crizotinib and savolitinib arms. Both arms were closed due to hazard ratio for PFS greater than 1 at prespecified interim analysis. Savolitinib and crizotinib did not improve PFS relative to sunitinib.

Additionally, in the SAVOIR trial, the MET inhibitor savolitinib showed a median PFS of 7.0 months (95% CI: 2.8–not calculated) compared to 5.6 months (95% CI: 4.1–6.9) for sunitinib. This was not a statistically significance but a clinically relevant difference between the arms (HR 0.71, 95% CI 0.37–1.36, $p = 0.31$).

In the ESPN trial, the mTOR inhibitor everolimus exhibited a median PFS of 4.1 months (95% CI: 1.5–7.4) compared to 5.7 months (95% CI: 1.4–19.8) for sunitinib.

In the ASPEN trial, the MET inhibitor sunitinib showed a median PFS of 8.1 months (95% CI: 5.8–11.1), while the mTOR inhibitor everolimus exhibited a median PFS of 5.5 months (95% CI: 4.4–5.6).

2) Overall survival (OS) rate

In the Pal trial, the overall survival did not significantly differ among the treatment groups. The hazard ratio for the survival comparison between cabozantinib and sunitinib was 0.84 (95%CI, 0.47–1.51). The reported median overall survival was 16.4 months (95% CI, 12.8–21.6) for the sunitinib arm, 20.0 months (95% CI, 11.3–Not calculated) for the cabozantinib arm, 19.9 months (95% CI, 11.2–NR) for the crizotinib arm, and 11.7 months (95% CI, 6.7–28.9) for the savolitinib arm.

Similarly, in the SAVOIR trial, no significant difference was observed in overall survival between treatment arms. The hazard ratio for overall survival comparison between savolitinib and sunitinib was 0.51 (95% CI, 0.21–1.17), indicating no significant difference but a clinically relevant difference. The median overall survival was not reached for the savolitinib group and was 13.2 months (95% CI, 7.6–NC) for the sunitinib group.

In the ASPEN trial, no differences in overall survival were noted within subsets of patients according to treatment group assignment.

In the ESPN trial, the median overall survival was 14.9 months (95% CI, 7.1–22.1) for the everolimus arm and 16.6 months (95% CI, 5.9–NA) for the sunitinib arm.

3) Quality of life

In the SAVOIR trial, the effect of treatment on health-related quality of life and disease-related symptoms, as assessed by FACIT-F and FKSI-19 scores, revealed no significant variances between treatment arms. Notably, compliance rates were higher in the savolitinib arm compared to the sunitinib arm for both FACIT-F (91% vs. 78%, respectively) and FKSI-19 (88% vs. 67%, respectively) questionnaires.

EQ-5D-5L scores indicated fewer patients in the savolitinib group reported severe issues with pain/discomfort and anxiety/depression compared to the sunitinib group. Specifically, there was a change of 1 in score from baseline for savolitinib (n = 6) versus -12 for sunitinib (n = 6). Additionally, compliance rates were higher in the savolitinib group compared to the sunitinib group (88% vs. 67%, respectively).

4) Complications

In both the Pal and SAVOIR trials, which investigated MET inhibitors, adverse events were notable among patients receiving these inhibitors compared to those receiving sunitinib.

In the Pal trial, grade 3 or 4 adverse events occurred in 69%, 74%, 37%, and 39% of patients receiving sunitinib, cabozantinib, crizotinib, and savolitinib, respectively. Additionally, one grade 5 thromboembolic event was observed with cabozantinib. Treatment discontinuation due to adverse events attributed to study medication was highest with sunitinib (24%), followed by cabozantinib (23%), crizotinib (16%), and savolitinib (10%).

Similarly, in the SAVOIR trial, adverse events were reported in a significant proportion of patients receiving MET inhibitors. Specifically, grade 3 or higher adverse events were observed in 42% and 81% of patients receiving savolitinib and sunitinib, respectively. Moreover, adverse events led to dose modifications in 30%

and 74% of patients receiving savolitinib and sunitinib, respectively. Notably, adverse events of any cause occurred in 91% of patients in the savolitinib group and 100% of patients in the sunitinib group. Additionally, all deaths attributed to adverse events occurred in the sunitinib group.

Non-clear cell other than papillary

1) Progression-free survival rate

The ASPEN and ESPN trials provided insights into the progression-free survival (PFS) outcomes specifically for the subgroup of chromophobe patients. In contrast to the overall trial results, both trials demonstrated a longer median PFS duration in the everolimus group compared to the sunitinib group. In the ASPEN trial, the median PFS was 11.4 months for everolimus and 5.5 months for sunitinib among chromophobe patients. Similarly, in the ESPN trial, the median PFS was not reached for everolimus and 8.9 months for sunitinib, although these differences were non-significant.

Specifically, in the ASPEN trial, among chromophobe patients, patients in the sunitinib group had a median PFS of 5.5 months (80% CI, 3.3–19.7), while the median PFS for everolimus was 11.4 months (80% CI, 5.7–19.4). Moreover, among patients WITH unclassified histology in the ASPEN trial, 15 out of 22 patients in the sunitinib group had a median PFS of 11.5 months (95% CI, 5.3–not reached), while the median PFS for everolimus was 5.7 months (95% CI, 2.8–7.2).

In the ESPN trial, the overall median PFS for everolimus was 3.0 months (95% CI, 1.3–NA), and for sunitinib, it was 7.5 months (95% CI, 3.1–16.7).

2) Overall survival rate

In the ESPN trial, the overall median overall survival for everolimus was 15.7 months (95% CI: 4.7–NA) and for sunitinib was 17.6 (95% CI: 9.6–NA).

3) Quality of life

The included literature did not report on this outcome measure.

4) Complications

The included literature did not report on this outcome measure.

Treatments of nccRCC

mTOR inhibitor vs sunitinib

Everolimus versus sunitinib

There were 3 RCTs comparing the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor everolimus to the vascular endothelial growth factor (VEGF) TKI sunitinib in first line treatment of metastatic nccRCC. The ASPEN and ESPN trials enrolled only nccRCC, and the RECORD-3 trial enrolled patients with any RCC histology but reported PFS results for nccRCC alone.

1) Progression-free survival rate

The median PFS was numerically longer with first line sunitinib compared to everolimus in all 3 trials, but was only statistically significant and clinically relevant in the ASPEN (8.3 months vs. 5.6 months; HR 1.41 (80% CI 1.03–1.92)) and RECORD-3 (7.2 months vs. 5.1 months; HR 1.5 (95% CI 0.9–2.8)) trials.

2) Overall survival rate

Median overall survival was numerically greater in the sunitinib group compared to the everolimus group in both ASPEN (31.5 months vs. 13.2 months; HR 1.12 (95% CI 0.7–2.1)) and ESPN (16.2 months vs. 14.9 months; stratified log-rank $p = 0.18$), however this failed to reach statistical significance and clinical relevance in either trial. Response rates were reported in ASPEN and ESPN with higher ORR seen for the sunitinib group in both trials (18% vs. 9% and 9% vs. 3%, respectively).

3) Quality of life

In the longitudinal sensitivity analysis of RECORD-3, EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life and fatigue scores, which were previously equivocal, demonstrated a significant benefit to everolimus. Also, results demonstrated that everolimus as firstline treatment in mRCC does not impair patient quality of life.

In ASPEN at baseline, the median FACT-KSI score was 47.5 (IQR 23–59) for patients in the everolimus group and 45 (27–56) in the sunitinib group. By the third cycle, the median KSI was 44 (IQR 37–50) for everolimus (change from baseline of -4.5 , $n=31$) and 43 (36–49) for sunitinib (change from baseline -1.0 , $n=33$). At progression or end of treatment, median FACT-KSI score was 44 (32–50) for everolimus (change from baseline -7.5) and 42 (31–48) for sunitinib (change from baseline -5.0). Between-group differences in quality-of-life measures, including disease-related subscales, were not significant nor clinically relevant.

4) Complications

Common treatment-emergent adverse events in RECORD-3 during first-line everolimus or sunitinib were stomatitis (53% and 57%, respectively), fatigue (45% and 51%, respectively), and diarrhea (38% and 57%, respectively).

In ASPEN overall, 40 (78%) patients receiving sunitinib had grade 3 or worse treatment-related adverse event compared with 34 (60%) patients receiving everolimus. Serious adverse events (grade 3–5) that were felt to be at least possibly related to study treatment per protocol were reported in 34 (60%) of everolimus-treated patients and 40 (78%) of sunitinib-treated patients.

In ESPN, any grade 3 or 4 AE occurred in 29 of 33 patients (88%) who received first-line sunitinib and in 19 of 35 patients (54%) who received first-line everolimus. Common grade 3 or 4 sunitinib-associated treatment-emergent AEs included fatigue (36%), hypertension (18%), diarrhea (21%), neutropenia (27%), and hyponatremia (15%). Grade 3 anemia occurred in 11% of patients who received everolimus.

Temsirolimus vs sunitinib

1) Progression-free survival rate

In the study by Bergmaan, temsirolimus was compared to sunitinib in 22 patients with advanced RCC. This trial did not achieve its prespecified endpoint, as the difference in median PFS between sunitinib and temsirolimus, 13.2 vs 9.3 months (HR 1.64; 95% CI 0.65–4.18 in favor of sunitinib), was not statistically

significant but clinically relevant.

2) Overall survival rate

There was also no significant difference in median OS, 19.8 vs. 19.4 months.

3) Quality of life

The included literature did not report on this outcome measure.

4) Complications

Eleven of 12 patients had drug-related severe adverse events (SAE) in the Temsirolimus arm and all patients in the sunitinib arm.

MET inhibitor vs sunitinib

Savolitinib vs sunitinib

1) Progression-free survival rate

Choueiri (2020) In terms of PFS, there was not a statistically significance but a clinically relevant difference between the arms (HR 0.71, 95% CI 0.4–1.4, $p = 0.31$). Median PFS was 7.0 months (95% CI 2.8- not calculated) in the savolitinib arm and 5.6 months (95% CI 4.1–6.9) in the sunitinib arm.

2) Overall survival rate

There was also not a significant difference in terms of OS (HR 0.51, 95% CI 11.9-not calculated, $p = 0.11$). This is considered a clinically relevant difference.

3) Quality of life

The impact of treatment on health-related quality of life and disease-related symptoms based on the FACIT-F scores and FKSI-19 scores showed no notable differences between treatment groups. Compliance was higher in the savolitinib group compared with the sunitinib group for both the FACIT-F questionnaire (91% vs 78%, respectively) and the FKSI-19 questionnaire (88% vs 67%, respectively).

The EQ-5D-5L scores showed fewer patients reporting severe problems in pain/discomfort and anxiety/depression in the savolitinib group than in the sunitinib group: there was a change from baseline of 1 in score for savolitinib ($n = 6$) compared with -12 for sunitinib ($n = 6$). Furthermore, compliance was higher in the savolitinib group compared with sunitinib group (88% vs 67%, respectively).

4) Complications

For savolitinib and sunitinib respectively, grade 3 or higher adverse events (AEs) were reported in 14 (42%) and 22 (81%) of patients and AE-related dose modifications in 10 (30%) and 20 (74%). Adverse events (AEs) of any cause occurred in 30 of 33 (91%) of the savolitinib group and 100% of the sunitinib group. Twenty-two patients died during the study; with 3 deaths attributed to AEs, all in the sunitinib group.

Cabozantinib, crizotinib and savolitinib vs sunitinib

1) Progression-free survival rate

Median PFS was 9.0 months (95% CI 5.6–12.4) for cabozantinib and 5.6 months (95% CI 2.9–6.7) for sunitinib, with significantly improved HR for PFS of 0.60 (95% CI 0.37–0.97). This is considered a clinically relevant difference.

In addition to comparing cabozantinib and sunitinib, an additional 57 patients were enrolled to crizotinib and savolitinib arms. Both arms were closed due to hazard ratio for PFS greater than 1 at prespecified interim analysis. Savolitinib and crizotinib did not improve PFS relative to sunitinib.

2. Overall survival rate

There was no significant difference in overall survival between the four treatment groups, with reported median OS of 20.0 months (95% CI 11.3–Not calculated) in the cabozantinib arm and 16.4 months (95% CI 12.8–21.6) in the sunitinib arm.

3. Quality of life

The included literature did not report on this outcome measure.

4. Complications

Grade 3 or 4 adverse events occurred in 69%, 74%, 37% and 39% of patients receiving sunitinib, cabozantinib, crizotinib and savolitinib, respectively; one grade 5 thromboembolic event was seen with cabozantinib.

Level of evidence of the literature

Systematic reviews of RCTs for therapeutic research questions start at high GRADE.

mTOR inhibitor vs sunitinib

Everolimus versus sunitinib

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival rate** was downgraded by one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to Moderate GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival rate** was downgraded by one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to moderate GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to moderate GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to moderate GRADE.

Temsirolimus vs sunitinib

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival rate** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival rate** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

Due to lack of evidence, no grading was possible for the outcome measures **quality of life**.

MET inhibitor vs sunitinib

Savolitinib vs sunitinib

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival rate** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival rate** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

Cabozantinib, crizotinib and savolitinib vs sunitinib

The level of evidence regarding the outcome measure measures **progression-free survival rate** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to very low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival rate** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to low GRADE.

Due to lack of evidence, no grading was possible for the outcome **quality of life**.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: Is immunotherapy and/or targeted therapy as a first-line systemic therapy preferred to sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma?

P (Patients):	Patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC)
I (Intervention):	Immunotherapy and/or targeted therapy
C (Control):	Sunitinib
O (Outcome measure):	1) Progression-free survival rate, 2) overall survival rate, 3) quality of life and 4) complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered progression-free survival rate and overall survival rate as a critical outcome measures for decision making; and quality of life and complications as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a relative risk (RR) or hazard ratio (HR) < 0.80 or > 1.25 as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous or survival variables, and > 0.5 SD for continuous variables.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2011 until December 31st 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 431 hits. Studies that met the following criteria were eligible for selection: studies reporting original data, systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and observational comparative studies reporting on various combinations of immunotherapy and targeted therapy with each other or with sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma. Twenty-eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 26 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included. Two other RCTs (Bergmann, 2020; Choueiri, 2020) were also included by reviewing reference list of included studies.

Results

One systematic review (Osterman, 2020) and one randomized, open-label, phase II trial (Pal, 2021) were included in the analysis of the literature. Systematic review of Osterman included 31 studies, of which 3 RCTs (Armstrong, 2016; Tannir, 2016 and Motzer, 2014) matched our PICO criteria. Two other RCTs (Bergmann, 2020; Choueiri, 2020) were also included by reviewing reference list of included studies. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 13-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Albiges, Laurence, et al. "Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial." *The Lancet Oncology* 24.8 (2023): 881-891.
- 2 - Bergmann, L., Grünwald, V., Maute, L., Grimm, M. O., Weikert, S., Schleicher, J., ... & Gailer, T. (2020). A randomized phase IIa trial with temsirolimus versus sunitinib in advanced non-clear cell renal cell carcinoma: An intergroup study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and the Interdisciplinary Working Group on Renal Cell Cancer (IAGN) of the German Cancer Society. *Oncology research and treatment*, 43(7-8), 333-339.
- 3 - Choueiri, T. K., Heng, D. Y., Lee, J. L., Cancel, M., Verheijen, R. B., Mellemaard, A., ... & Albiges, L. (2020). Efficacy of savolitinib vs sunitinib in patients with MET-driven papillary renal cell carcinoma: the SAVOIR phase 3 randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 6(8), 1247-1255.
- 4 - Lee, C.H., et al. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. *J Clin Oncol*, 2022. 40: 2333.
- 5 - Osterman, C. K., & Rose, T. L. (2020). A systematic review of systemic treatment options for advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Kidney Cancer*, 4(1), 15-27.
- 6 - Pal, S. K., Tangen, C., Thompson, I. M., Balzer-Haas, N., George, D. J., Heng, D. Y., ... & Lara, P. N. (2021). A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 397(10275), 695-703.
- 7 - Singla, N., Hutchinson, R. C., Ghandour, R. A., Freifeld, Y., Fang, D., Sagalowsky, A. I., ... & Woldu, S. L. (2020, June). Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: an analysis of the National Cancer Database. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 38, No. 6, pp. 604-e9). Elsevier.

Niercelcarcinoom - Voorlichting en psychosociale zorg

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en psychosociale zorg plaats te vinden tijdens de behandeling?

Aanbeveling

Het is gewenst patiënten met kanker voor te lichten over wat zij specifiek kunnen verwachten tijdens de behandeling, over de mogelijkheden van zelfzorg en over de te verwachten uitkomst en mogelijke bijwerkingen. Herhaling van informatie is gezien onbekendheid, onzekerheid en angst van belang. Communicatie vanuit een luisterende en inlevende houding, met ruimte voor vragen en emoties, vermindert spanning en bevordert self-efficacy.

Het is nodig om bij herhaling een onderscheid te maken tussen eventuele bijwerkingen van de behandeling en mogelijke signalen van (terugkeer van) de ziekte.

(H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Afstemming met in psychosociale zorg gespecialiseerde hulpverleners is daarvoor gewenst. Zie richtlijn detecteren psychosociale zorg.

Overwegingen

Het 'verbergen van emotionele spanning' bleek in een onderzoek van Byrne een reactie van 90% van de onderzochte mensen. Deze reactie van kankerpatiënten leek vaak bedoeld om anderen te beschermen, zowel familie als artsen. Bovendien bleek dat patiënten met kanker aanmoedigen van de arts om te vechten en positief te denken opvatten als aanbeveling om emoties te verbergen. Byrne noemt dit onbedoelde effect 'disempowering', terwijl de intentie van de arts is patiënten te steunen. (15)

Indien watchful-waiting een optie is, is een positieve bespreking hiervan noodzakelijk. Artsen zouden watchful-waiting moeten presenteren als 'actief en zorgzaam of waakzaam volgen', even waardevol als en gelijkwaardig aan een palliatieve behandeling. Voor patiënten is 'niets doen' geen optie. (16)

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het verschaffen van accurate behandelgerelateerde informatie kan de juiste verwachtingen creëren bij de patiënt, hetgeen de spanning zal verminderen.

Niveau 3: C Hinds 1995 (14)

Aspecten van communicatie door de arts zoals: luisteren, inleving, uitleg geven, ruimte bieden voor vragen en emoties kunnen bij patiënten tot verhoging van self-efficacy leiden (de inschatting van de eigen mogelijkheden met de ziekte om te gaan) en verminderen van de spanning.

Niveau 3: C Zachariae 2003 (7), Shilling 2003 (8)

Van de patiënten in de palliatieve fase heeft 80-95% behoefte met de arts de kwaliteit van leven te bespreken. Bij de helft van de patiënten, die aan de arts aangaven met ernstige psychosociale problemen te kampen, werd daar daadwerkelijk over gesproken.

Niveau 3: C Detmar 2001 (5)

Goede communicatie gedurende de palliatieve fase kan een positieve invloed hebben op het welzijn van mensen. Aandacht voor de fysieke én psychische gesteldheid is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten. Het verbetert de fysieke en emotionele gesteldheid, draagt bij aan de aanpassing aan de ziekte, geeft gevoel van controle en kan uiteindelijk leiden tot een positieve ervaring rondom het sterven.

Niveau 3: C Detmar 2001 (5), Wallace 2001 (9)

Samenvatting literatuur

Voorlichting voorafgaande aan en tijdens de behandeling vraagt om herhaling van informatie over doel en aard van de behandeling. Angst, onzekerheid en onbekendheid maken herhaling noodzakelijk. Gedetailleerde informatie en instructies over de specifieke behandeling, de voorbereiding, de bijwerkingen, de gevolgen op korte en lange termijn en instructies voor zelfzorg zijn relevant.

Voorlichting

In toenemende mate wordt een deel van de voorlichting rondom de behandeling, specifiek de herhaling en de meer gedetailleerde informatie en instructie, gegeven door (oncologie) verpleegkundigen. Preoperatieve voorlichting kan misverstanden en onrealistische verwachtingen bij patiënten verminderen. Het preoperatieve consult (meestal niet bij de 'eigen' specialist) omvat adequate uitleg van alle aspecten van de voorgestelde procedure in niet-medische termen, met de mogelijkheid tot het stellen van vragen. Bovendien leidt deze voorlichting tot respect en vertrouwen, dat de patiënt nodig heeft om de operatie onder ogen te zien en er zich psychisch op voor te bereiden. Psychische voorbereiding op een operatie bevordert de postoperatieve emotionele aanpassing en herstel. (1)

Radiotherapie brengt angst met zich mee. Naast de behandeling tegen kanker is er angst door onbekendheid met radiatie en door vooroordelen en misvattingen die hierover leven bij mensen. Ook bij radiotherapie is goede voorlichting bevorderlijk voor herstel en aanpassing. Het is belangrijk de zorgen die de patiënt heeft te bespreken. (2)

Poroch constateerde dat patiënten bijwerkingen van radiotherapie verkeerd interpreteerden, deze verwarden ze met symptomen van kanker. (3)

De spanning, ontstaan door de verkeerde interpretatie van bijwerkingen, kon niet gemakkelijk verminderd worden door alsnog correcte informatie te verschaffen. (3)

Chemotherapie en andere systemische behandelingen leiden in het algemeen tot spanning. Voorlichting over werking, belasting en bijwerkingen bevordert compliance (therapietrouw) en aanpassing. Omdat bij nierkanker immunotherapie soms een lange periode wordt gegeven, is het belangrijk de mogelijkheid van neurotoxiciteit (in het bijzonder symptomen van cognitieve en affectieve aard) te bespreken vóórdat de behandeling start. 197 Patiënten zijn na de behandeling niet goed geïnformeerd over de symptomen die kunnen wijzen op terugkeer van kanker. (4) Bij elke fysieke klacht of signaal is vaak de eerste gedachte dat de

kanker is teruggekomen. Angst voor terugkeer en onzekerheid over de genezing geeft veel spanning. Vertrouwen in het lichaam hervinden kost tijd.

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor nierkanker is dit de Vereniging Waterloop.

Communicatie

De communicatie van de arts met de patiënt is primair gericht op biomedische en technische onderwerpen en in mindere mate op onderwerpen rondom kwaliteit van leven en geestelijke gezondheid. (5) (6) (7) Patiënten willen dat hun dokter zich bewust is van de impact die de ziekte en de behandeling heeft op hun welbevinden. Van de patiënten gaf 80-95% aan dat ze graag willen spreken over kwaliteit-van-leven-onderwerpen, zoals emotioneel functioneren en vermoeidheid. (5) Voor medisch-specialisten is spreken hierover minder vanzelfsprekend. Wanneer patiënten aangaven ernstige psychosociale problemen te hebben, werd hierover slechts bij de helft van hen gesproken. (5) Patiënten onthullen méér over hun emotionele en sociale functioneren, wanneer de arts een positieve houding heeft ten aanzien van psychosociale aspecten. Patiënten tasten af of artsen openstaan voor het bespreken van psychosociale zaken. Het bespreken van emotionele problemen tijdens het consult heeft niet de consequentie dat het consult ook langer duurt, blijkt uit onderzoek. (5) Shilling vond dat de affectieve kwaliteit van het consultgesprek, o.a. inleving in ervaringen van patiënt, van invloed is op patiënttevredenheid en kwaliteit van leven. (8) Een communicatiestijl van medisch-specialisten, met aandacht voor zowel de fysieke als de emotionele gezondheid, is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten. (5)

Als genezing niet of niet meer mogelijk is, is communicatie over de fysieke én psychische status tussen patiënt en medisch-specialist essentieel. (5) Effectieve communicatie gedurende de palliatieve fase heeft een positieve invloed op het welzijn van mensen. Het verbetert de fysieke en emotionele gesteldheid, draagt bij aan de aanpassing aan de ziekte, geeft gevoel van controle en kan uiteindelijk leiden tot een positieve ervaring rondom het sterven. (9)

Zachariae stelt dat de communicatievaardigheden van de arts van invloed zijn op de self-efficacy van patiënten; in deze context omvat self-efficacy de inschatting van de eigen mogelijkheden om met de ziekte en gevolgen daarvan om te gaan. (7) Zachariae vond een positieve correlatie tussen attentheid en inleving van de arts en positieve veranderingen in self-efficacy. Bekend is dat hoge self-efficacy leidt tot gevoel van controle en tot betrokkenheid bij de behandeling. (7) Ook Merluzzi constateerde dat mensen die hun eigen vermogen om met de ziekte te kunnen omgaan hoger inschatten, zich beter aanpassen en een hogere kwaliteit van leven ervaren, dan patiënten met een lagere inschatting van eigen mogelijkheden. (10) 'Hoop' is belangrijk voor patiënten. Er is continu behoefte aan ' hoopvolle berichten' ook wanneer men in de terminale fase zit en er een korte levensverwachting is. Een positief vooruitzicht voor de (zeer) nabije toekomst geeft hoop. Wanneer hoop wordt weggevaagd ervaart men dit als uitermate negatief. (11) (H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Medisch-specialisten merken spanning niet of nauwelijks op. (12) (13) Daarom stelt Keller dat systematische screening van patiënten tot tijdige steun zal leiden bij hen die dit het meeste nodig hebben. (13)

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden moeten zijn voor psychosociale begeleiding (zie hoofdstuk Voorlichting, Communicatie en Psychosociale

zorg). Uit de patiënten en verpleegkundige enquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. Patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie richtlijn detecteren psychosociale zorg).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Jacobson PB, Roth AJ, Holland JC Psychological response to treatment: 21 Surgery ; 257-268; uit Holland JC, editor. Psycho-oncology. New York Oxford, Oxford University press, 1998.
- 2 - Greenberg D. Psychological response to treatment: 23 radiotherapy; 269-276; uit Holland JC, editor. Psycho-oncology. New York Oxford, Oxford University press, 1998.
- 3 - Poroch D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. Cancer nursing 1995 Jun;18(3) 206-14.
- 4 - Papagrigroriadis S, Heyman B. Patients' view on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. Postgrad Med J. 2003 Jul;79(933):403-7.
- 5 - Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. JAMA. 2001 Mar 14;285(10): 1351-57
- 6 - Ford S, Fallowfield L, Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. Soc Sci Med 1996; 42 (11): 1511-9.
- 7 - Zachariae R, Pederson CG, Jensen AB, Ehrnrooth E, Rossen PB, Maase H von der. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. Br J Cancer 2003; 88(5):658-65 .
- 8 - Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: can communication skills training for clinicians improve satisfaction? Psychooncology, 2003 Sep;12(6): 599-611.
- 9 - Wallace P. Improving palliative care through effective communication. Int J Palliat Nurs. 2001 Feb;7(2):86-90.
- 10 - Merluzzi TV, Martinez Sanchez MA. Perceptions of coping behaviors bij persons with cancer and health care providers. Psycho-oncology 1997 Sep; 6(3):197-203
- 11 - Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. BMJ, 2004 Jun(5):328:1343-7
- 12 - Cull A, Stewart M, Altman DG. Assessment of and intervention for psychosocial problems in routine oncology practice. Br J Cancer. 1995 Jul;72(1):229-35.
- 13 - Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, Herfarth C, Lehnert T. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. Ann Oncol. 2004 Aug;15(8):1243-9
- 14 - Hinds C, Streater A, Mood D. Functions and preferred methods of receiving information related to radiotherapy. Perceptions of patients with cancer. Cancer Nurs. 1995 Oct;18(5):374-84
- 15 - Byrne A, Eilershaw J, Holcombe C, Salmon P. Patients' experience of cancer: evidence of the role of 'fighting' in collusive clinical communication. Patient Educ Couns. 2002 Sep; 48(1): 15-21
- 16 - Koedoot CG, De Haan RJ, Stiggelbout AM, Graeff A de, Bakker PJ, De Haes JC. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preferences and choice. BR J Cancer 2003 Dec 15;89(12): 2219-26.

Niercelcarcinoom - Follow-up

De follow-up na behandeling voor niercelcarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Medisch technisch

Uitgangsvraag

Hoe dient de follow-up na behandeling voor niercelcarcinoom plaats te vinden?

Aanbeveling

De werkgroep stelt voor systematiek aan te brengen in de follow-up van het niercelcarcinoom, zoals het schema voorgesteld in de richtlijn niercelcarcinoom van de European Association of Urology.

Aanbevolen wordt om controles bij niercelcarcinoom aanvankelijk halfjaarlijks te doen, gedurende 3 jaar, daarna jaarlijks in totaal 5 tot 10 jaar afhankelijk van tumorkarakteristieken en omstandigheden van de patiënt.

De controle in de follow-up van patiënten met niercelcarcinoom kan bestaan uit een X-thorax en een echografie abdomen.

Bij patiënten die middels echo niet goed te vervolgen zijn (bijvoorbeeld wegens adipositas) dient een CT-scan van het abdomen gedaan te worden.

Na een partiële nefrectomie dient de geopereerde nier te worden gecontroleerd (met echo of CT-scan) op ontwikkeling van een lokaal recidief. De duur van deze controle hangt af van tumorkarakteristieken en omstandigheden van de patiënt.

kijk voor nadere aanbevelingen voor de nacontrole- en nazorgfase in de richtlijn 'Herstel na kanker'

Overwegingen

Bij patiënten die een goede performance status hebben en waarbij bijvoorbeeld systemische therapie kan worden gegeven, zal een vroegtijdige herkenning van eventuele metastasen invloed hebben op het medisch beleid. Indien patiënten niet in aanmerking komen voor systemische therapie kan een minder strikte controle overwogen worden. Ondanks het ontbreken van een evidence-based standaard acht de werkgroep het wenselijk systematiek in de follow-up aan te brengen. Daarbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het schema voorgesteld in de richtlijn van de European Association of Urology (EAU) (6), waar naar de mening van de werkgroep een goede balans is gevonden tussen kosten en stralingsbelasting enerzijds en voldoende nauwkeurigheid om metastasen of lokaal recidief op te sporen anderzijds. In dit schema (zie tabel) wordt halfjaarlijks een X-thorax geadviseerd (gedurende 3 jaar, daarna jaarlijks gedurende 5 tot 10 jaar) om longmetastasen op te sporen. Het aantonen van longmetastasen is van belang omdat dit kan leiden tot het instellen van immunotherapie. Een echo van de mononier kan de ontwikkeling van een nieuwe tumor in een vroeg stadium herkennen, waarbij nefronsparende behandeling mogelijk is. Voor detectie van afwijkingen in het retroperitoneum is CT-scan meer geschikt, maar het blijft de vraag of de nadelen van dit onderzoek (kosten, stralingsbelasting) opwegen tegen de voordelen (zie tabel).

Tabel naar EAU richtlijn (6)

Stadium	Bezoek	Onderzoek	Optioneel	Doel
Alle T stadia	4-6 wk	Lich. onderzoek Hb, Kreatinine	Alk fosfatase	Controle complicaties chirurgie. Vaststellen nierfunctie. Controle herstel eventuele anaemie
T1,2	ledere 6 mnd gedurende 3 jr leder jaar van 3 tot 5 jr	Lich. onderzoek X-Thorax	Alk fosfatase Nier afbeelden	Complicaties chirurgie Vaststellen metastasen en of lokaal recidief. Uitsluiten longmetastasen en lokaal recidief na partiële nefrectomie
T3,4	ledere 6 mnd gedurende 3 jr leder jaar van 3 tot 10 jr	Lich. onderzoek X-Thorax Afbeelden retroperitoneum (*)	Complicaties chirurgie Vaststellen metastasen en of lokaal recidief. Uitsluiten longmetastasen en lokaal recidief na partiële nefrectomie	

(*) In de EAU richtlijnen wordt de wijze van afbeelden van het retroperitoneum overgelaten aan de behandelend arts. Voor de Nederlandse situatie wordt aanbevolen om hiervoor niet routinematig CT-scans te verrichten (in verband met de stralenbelasting).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er is geen evidence-based standaard voor de follow-up van het niercelcarcinoom.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Bij het formuleren van richtlijnen voor follow-up dient het doel van follow-up te worden gedefinieerd. Follow-up kan dienen om bij patiënten die een radicale nefrectomie ondergingen bij niet gemetastaseerde ziekte, in een vroeg stadium eventuele metastasen te herkennen. Andere doelen kunnen bestaan uit het evalueren van de effectiviteit van de behandeling en het informeren of geruststellen van patiënten. Er zijn ook potentiële nadelen en kosten verbonden aan controles.

Vroegtijdige herkenning van metastasen of recidief

Het risico op metastasering is afhankelijk van het tumorstadium. Dit is rond 7% bij pT1 en het loopt op tot 54-73% bij pT3. Sommige auteurs stellen daarom dat bij een kleine pT1 tumor geen follow-up nodig is (kleiner dan 4 cm (1)), kleiner dan 5 cm (2). Het is de vraag of het vroegtijdig opsporen van metastasen van niercelcarcinoom tot betere resultaten leidt dan wanneer afgewacht zou worden tot metastasen

symptomatisch worden. Er zijn geen studies die hierop een antwoord geven.

Bij ontwikkeling van solitaire metastasen kan een lokale chirurgische behandeling overwogen worden indien dit te realiseren is. (3) Dit zal in het algemeen makkelijker zijn naarmate de metastase kleiner is. Bij een positieve familie anamnese kan er sprake zijn van een genetisch bepaald risico wat controle van de nog aanwezige nier wenselijk maakt.

Na een partiële nefrectomie bestaat een risico van 0-6% op een lokaal recidief, wat in de meeste gevallen voor lokale, radicale behandeling in aanmerking komt. Een lokaal recidief is met echografie of met CT-scans op te sporen. (4)

Controle van behandelingsresultaten

Om behandelingsresultaten te evalueren en vergelijking met gepubliceerde resultaten mogelijk te maken is follow-up noodzakelijk.

Er is een aantal nadelen die met controles samenhangen. Periodieke controles confronteren patiënten met hun ziektegeschiedenis en dit kan ongerustheid in de hand werken. Het doen van controles kan het misleidende beeld geven aan patiënten dat er curatieve opties zijn bij metastasering. Goede voorlichting moet dit nadeel tot een minimum kunnen beperken. Blootstelling aan röntgenstraling kan beperkt blijven bij controles door middel van echografie en thoraxfoto's. Bij systematisch gebruik van CT-scans is expositie aan röntgenstraling wel een punt van zorg. Tenslotte zijn er kosten gemoeid met iedere vorm van follow-up en dienen de voordelen te worden afgewogen tegen het kostenaspect en de overige nadelen.

Uitgangspunten voor follow-up

De invulling van follow-up hangt samen met het beoogde doel. Bij oudere patiënten die bijvoorbeeld niet in aanmerking komen voor immunotherapie heeft opsporen van metastasen geen zin. Uiteindelijk spelen ook niet-medische argumenten (b.v. economische of psychosociale argumenten) een rol bij de keuze voor een bepaalde vorm van controle. De volgende uitgangspunten kunnen worden onderbouwd:

- De kans op metastasen neemt toe van 7% bij pT1 tot 33-73% bij pT3 (2) (5)
- Metastasen ontwikkelen zich vooral in longen, bot en lever. (2)
- De mediane tijd tot ontwikkeling van metastasen varieert van 12 maanden (pT3) tot 26 maanden (pT1) (5)
- De aanbevolen totale duur van follow-up is 5 jr tot 10 jr (6) (2) (5)
- De vorm van controle kan bestaan uit lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek, X-thorax, echo abdomen en CT- scan thorax en/of abdomen (1) (6) (5)
- Bij nefronsparende behandeling is controle op een lokaal recidief aangewezen (echo of CT-scan) (7)
- De aanbevolen frequentie van controles is 1 of 2 maal per jaar (6) (2) (5)

Vorm van controle

Als methode voor het aantonen van asymptomatische metastasen of een lokaal recidief na behandeling van een niercelcarcinoom worden de volgende modaliteiten genoemd: lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek (leverfuncties, alkalische fosfatase, serum calcium), X-thorax, echo abdomen, CT-scan abdomen of thorax en abdomen en botscan. (6) (2) (5) Voor iedere modaliteit zou een afweging kunnen worden gemaakt tussen kosten enerzijds en de waarde (sensitiviteit en specificiteit) anderzijds. Ook blootstelling aan röntgenstraling speelt hierbij een rol (met name bij CT-scan). Sensitiviteit en specificiteit van deze modaliteiten met betrekking tot het opsporen van metastasen of lokaal recidief na behandeling voor

niercelcarcinoom zijn echter niet exact bekend.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Gofrit ON, Shapiro A, Kovalski N, Landau EH, Shenfeld OZ, Pode D. Renal cellcarcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery. Eur Urol, 2001 Jun; 39(6):669-74; discussion 675.
- 2 - Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. BJU Int, 1999 Sep;84(4):405-11.
- 3 - Stief CG, Jahne J, Hagemann JH, Kuczyk M, Jonas U. Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. J Urol. 1997 Aug;158(2):375-7.
- 4 - Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: A European three-center experience. Urology 2002 Dec; 60(6): 998-1002 .
- 5 - Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, Gleave ME, Signaevsky M, Palmer B, Kuan J, Brock GB, Tanguay S. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. J Urol, 2004 Jul;172(1): 58-62
- 6 - Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. European Association of Urology. Guidelines on renal cell cancer. Eur. Urol. 2001 Sep;40(3);252-5
- 7 - Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: A European three-center experience. Urology 2002 Dec;60(6) 998-1002

Beeldvorming van longmetastasen bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van CT-thorax vergeleken met de X-thorax bij het uitsluiten van longmetastasen bij patiënten met niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Voer het volgend aanvullend onderzoek uit met als doel het vinden of uitsluiten van longmetastasen bij initiële stadiering:

- X-thorax bij patiënten met een cT1a niertumor, tenzij sprake is van abdominale lymfadenopathie, pulmonale klachten, anemie of thrombocytose. Indien er sprake is van een of meerdere van deze risico factoren, dient CT-thorax overwogen te worden.
- CT-thorax bij patiënten met een cT1b t/m cT4 niercelcarcinoom.

Aanbeveling 2

Voer het volgend aanvullend onderzoek uit bij de follow-up van patiënten ter bevestiging of uitsluiting van de ontwikkeling van longmetastasen:

- X-thorax bij patiënten met een cT1a en cT1b niercelcarcinoom, tenzij sprake is van abdominale lymfadenopathie, pulmonale klachten, anemie of thrombocytose. Indien er sprake is van een of meerdere van deze risico factoren, dient CT-thorax overwogen te worden.
- CT-thorax bij patiënten met een cT2 t/m cT4 niercelcarcinoom.

Overwegingen

Deze module gaat over de follow-up van de thorax bij patiënten met niercelcarcinoom. Voor de volledige follow-up verwijst de werkgroep naar het follow-up schema van de EAU richtlijn niercelcarcinoom.

Aan de hand van de literatuur is het niet bewezen dat een CT-Thorax een toegevoegde waarde heeft boven X-thorax voor de detectie van longmetastasen van niercelcarcinoom. Het lijkt erop dat X-thorax bij T1a en T1b vergelijkbare testeigenschappen heeft als een CT-thorax voor de detectie van longmetastasen (Chow, 2018). Maar het niveau van evidence is GRADE Zeer laag, mede omdat de negatieve X-thorax onderzoeken niet zijn vervolgd met een CT-thorax en dus vals negatieven van de X-thorax mogelijk gemist zijn. Deze conclusie geldt overigens alleen voor de follow-up van patiënten, bij wie de diagnose al gesteld is en de stadiering heeft plaatsgevonden.

Wat betreft initiële diagnostiek van niercelcarcinoom: er is geen literatuur die de vraag beantwoordt of een CT-thorax of een X-thorax beter geschikt is voor de stadiering. Onze aanbevelingen omtrent de modaliteit van keuze voor de diagnose van longmetastasen van niercelcarcinoom zijn derhalve gebaseerd op expert opinion en hebben zeer lage wetenschappelijke onderbouwing.

Het risico op het krijgen van longmetastasen neemt toe met de omvang en het T stadium van de tumor. Zo is het risico hierop bij cT1a - 1%, bij cT1b - 3,5%, bij cT2 - 16% en bij cT3/4 - 42% (Larcher, 2017). De werkgroep is daarom van mening dat vanaf cT1b het gebruik van een CT-thorax voor de initiële diagnostiek van toegevoegde waarde is.

Bij de stadiëring van cT1a tumoren is de werkgroep van mening dat de X-thorax afdoende is mits er geen sprake is van lymfadenopathie, systemische symptomen en er geen sprake is van anemie en/of thrombocytose (Larcher, 2017). De kans op het missen van een metastase in deze groep is 0,2%. Bij cT1a tumoren lijkt een CT-thorax derhalve niet nodig. Bij cT1b patiënten wordt in het artikel van Larcher (2017) een CT-thorax aanbevolen. Bij deze patiënten kwamen in deze studie in 3% van de gevallen pulmonale metastasen voor bij initiële diagnostiek. De vraag of CT-thorax bij cT1b niercelcarcinoom patiënten standaard gedaan moet worden is lastig wetenschappelijk te onderbouwen. Het advies is om voor initiële diagnostiek wel een CT-thorax bij deze patiënten te doen.

Met betrekking tot de beeldvorming tijdens de follow-up van patiënten met niercelcarcinoom, is de werkgroep van mening dat een schema vergelijkbaar aan het schema van de EAU gevolgd zou moeten worden, alleen de vraag blijft voor hoelang een patiënt vervolgd zou moeten worden (<https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>). Volgens de EAU richtlijn voor niercelcarcinoom en de literatuur hebben patiënten die een follow-up schema krijgen een betere algehele overleving dan patiënten die de follow-up niet krijgen (Beisland 2016). In een retrospectieve studie was er geen verschil in de overleving van patiënten bij wie uitzaaiingen werden geconstateerd na een follow-up met X-thorax ten opzichte van de patiënten die vervolgd worden met CT-thorax (Dabestani 2019). Verder is het volgens Dabestani (2019) aannemelijk dat het vaker gebruiken van CT-Thorax tijdens de follow-up de overleving van patiënten chirurgisch behandeld voor niercelcarcinoom niet verbetert. Beisland (2016) onderzocht de doelmatigheid en de veiligheid van een follow-up schema dat rekening houdt met risicogroepen en kans op recidief en metastasen. Dit follow-up schema reduceert het aantal CT-scans en laat een aantal controles over aan de huisarts. Deze follow-up strategie gaf mogelijkheid tot vroegtijdig diagnosticeren van metastasen en geen verslechtering van overleving vergeleken met de huidige literatuur waarin veelal intensievere follow-up schema's met meer CT-scans zijn gevolgd (Beisland, 2016). Ook Stewart-Merill (2015) kwam tot de conclusie dat op een hogere leeftijd follow-up van pTa tumoren niet leidt tot betere uitkomsten.

Ten aanzien van de follow-up is de werkgroep van mening dat de overwegingen voor het kiezen van de te gebruiken radiologische diagnostische modaliteit zijn: (1) mogelijkheid tot curatie (bijvoorbeeld bij lokaal recidief), (2) eventueel uitstel van systemische therapie (als focale behandeling bij beperkte metastasering mogelijk is), (3) het voorkómen van symptomen en klachten, (4) geruststelling/ angstreductie.

De vraag blijft wat wel en wat niet zinvol is. Het vroeg vinden van een recidief of beperkte (solitaire) metastase geeft regelmatig de mogelijkheid om lokaal gericht te behandelen middels chirurgische resectie, ablatie of bestraling (Dabestani 2014). Dit kan leiden tot verbetering van overleving met behoud van de kwaliteit van leven en uitstel van systemische therapie. Dit is volgens de werkgroep de voornaamste reden voor één vorm van follow-up. Het is echter niet evidence-based welk schema het meest waardevol en doelmatig is.

Enig uitstel van systemische therapie bij uitgebreide gemetastaseerde ziekte lijkt de survival uitkomsten niet te beïnvloeden en lijkt voordelig voor de kwaliteit van leven (Sternberg, 2013). Dit pleit voor een niet al te intensief follow-up schema, zolang er geen systemische klachten zijn.

Bij patiënten met curatief behandeld laag risico niercelcarcinoom is de incidentie van metastasen zo laag dat de zin van follow-up twijfelachtig is. De studie van Chow laat zien dat de kans op pulmonale metastasen bij patiënten met cT1a niercelcarcinoom zo gering is (0,5%) dat er eigenlijk alleen bij klachten een indicatie is voor beeldvorming van de thorax. Chow beveelt echter aan dat dit nader onderzocht dient te worden middels grotere studies.

Nacontroles kunnen door patiënten als stressvol worden ervaren. Volgens het concept van de studie van Beisland (2016) zouden nacontroles deels bij de huisarts en deels bij de uroloog plaats kunnen vinden. Aangezien er geen wetenschappelijk bewijs bestaat dat X-Thorax minder presteert in vergelijking met CT-Thorax bij de initiële diagnostiek en stadiëring van niercelcarcinoom, dient de keuze voor de ene modaliteit of de andere goed verantwoord te worden aan de hand van het T stadium van de tumor/ de risico groep en/of in overleg met de patiënt. Er bestaat immers de kans dat bij het verrichten van een CT-Thorax fout-positieve bevindingen gevonden zullen worden die een nadelig effect kunnen hebben op de kwaliteit van leven van deze patiënten. Op het moment dat beperkte longmetastasering wordt gevonden bij een asymptomatische patiënt, wordt er in het algemeen afgewacht totdat er klachten optreden voordat men overgaat tot behandeling. Het is dus niet duidelijk of er een toegevoegde waarde is voor het eerder diagnosticeren van beperkte, asymptomatische metastasering.

Een CT-thorax is duurder dan een X-thorax. Dat betekent echter niet per se dat het gebruik van de X-thorax tot een kostenbesparing leidt, omdat met deze modaliteit pulmonale metastasen makkelijker gemist kunnen worden. Indien longmetastasen in een later stadium ontdekt worden, dan zou dit mogelijk uiteindelijk meer zorgkosten genereren.

Overwegingen wat betreft de implementeerbaarheid van de aanbevelingen zijn niet van toepassing. De aanbevelingen komen grotendeels overeen met de huidige wijze van diagnostiek.

Rationale bij de aanbevelingen

Aanbeveling 1

De kans op longmetastasen is laag bij niercelcarcinoom cT1a - 1 %. Tevens is het onduidelijk wat het oplevert als de metastasen ontdekt worden bij asymptomatische patiënten. Diagnostiek levert in het algemeen veel stress op voor patiënten. Verder is het niet duidelijk of het gebruik van een CT-thorax in plaats van een X-thorax een toegevoegde waarde heeft voor de overleving en de ziektevrije overleving.

Bij initiële diagnostiek dient men een multifasich CT-abdomen te verrichten gericht op de lokale stadiering van de tumor. Afhankelijk van het T stadium van de tumor zal de radiologische modaliteit gekozen worden voor de detectie van eventuele longmetastasen. Indien het een cT1a tumor betreft dient men in het algemeen een X-thorax te verrichten, tenzij sprake is van abdominale lymfadenopathie, symptomen, of anemie en/of trombocytose. Indien er sprake is van een of meerdere van deze risico factoren dient men in

overleg met de patiënt en/of leden van het multidisciplinair overleg de voordelen en nadelen van het verrichten van een CT-thorax te bespreken. Omdat de kans op longmetastasen reëel wordt vanaf het stadium cT1b dienen patiënten met dit stadium of hoger altijd een CT-thorax te krijgen bij initiële stadiëring.

Aanbeveling 2

De werkgroep is van mening dat X-thorax bij de follow-up voor cT1a en b niercelcarcinoom voldoet, tenzij er sprake is van factoren die het risico op het vinden van metastasen vergroten. Het percentage longmetastasen bij follow-up in deze groep is ongeveer 1 tot 3 % . Het eerder vinden van metastasen door CT-thorax lijkt de uitkomsten en het klinische beleid bij deze groep niet te beïnvloeden.

Voor cT2 t/m cT4 niercelcarcinoom is de kans op pulmonale metastasen zodanig groot dat CT-thorax wordt aanbevolen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de richtlijn Niercelcarcinoom uit 2010 is een X-thorax aangewezen voor het uitsluiten van eventuele longmetastasen bij de eerste stadiëring. CT is echter vele malen sensitiever dan een X-thorax voor de detectie van long noduli. Echter, omdat met CT ook kleine, klinisch irrelevante danwel aspecifieke longnoduli aangetoond kunnen worden is het de vraag of het gebruik van CT een reële toegevoegde waarde heeft ten opzichte van X-thorax in de stadiëring en/of follow-up van patiënten met niercelcarcinoom. Resulteert het gebruik van CT-thorax in een langere overleving? Indien niet alle patiënten een CT-thorax dienen te krijgen, vanaf welk TNM stadium zou dit wel moeten? Ook niet onbelangrijk zijn de kosten verbonden aan een CT-thorax onderzoek; Een CT-thorax is gemiddeld 4 keer duurder dan een X-thorax.

Conclusies / Summary of Findings

Accuraatheid

Zeer Laag GRADE	Bij mensen met een T1 niercelcarcinoom is er geringe zekerheid dat de diagnostische testeigenschappen van X-thorax vergelijkbaar zijn met CT-thorax plus histopathologie voor het diagnosticeren van longmetastasen tijdens follow-up na nefrectomie. <i>Bronnen: (Chow, 2018)</i>
----------------------------	---

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de diagnostische testeigenschappen van X-thorax in vergelijking met CT-thorax plus histopathologie bij mensen met niercelcarcinoom groter dan T1.
--------------------	---

Klinische stadiëring

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de screening van longmetastasen op accuraatheid in klinische stadiëring bij patiënten met niercelcarcinomen.
--------------------	---

Overleving en ziektevrije overlevingsduur

GRADE	Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de overlevingsduur en ziektevrije overlevingsduur voor de screening op longmetastasen bij patiënten met niercelcarcinomen. Dit is een kennislacune.
--------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Chow (2018) beschreef accuraatheid van X-thorax voor de detectie van longmetastasen bij patiënten die operatief behandeld zijn voor niercelcarcinomen. Dit betrof een retrospectieve studie op basis van een multi-institutionele database. De steekproef omvatte 568 patiënten met niet-gemetastaseerde niertumor die behandeld werden met partiele of radicale nefrectomie tussen 1995 en 2016. Patiënten met benigne tumoren en patiënten met een hoog ziektestadium (cT2 of hoger gedefinieerd als tumorgrootte > 7 cm) werden geëxcludeerd. Alle radiologische rapportages van X-thorax na de datum van nefrectomie werden geëvalueerd op aanwijzingen voor pulmonale laesies. Medische dossiers van patiënten met een positieve X-thorax werden onderzocht op bevindingen van CT-thorax en pathologisch onderzoek van pulmonaire biopten. De sensitiviteit, fout positieven en fout negatieven werden berekend voor X-thorax ten opzichte van CT-thorax en pathologisch onderzoek van biopten.

Resultaten

Accuraatheid

Een observationele studie van 568 patiënten beschreef de accuraatheid bij follow-up van X-thorax ten opzichte van CT-thorax (Chow, 2018). De tumorgrootte werd geclassificeerd als T1a bij 384 patiënten en als T1b bij 184 patiënten. In de T1a groep waren 22 patiënten met een positieve X-thorax, waarvan 2 pulmonale metastasen bleken te zijn op basis van CT-thorax en longbiopt. In de T1b groep waren 10 patiënten met een positieve X-thorax, waarvan 2 pulmonale metastasen bleken te zijn op basis van CT-thorax en longbiopt. In de studie werd de diagnostische accuraatheid van X-thorax als volgt beschreven: sensitiviteit: 100%, specificiteit: 95.5%, positief voorspellende waarde: 12.9% en negatief voorspellende waarde: 100%. Echter, er is geen structurele follow-up met CT-scans gedaan bij negatieve X-thorax. Hierdoor worden fout negatieven gemist, wat leidt tot overschatting van de sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde.

Klinische stadiëring

Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de screening van longmetastasen op accuraatheid in klinische stadiëring bij patiënten met niercelcarcinomen.

Overleving en ziektevrije overlevingsduur

Er zijn geen studies gevonden die bewijs leveren voor de meerwaarde van CT-thorax ten opzichte van X-thorax voor de overlevingsduur en ziektevrije overlevingsduur voor de screening op longmetastasen bij patiënten met niercelcarcinomen.

Bewijskracht van de literatuur

Accuraatheid

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuraatheid begint op 'hoog' en is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: niet alle patiënten ondergingen de

referentiestandaard of ondergingen dezelfde referentiestandaard), extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: X-thorax wordt vergeleken met CT-thorax plus histopathologie als referentietest) en imprecisie (bewijs is gebaseerd op slechts één studie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'zeer laag'.

Klinische stadiëring

Er is geen bewijs voor de vergelijking van CT-thorax met X-thorax voor de detectie van longmetastasen op de uitkomstmaat klinische stadiëring bij patiënten met niercelcarcinoom.

Overleving en ziektevrije overlevingsduur

Er is geen bewijs voor de vergelijking van CT-thorax met X-thorax voor de detectie van longmetastasen op de uitkomstmaten overleving en ziektevrije overlevingsduur bij patiënten met niercelcarcinoom.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

P: patiënten met niercelcarcinoom;

I: CT-thorax;

C: X-thorax;

R: histologisch onderzoek of klinische diagnose binnen 2 jaar;

O: overleving, ziektevrije overlevingsduur, accuraatheid klinische stadiëring.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en ziektevrije overleving cruciale uitkomstmaten voor de besluitvorming en accuraatheid van de klinische stadiëring en tijdens follow-up een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is van januari 2000 tot februari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials en observationele studies waarin de diagnostische accuraatheid van CT-thorax wordt vergeleken met X-thorax in de stadiëring en/of follow-up van patiënten met niercelcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 616 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (a) patiënten met primair niercelcarcinoom waarbij gekeken wordt of er sprake is van uitzaaiingen; (b) vergelijking van CT-thorax met X-thorax; (c) op de uitkomstmaten overleving, ziektevrije overlevingsduur en accuraatheid klinische stadiëring. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, voldeden strikt genomen geen van de artikelen aan de selectiecriteria (er waren geen studies die direct CT-thorax vergeleken met X-thorax op de

genoemde uitkomstmaten). Echter, 1 studie bevatte relevante informatie die een indirecte vergelijking tussen CT-thorax en X-thorax mogelijk maakte. Daarom werden 41 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Een onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Beisland E, Aarstad HJ, Aarstad AK, et al. (2016) - Development of a disease-specific health-related quality of life (HRQoL) questionnaire intended to be used in conjunction with the general European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) in renal cell carcinoma patients - *Acta Oncol.* 55(3):349-56.
- 2 - Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use..*World J Urol.* 2016 Aug;34(8):1087-99. doi: 10.1007/s00345-016-1796-4. Epub 2016 Feb 27.PMID: 26922650
- 3 - Chow, A.K., Kahan, A.N., Hwang, T., Coogan, C.L., Latchamsetty, K.C. (2018). Should We Separate the Pulmonary Surveillance Protocol for Postsurgical T1a and T1b Renal Cell Carcinoma? A Multicenter Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized R.C.C.: results from a European multicenter database (R.E.C.U.R.).
- 4 - Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, Gietzmann W, Zakikhani P, Marconi L, Fernández-Pello S, Monagas S, Williams SP, Powles T, Van Werkhoven E, Meijer R, Volpe A, Staehler M, Ljungberg B, Bex A.*Scand J Urol.* 2019 Feb;53(1):14-20. doi: 10.1080/21681805.2019.1588919. Epub 2019 Mar 25.PMID: 30907214 *Clinical Trial Database Analysis. Urology*, 122:127-32.
- 5 - Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, Gietzmann W, Zakikhani P, Marconi L, Fernández-Pello S, Monagas S, Williams SP, Torbrand C, Powles T, Van Werkhoven E, Meijer R, Volpe A, Staehler M, Ljungberg B, Bex A - Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR), *Eur Urol.* 2019 Feb;75(2):261-264.
- 6 - Larcher, A., Dell'Oglio, P., Fossati, N., Nini, A., Muttin, F., Suardi, N., ... & Montorsi, F. (2017). When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU international*, 120(4), 490-496.
- 7 - Stewart-Merrill SB, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach..*J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4151-7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8009. Epub 2015 Sep 8.PMID: 26351352
- 8 - Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1287-96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. Epub 2013 Jan 12.

Voorlichting en communicatie bij follow-up bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en communicatie aan de patiënt met niercelcarcinoom eruit te zien bij follow-up?

Aanbeveling

Licht de patiënt voor over het doel, de waarde en het nut van follow-up. Bespreek en besluit samen met de patiënt hoe het follow-up traject eruit komt te zien.

Bespreek met de patiënt wederom welke gevolgen men kan verwachten na de behandeling van het niercelcarcinoom.

Bespreek met de patiënt wie binnen het ziekenhuis het aanspreekpunt is.

Overwegingen

De voorlichting over het follow-up traject bij patiënten met kanker dient heldere informatie over het doel, de waarde en het nut te omvatten. Daarnaast is het van belang patiënten zowel mondeling als schriftelijk te informeren over symptomen van terugkeer, zodat zij deze kunnen onderscheiden van andere lichamelijke signalen die ongerustheid veroorzaken.

Beperk de consultbespreking niet tot de fysieke klachten en onderzoeksresultaten, maar bespreek ook angsten, zorgen en andere kwaliteit van leven onderwerpen.

Multidisciplinaire afstemming over systematische signalering van psychosociale problemen ten behoeve van passende ondersteuning is gewenst.

Informatie over het opstellen van een nazorgplan in het eerste jaar na afloop van behandeling van de patiënt met kanker vindt u in de richtlijn Herstel na Kanker.

Voor ondersteuning bij fysiek en emotioneel herstel in het nazorgtraject wordt verwezen naar de richtlijn oncologische revalidatie (<https://www.oncoline.nl/medisch-specialistische-revalidatie-bij-oncologie>).

Vaak leeft de verwachting, dat als de behandeling eenmaal is afgerond, men de draad van het leven weer kan oppakken. De werkelijkheid is complexer. Leren leven met de ervaring van kanker, met de mogelijkheid van terugkeer en met beperkingen is zoeken naar een nieuw evenwicht. Mensen zijn geholpen als zij weten wat hen te wachten staat en als zij weten waar welke informatie, hulp en steun te krijgen is.

Mensen verwachten dat follow-up consulten gericht zijn op het vaststellen dat kanker is weggebleven of teruggekeerd. Veel patiënten piekeren in de controlefase over terugkeer van kanker.

Lampic (1994) vond dat de meeste patiënten dachten dat, indien kanker zou terugkeren, zij behandeld en genezen zouden worden. Vanuit medisch perspectief lijkt follow-up gericht op geruststelling. Maar kan follow-up zekerheid bieden over genezing of terugkeer van kanker? Deze verschillende verwachtingen bemoeilijken de communicatie tussen arts en patiënt in de controlefase.

Patiënten willen vóór alles zekerheid, ook al is dit slecht nieuws. Uit onderzoek kwam naar voren dat 77% van de ondervraagde kankerpatiënten terugkeer van kanker wilde weten, ook al had dat geen voordeel voor behandeling of overleving. Een klein deel van deze groep gaf aan dat men zich psychisch wil kunnen voorbereiden. Zeventien procent wilde het niet weten als het geen voordeel had.

Onder patiënten is weinig kennis van risicofactoren en van symptomen van terugkeer van kanker: 21% van de kankerpatiënten kende de symptomen. De meerderheid had graag gehoord wat de symptomen waren, 64% wil deze symptomen leren kennen. Een soortgelijke bevinding deed Lampic (1994): één op drie mensen met kanker wist, na het consult, niet op welke signalen voor kanker ze moesten letten.

De meeste patiënten voelden ten tijde van het controlebezoek geen of weinig angst, bleek uit onderzoek. Bij een vijfde van de patiënten die in complete remissie (vrij van meetbare ziekteverschijnselen) waren, was sprake van matige of sterke angst. Deze mensen hebben aandacht en ondersteuning nodig. De angst had in het bijzonder betrekking op terugkeer van kanker en het over het hoofd zien van symptomen van kanker.

Patiënten die niet in complete remissie waren, maakten zich zorgen over de testuitslagen, of de specialist informatie zou achterhouden en of ze een nieuwe specialist zouden treffen. Patiënten die recent in complete remissie waren, hadden voorafgaand aan het controlebezoek meer angst en zorgen, dan mensen die al langer hersteld waren.

Papagrigoriadis (2003) onderzocht de waardering van de follow-up consulten van mensen met kanker. Een groot deel van de ondervraagden was tevreden over diverse aspecten van het consult. Ontevredenheid betrof: teleurstelling omdat de dokter niet genoeg op de hoogte was van hun dossier (14%) en moeilijkheden met het bespreken van hun problemen.

Uit onderzoek komt naar voren dat follow-up-consulten voornamelijk gericht zijn op de fysieke gezondheidsstatus van patiënten. Uitwisseling tussen medisch specialist en patiënt met kanker wordt voornamelijk geïnitieerd door de arts, meestal door het stellen van gesloten vragen. Psychosociale aspecten komen nauwelijks aan bod in het consult.

Voor het onderwerp werk en werkhervatting wordt verwezen naar de blauwdruk Kanker en werk.

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben en er mogelijkheden moeten zijn voor psychosociale begeleiding. Uit de patiënten- en verpleegkundigenenquête komt naar voren dat patiënten weten wie hun vaste aanspreekpunt is, maar dat dit kan verschillen in de verschillende stadia van de ziekte. Niet elke patiënt heeft behoefte aan psychosociale zorg. Patiënten die wel psychosociale zorg nodig hebben krijgen dit vaak wel. De detectie van behoefte van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter.

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor onder andere lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor nierkanker is dit de Vereniging Leven met blaas-of nierkanker.

Ondersteuning bij fysiek en emotioneel herstel in het nazorgtraject bieden ziekenhuizen revalidatieprogramma's voor (ex) kankerpatiënten. De richtlijn revalidatie bij oncologie kan ook een leidraad

zijn voor de zorgverlener om patiënt te helpen. (<https://www.oncoline.nl/medisch-specialistische-revalidatie-bij-oncologie>).

Voor het onderwerp werk en werkhervatting wordt verwezen naar de Blauwdruk 'Kanker en werk' Voor richtlijnen palliatieve zorg wordt verwezen naar de website Pallialine.

Gezien de beperkte waarde van follow-up voor overlevingswinst komt er discussie op gang over nut en noodzaak van de huidige follow-up procedure.

Er zijn onderzoeksuitkomsten naar de waardering van patiënten van varianten van de follow-up-procedure, zoals patiëntgeïnitieerde follow-up en follow-up door een verpleegkundige. De uitkomsten suggereren een redelijke acceptatie van andere benaderingen en geen belangrijke verschillen in kwaliteit van leven, noch in psychologische morbiditeit (gemeten bij borstkankerpatiënten stadium I).

Onderbouwing

Achtergrond

In deze module worden de aandachtspunten voor voorlichting en communicatie besproken, voor de patiënt met niercelcarcinoom in alle fasen van het zorgproces: bij het stellen van de diagnose, bij het kiezen en doorlopen van de behandeling en gedurende follow-up.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze type vraag zich niet goed lijkt te omvatten door een search.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Lampic C, Wennberg A, Schill JE, Brodin O, Glimelius B, Sjöden PO. Anxiety and cancer-related worry of cancer patients at routine follow-up visits. *Acta Oncol* 1994;33(2):119-125
- 2 - Papagrigoriadis S, Heyman B. Patients' view on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. *Postgrad Med J*. 2003 Jul;79(933):403-7.

Niercelcarcinoom - Lokaal recidief/metastasen diagnostiek

De diagnostiek naar een lokaal recidief en metastasen wordt in diverse submodules besproken.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Natuurlijk beloop

Uitgangsvraag

Wat is het natuurlijk beloop van een gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Er moet gedocumenteerde progressie van ziekte zijn alvorens te starten met systemische therapie.

Overwegingen

Omdat de rol van adjuvante systemische behandeling nog niet zijn waarde heeft bewezen en de resultaten van deze behandeling vooral goed gedocumenteerd zijn bij progressive ziekte, is het van belang om deze vorm van behandeling alleen te starten bij bewezen progressie. Slechts dan is het mogelijk om het effect van deze behandelingen goed te kunnen objectiveren. Dit ook in het licht van de rol van het eigen afweersysteem van de patiënt, waarbij spontane stabilisatie en regressie mogelijk is.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Spontane regressie percentages in goed gedocumenteerde studies lopen uiteen van kleiner dan 1 tot 7 procent.

Niveau 3 : A2; Gleave 1998 (2) , C; Oliver 1989 (1)

Samenvatting literatuur

Het klinisch beloop van een gemetastaseerd niercelcarcinoom kan zeer verschillend zijn. Algemeen wordt aangenomen dat spontane regressie slechts in minder dan 1% van de gevallen voorkomt. Een interessante Britse fase II studie, waarin de patiënten werden gevolgd tot zij evidente tekenen van progressie vertoonden en daarna pas werden behandeld met Interferon (IFN) liet zien dat 5 van de 73 (7%) patiënten een spontane complete of partiële remissie vertoonden (1). Bovendien bleven 4 patiënten (12%) in remissie zonder tekenen van progressie gedurende 12 maanden. Bij deze studie dient te worden opgemerkt dat het om een geselecteerde groep van patiënten ging met een betere prognose die werden verwezen naar een tertiair centrum met expertise.

Een grote Canadese multicenter studie vergeleek Interferon-gamma (IFN-g) met placebo bij 197 patiënten (2). Patiënten met botmetastasen of een hypercalcaemie werden uitgesloten van deelname. Het remissiepercentage van de met IFN-g behandelde groep (4,4%) was lager dan het remissiepercentage in de placebogroep (6,6%, $p=0.54$). Remissieduur (11 versus 7 mnd), mediane tijd tot progressie (beide 1,9 mnd) en mediane overleving (12,2 versus 15,7 mnd) verschilden niet significant tussen de Interferongroep en de placebogroep. Belangrijk is te vermelden, dat alle patiënten minstens 3 weken voor de start van de behandeling een nefrectomie of tumorembolisatie ondergingen. Alle patiënten hadden een Karnofskyscore van 70 of meer. Belangrijke conclusie van deze studie is dat 'spontane remissies' dus bij ongeveer 7% van de patiënten kunnen voorkomen en dat de mediane overleving bij relatief goede prognose patiënten tussen de

12 en 16 maanden kan liggen (2).

Met deze spontane remissiepercentages moet dus rekening worden gehouden, wanneer men de resultaten van een studie met alleen een behandelarm, echter zonder (placebo of observatie) controle-arm, goed wil interpreteren.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Oliver RT, Miller Rm, Mehta A, Barnett MJ. A phase 2 study of surveillance in patients with metastatic renal cell carcinoma and assessment of response of such patients to therapy on progression. Mol Biother. 1988;1(1):14-20.

2 - Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, Klotz LH, Moore MJ, Paton V, Bajamonde A. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. N Engl J Med. 1998 Apr 30;338(18):1265-71

Niercelcarcinoom - Medisch-technisch

De diagnostiek naar gemetastaseerd niercelcarcinoom wordt in diverse submodules besproken.

Verantwoording

Publicatiedatum : 05-12-2010

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Prognostische en predictieve factoren

Uitgangsvraag

Wat zijn prognostische en predictieve factoren voor het ontstaan van een gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt dit uitgebreid besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De kans op occulte metastasen is niet voor elke patiënt gelijk; deze wordt bepaald door factoren zoals ingroei in de vena renalis, tumordifferentiatiegraad, lymfangio-invasie en lymfklierstatus. Eenmaal gemetastaseerd is de overleving voor de meeste patiënten slecht, met een mediane overleving van 12 maanden. Echter, patiëntselectie beïnvloedt de overleving sterk.

Bepaalde factoren blijken een voorspellende waarde te hebben wat betreft de overlevingsduur indien de ziekte gemetastaseerd is. Bekend waren de performance status, gewichtsverlies, tijdsinterval vanaf de initiële diagnose en moment van start van systemische therapie (disease to treatment interval, DTI) en verschillende laboratoriumparameters zoals BSE, aantal witte bloedcellen, LDH en hemoglobine. Als belangrijkste prognostische variabelen voor overleving na immunotherapie werden door Elson en door Palmer een performance score van 0 (=in het geheel geen klachten), een lang interval tussen diagnose en start van de immunotherapie (>24 maanden) en slechts één lokalisatie van de metastase vastgesteld. (1) (2) Ongunstig waren hersen-, lever- en botmetastasen. Fyfe beschreef in 1995 dat met name een performance score van 0 belangrijk was na therapie met hoge dosis bolus IL-2: de patiënten met een performance score van 0 hadden een twee maal hogere respons rate dan patiënten met een score van 1, namelijk 17% versus 9%.

(3) Bovendien werden 11 van de 12 complete remissies gezien in de groep patiënten met een score van 0. Uit de grote studie van de 'Groupe Francais d'Immunotherapie' bleek ook weer dat performance score en aantal metastatische localisaties belangrijke predictieve variabelen waren voor een respons na immunotherapie. (4) Zij identificeerden 5 onafhankelijke variabelen in hun multivariaat predictieve variabelen die voorspellende waarde hadden voor snelle progressieve ziekte. Deze 5 variabelen waren het aantal localisaties van de metastasen, een metastase-vrij interval van ≤ 1 jaar, de aanwezigheid van levermetastasen, de therapiegroep (IL-2, IFN of IL-2 plus IFN) en het hebben van mediastinale kliermetastasen. Op grond van deze analyse besloten zij dat patiënten met meer dan 1 lokalisatie van metastasen, levermetastasen en/of minder dan 1 jaar tussen diagnose en optreden van metastasen, niet in aanmerking dienen te komen voor standaard immunotherapie met cytokines buiten studieverband, vanwege de grote kans op snelle progressie van de ziekte (een kans van > 70% op progressie van de ziekte binnen 10 weken na het starten van de therapie).

In 2000 publiceerde Motzer de analyse van 670 patiënten met gemetastaseerde ziekte, die vanaf 1975 tot 1996 behandeld werden in Memorial Sloan Kettering te New York in verschillende klinische studies. (5) (6)

Peri-treatment variabelen die in een multivariaat analyse geassocieerd bleken te zijn met een korte overleving zijn: de Karnofsky performance score van < 80%, een Serum LDH van > 1.5 maal de bovengrens, een laag Hb, een hypercalcaemie (gecorrigeerd voor albumine) en het ontbreken van een nefrectomie.

Palmer, in een studie met 327 patiënten, alle IL-2 continue infusie, en Jones maakten een indeling in 4 respectievelijk 3 groepen patiënten behandeld met IL-2, en vergeleken de patiënten met historische controles die werden behandeld met chemotherapie en die voldeden aan vergelijkbare inclusiecriteria. (2)

(7) In deze retrospectieve analyses bleek dat patiënten met gunstige prognostische factoren een groter overlevingsvoordeel hadden dan patiënten uit de intermediaire groep. Patiënten die ongunstige prognostische factoren hadden, hadden geen enkel overlevingsvoordeel van IL-2 immunotherapie.

Fossa deed een vergelijkbare analyse van patiënten die werden behandeld met Interferon en vergeleek patiënten ook met de resultaten van chemotherapie uit de studie van Elson. (8) (1) Ook uit deze analyse bleek dat patiënten met goede prognostische factoren zoals een performance score van 0, een ziektevrije interval langer dan 24 maanden en slechts één metastatische lokalisatie het meeste overlevingsvoordeel hadden van Interferon therapie. In hun analyse hadden patiënten met interferontherapie en Interleukine-2 therapie eenzelfde overleving.

Door middel van de 5 variabelen geïdentificeerd door Motzer konden patiënten worden ingedeeld in 3 prognostische categorieën: (5)

- gunstige categorie, 25% van de patiënten behoort tot deze categorie en heeft geen enkele risico factor. De mediane overleving bedraagt 20 maanden
- intermediaire risicogroep, 53% van de patiënten, heeft 1-2 risicofactoren, en een mediane overleving van 10 maanden
- ongunstige categorie, 22%, heeft 3 of meer risicofactoren en een mediane overleving van slechts 4 maanden.

Uit deze indeling naar risicofactoren bleek dat er een zeer groot verschil bestaat in prognose en overlevingskansen tussen verschillende gemetastaseerde niercelcarcinoompatiënten. Hierdoor werd duidelijk dat de uitkomst van gerandomiseerde studies sterk beïnvloed kan worden indien er in een studie een disbalans tussen de groepen bestaat betreft deze risicoprofielen. Zodra het een grote studie betreft, wordt de kans hierop geringer. Veel studies bij het niercelcarcinoom zijn betrekkelijk klein en er werd niet gestratificeerd voor de thans bekende risicogroepen. Bij recentere studies met targeted therapie is rekening gehouden door te stratificeren naar MSKCC prognostische groepen.

In Frankrijk kwam de immunotherapie groep (Groupe Francais d'Immunotherapie) tot de conclusie dat uitsluitend patiënten die een performance status van 0, slechts 1 metastatische lokalisatie en een lang ziektevrije interval hebben, voor standaard immunotherapie (buiten studieverband) in aanmerking dienen te komen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. Cancer Res. 1988 Dec 15;48:7310-3
- 2 - Palmer PA, Vinke J, Philip T, Negrier S, Atzpodien J, Kirchner H, Oskam R, Franks CR. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. Ann.Oncol.1992 June, 3(6): 475-80
- 3 - Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J.Clin.Oncol.1995 Mar;13(3):688-96
- 4 - Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. N.Engl.J.Med. 1998 Apr 30;338(18):1272-8
- 5 - Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2530-40
- 6 - Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, Loehrer P, Wilding G, Fairclough DL, Cella D, Mazumdar M. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin.Oncol. 2000 Aug;18(16):2972-80
- 7 - Jones M, Philip T, Palmer P, Von der Maase MH, Vinke J, Elson P, Franks CR, Selby P. The impact of interleukin-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis. Cancer Biother. 1993 Winter; 8(4): 275-88
- 8 - Fossa SD, Kramar A, Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. Eur.J.Cancer 1994, 30A(9):1310-4

Niercelcarcinoom - Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van beeldvormend onderzoek bij diagnostiek naar metastasen van een niercelcarcinoom na initiële behandeling?

Aanbeveling

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

Gezien de hoge specificiteit van 18F-FDG PET en de mogelijkheid van de detectie van tumor, onafhankelijk van de aanwezigheid van littekenweefsel of anatomische veranderingen ten gevolge van voorafgaande behandelingen, kan 18F-FDG PET in individuele gevallen van aanvullende waarde zijn op (inconclusief) CT-onderzoek. Dit geldt voor zowel de detectie van het locoregionale recidief niercelcarcinoom, als voor de detectie van afstandmetastasen bij het recidief niercelcarcinoom, wanneer dit een verandering van beleid met zich meebrengt.

Overwegingen

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

Op grond van de momenteel beschikbare 18F-FDG PET literatuur aangaande therapierespons predictie en evaluatie, kan er in de nabije toekomst ook een plaats voor PET diagnostiek bij therapie evaluatie van het niercelcarcinoom ontstaan. Specifieke therapie respons studies met 18F-FDG PET ontbreken echter tot op heden voor het niercelcarcinoom.

Metastasen <1 cm kunnen gemist worden met 18F-FDG PET diagnostiek. FDG-PET geeft beperkte anatomische informatie, waardoor dit onderzoek een CT-scan niet kan vervangen in de follow-up van het niercelcarcinoom. Bij gebruik van een gecombineerde FDG-PET/CT-scan kan geprofiteerd worden van de gecombineerde hoge sensitiviteit van CT-scan en de hoge specificiteit van FDG-PET. Derhalve is PET-CT bij restadiëring van patiënten met een niercelcarcinoom een veelbelovende techniek. Naar de wijze van fuseren van deze verschillende beeldvormende technieken zal echter eveneens nog nader onderzoek moeten volgen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

Er bestaat voornamelijk onvoldoende bewijs om 18F-FDG PET een vaste plaats toe te kennen voor de detectie van een lokaal tumor recidief in de follow-up van het niercelcarcinoom. Door de hoge specificiteit kan 18F-FDG PET aanvullende waarde hebben in die gevallen waarbij conventionele diagnostiek inconclusief is.
Niveau 2 : A1 Schöder 2004 (6), A2 Kang 2004 (3), B Brouwers 2002 (5), Hoh 1998 (1), Majhail 2003 (4), Ramdave 2001 (2)

Samenvatting literatuur

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

Een lokaal recidief in het nierbed treedt bij ca. 5% van de behandelde patiënten op, maar is potentieel

curabel. Conventionele diagnostiek kan potentiële problemen hebben met differentiatie tussen littekenweefsel na eerdere operatieve ingrepen en recidief tumorweefsel. FDG-PET heeft deze beperking niet. Hoh en Ramdave toonden initieel in kleine patiëntenseries van respectievelijk 10 en 8 patiënten een superieure waarde van FDG-PET boven CT-scan in de follow-up van het niercelcarcinoom (1) (2), waarbij wel aangetekend moet worden dat dit zeer kleine patiëntengroepen betreft. FDG-PET heeft een hogere specificiteit in vergelijking met CT-scan voor de detectie van recidief carcinoom (100% versus 88%). Kang komt met zijn studie uit 2004 echter tot een lagere sensitiviteit van 18F-FDG PET voor de detectie van een lokaal recidief niercelcarcinoom in vergelijking met CT-scan (75% versus 92,6%). De specificiteit van 18F-FDG PET was wel weer hoger dan van de CT-scan (100 versus 98,1%0g). (3) Daarnaast heeft FDG-PET potentiële meerwaarde boven anatomische beeldvorming voor het detecteren van afstandsmetastasen bij patiënten met een recidief niercelcarcinoom vanwege de whole body techniek, waardoor symptoomloze metastasen kunnen worden opgespoord op die localisaties, waarvan geen standaard CT-scan verricht wordt. (4) (5) Ook kan 18F-FDG-PET van aanvullende waarde zijn wanneer een CT-scan of skeletscintigram inconclusief is. (3) (6)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, DeKernion JB, Phelps ME, Beldegrun A. Positron emission tomography in urological oncology. J Urol 1998 Feb;159(2):347-56.
- 2 - Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM.. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol 2001 Sep;166(3): 825-30.
- 3 - Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol. 2004 May;171(5):1806-9.
- 4 - Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, Kanvince MH, Rice TW, Novick AC, et al. F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2003 Nov 1;21(21):3995-4000.
- 5 - Brouwers AH, Dörr U, Lang OC, Boerman OC, Oyen WJ, Steffens MG, Oosterwijk E, Mergenthaler HG, Bihi H, Corstens FH. 131I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy versus 18F-FDG-PET imaging in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study. Nucl Med Comm 2002;23:229-236.
- 6 - Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. Sem Nuc Med 2004 Oct;34(4):274-92.

Niercelcarcinoom - PA onderzoek

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van PA onderzoek naar metastasen van niercelcarcinoom na intiële behandeling?

Aanbeveling

Voor het aantonen van metastatisch niercelcarcinoom heeft histologische diagnostiek de voorkeur. Bij aanwezigheid van goede cytopathologische expertise kan deze diagnose ook cytopathologisch gesteld worden.

Indien voor cytologisch onderzoek gekozen wordt bij de diagnostiek van metastatisch niercelcarcinoom is het belangrijk dat een afdeling pathologie beschikt over een afdoende methode om op cytologisch materiaal diverse immunologische kleuringen te verrichten; hierbij is bijvoorbeeld ingeblokt celmateriaal met daarvan gesneden coupes voor immunohistologie een beproefde en geschikte methode.

Overwegingen

In de differentiaal diagnostische overwegingen van metastatisch niercelcarcinoom versus andere laesies spelen (basale) immunologische kleuringen een belangrijke rol. Het beschikken over de histologische beelden van het primaire niercelcarcinoom is een voordeel bij het stellen van de diagnose op een eventuele metastatische laesie.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Indien klinisch gewenst is het mogelijk om histo- of cytopathologisch de diagnose niercelcarcinoom(metastase) te stellen.

Niveau 3 : C Hughes 1999 (5) , Qin 2001 (1)

Samenvatting literatuur

Er is geen specifieke literatuur over de rol van biopsie of cytologische punctie bij metastase aangetroffen. Het niercelcarcinoom komt in series van (metastatische) tumoren slechts voor als een kleine (sub)groep (1) (2): (sub)cutis – 1 op 146 (3); voor long ten aanzien van spoelcellige laesies – 1 op 61. (4) In de differentiaal diagnose is er wel sprake van het cytologisch beeld en interpretatie van heldercellige tumoren of cellen voor het thuisbrengen van de localisatie van het primaire proces. (5) (6) Hierbij wordt ook de differentiaal diagnose met sinushistiocyten bij lymfklierpunctaat en met bijniercellen gevonden. Immunologische kleuringen zijn vaak essentieel, juist ook bij cytologie. (7) (8)

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Qin DX, Cheng G, Wang WH, Li JY, Son YW, Pan Q. Nonaspiration puncture biopsy for suspected thoracic cavum tumor: experience of 2,010 clinical cases. *Am.J.Clin.Oncol.* 2001 Apr; 24(2):135-7
- 2 - Wedin R, Bauer HC, Skoog L, Soderlund V, Tani E. Cytological diagnosis of skeletal lesions. Fine-needle aspiration biopsy in 110 tumours. *J.Bone Joint Surg.Br.* 2000 Jul;82(5):673-78
- 3 - Gupta RK, Naran S. Fine needle aspiration cytology of cutaneous and subcutaneous metastatic deposits from epithelial malignancies. An analysis of 146 cases. *Acta Cytol.* 1999 Mar-Apr, 43(2): 126-30
- 4 - Hummel P, Cangiarella JF, Cohen JM Yang G, Waisman J, Chhieng DC. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary spindle cell and mesenchymal lesions: a study of 61 cases. *Cancer* 2001 Jun25; 93(3):187-98
- 5 - Hughes JH, Jensen CS, Donnelly AD, Cohen MB, Silverman JF, Geisinger KR, Raab SS. The role of fine-needle aspiration cytology in the evaluation of metastatic clear cell tumors. *Cancer* 1999 Dec; 87(6):380-9.
- 6 - Layfield LJ, Glasgow BJ. Aspiration cytology of clear-cell lesions of the parotid gland: morphologic features and differential diagnosis. *Diagn.Cytopathol.* 1993;9(6): 705-11
- 7 - Singh M, Wu E, Shroyer KR. Macrophage-rich reaction in lymph nodes as a mimic of metastatic renal cell carcinoma on fine needle aspiration. A case report. *Acta Cytol.* 2001 May-Jun;45(3): 454-8
- 8 - Yang B, Ali SZ, Rosenthal DL. CD10 facilitates the diagnosis of metastatic renal cell carcinoma from primary adrenal cortical neoplasm in adrenal fine-needle aspiration. *Diagn.Cytopathol.* 2002; 27(3):149-52

Niercelcarcinoom - Lokaal recidief/metastasen behandeling

De behandeling van een lokaal recidief en gemetastaseerd niercelcarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid: 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Niercelcarcinoom - Behandeling lokaal recidief

Uitgangsvraag

Hoe dient de behandeling van een lokaal recidief niercelcarcinoom plaats te vinden?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat wanneer het recidief klein is, een volledige resectie kan worden bereikt, geen sarcomatoid subtype bekend is en de patiënt een goede performance status heeft, een resectie van het lokaal recidief uitgevoerd kan worden.

De werkgroep is van mening dat, indien een resectie niet uitvoerbaar is i.v.m. de performance status, radiotherapie of ablatieve therapieën zoals RFA als alternatief kunnen worden overwogen.

Overwegingen

Zie tabel overwegingen (zie {bijlage 10}).

Chirurgische resectie van een lokaal recidief na nefrectomie heeft een hoge morbiditeit (veiligheid) en de ingreep vereist ervaring en kan derhalve niet overal worden uitgevoerd (professioneel perspectief). De patiënt vestigt wel hoop op volledige resectie van het recidief.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van geïsoleerde recidieven in de fossa renalis na nefrectomie laag is.
Niveau 3, Margulis 2009 (11)

Er zijn aanwijzingen dat chirurgische resectie van een lokaal recidief na nefrectomie wordt gevolgd door een hoge frequentie van verdere metastasering en kankerspecifieke mortaliteit.
Niveau 3, Margulis 2009 (11)

Er zijn aanwijzingen dat indien het recidief klein is, een volledige resectie kan worden bereikt, geen sarcomatoid subtype bekend is en de patiënt een goede performance status heeft, een resectie van het lokaal recidief de overleving gunstig kan beïnvloeden.
Niveau 3, Margulis 2009 (11)

Er zijn geen data over de rol van systemische therapie bij de behandeling van het lokaal recidief.
Niveau 4, mening werkgroepleden

Samenvatting literatuur

De incidentie van een geïsoleerd recidief in de fossa renalis is in moderne series 0.8 tot 2.7 % (1) (2) (3). In retrospectieve series van 10 tot 30 patiënten was het ziekte-vrije interval na chirurgische resectie, indien mogelijk en afhankelijk van de serie, tussen de 3 en 211 maanden met een gemiddelde ziekte-vrije overleving

van 16.6 tot 85 maanden (4) (5) (6) (3) (7) (8) (9). Chirurgische resectie van een lokaal recidief na nefrectomie is controversieel. Kanker-specifieke mortaliteit en ontwikkeling van verdere metastasering in deze series is hoog. Tussen de 62 en 83% ontwikkelen metastasen binnen een follow-up tussen 1 en 3.3 jaar. De gemiddelde tijd tot overlijden is 14.5 tot 23 maanden. De kankerspecifieke mortaliteit is tussen de 25 en 64%. In de meest recente retrospectieve analyse konden van 2945 patiënten na nefrectomie 54 patiënten met een geïsoleerd recidief worden geïdentificeerd (1.8%) (10). Mediane ziekte-vrije overleving was 11 maanden en kanker-specifieke overleving 61 maanden. Factoren geassocieerd met een verhoogd risico voor kanker-specifiek overlijden na chirurgische resectie waren:

1. positief snijrand na resectie van het lokaal recidief,
2. omvang van het recidief,
3. sarcomatoid subtype in het pathologisch rapport van het recidief,
4. verhoogde alkalische fosfatase en
5. verhoogd LDH. Patiënten met 0, 1 en >1 factoren hadden een kankerspecifieke overleving van respectievelijk 111, 40 en 8 maanden.

Er zijn geen data beschikbaar over de rol van de systemische therapie bij de behandeling van geïsoleerde recidieven in de fossa renalis.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Beisland C, Melby PC, Beisland HO. Presumed radically treated renal cell carcinoma--recurrence of the disease and prognostic factors for subsequent survival. Scand J Urol Nephrol 2004; 38:299-5.
- 2 - Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy, J Urol 2004, 172(1):58-62.
- 3 - Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. J Urol 2000, 164:322-5.
- 4 - Schrodter S, Hakenberg OW, Manseck A, Leike S, Wirth MP. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 2002 Apr;167(4):1630-3.
- 5 - Gogus C, Baltaci S, Bedük Y, et al. Isolated local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy: experience with 10 cases. Urology 2003, 61(5):926-9.
- 6 - Master VA, Gottschalk AR, Kane C, Carroll PR, Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. J Urol 2005, 174(2):473-7
- 7 - Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. BJU Int 2005;95(4):522-5.
- 8 - Esrig et al, Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. J Urol 1992, 147(6):1491-4.
- 9 - Tanguay S, Pisters LL, Lawrence DD, Dinny CP. Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. J Urol 1996, 155(1):26-9.
- 10 - Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Shen Y, Lozano M, et al. Randomized trial of adjuvant thalidomide versus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. Urology 2009 Feb;73(2):337-41.

11 - Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J. Urol. 2009 May; 181(5):2044-51. Epub 2009 Mar 14.

Cytoreductieve therapie gecombineerd met systemische therapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van cytoreductieve therapie (cytoreductieve nefrectomie, embolisatie) naast systemische immuuntherapie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Overweeg een cytoreductieve nefrectomie bij patiënten met een aanhoudende periode van een complete of bijna complete response van de metastasen om een ziektevrije situatie (no evidence of disease NED) te bereiken.

Aanbeveling-2

Overweeg een cytoreductieve nefrectomie na immuuntherapie bij patiënten bij wie de primaire tumor groeit ondanks controle van de afstandsmetastasen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is één observationele vergelijkende studie van lage kwaliteit gevonden die rapporteert over de uitkomstmaat overall survival. Er zijn geen studies gevonden die rapporteren over de uitkomstmaten progressie-vrije overleving, kwaliteit van leven en complicaties.

De patiënten die cytoreductieve therapie hebben gekregen naast immuuntherapie lijken een betere prognose te hebben dan patiënten die enkel immuuntherapie hebben gehad. Echter is de bewijskracht zeer laag, met name omdat er een groot risico is dat de groepen aan het begin van het onderzoek al een verschillende prognose hadden, hetgeen ertoe heeft bijgedragen dat voor deze behandeling (al dan niet cytoreductieve therapie) werd gekozen. Het is dus onzeker of het toepassen van cytoreductieve therapie bij alle patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom van toegevoegde waarde zal zijn.

In twee gerandomiseerde fase 3 studies wordt de waarde van nefrectomie na immuuntherapie combinaties onderzocht (PROBE (Bell, 2022), NORDICSUN, (Lisager, 2014)), maar het zal nog jaren duren voordat de studies compleet en de data beschikbaar zijn. Er zijn verschillende niet vergelijkende retrospectieve studies waaruit geconcludeerd kan worden dat het bij bepaalde subgroepen te overwegen valt om een cytoreductieve nefrectomie uit te voeren na immuuntherapie (Fransen van de Putte, 2022; Meerveld-Eggink, 2022; Pignot, 2022; Singla, 2020). Lange-termijn data uit immuuntherapie combinatie studies laten zien dat patiënten met IMDC intermediate/poor risk – de klassieke risicogroep van patiënten met primair gemetastaseerd niercelcarcinoom – een mediane overleving hebben van 4 jaar. Na 5 jaar leeft nog 43% van de patiënten die behandeld zijn met ipilimumab en nivolumab, meer dan 10% bereikt een complete response en na 5 jaar is 31% zonder progressie (Bedke, 2021). Dit betekent dat twee groepen patiënten baat kunnen hebben bij een cytoreductieve nefrectomie na immuuntherapie:

1. Patiënten met een complete of bijna complete response van de afstandsmetastasen die na een

aanvullende cytoreductieve nefrectomie ziektevrij (no evidence of disease, (NED)) zijn en daardoor mogelijk met therapie kunnen stoppen.

2. Patiënten met een partiële response of stabiele ziekte van de metastasen (e.g. controle van de afstandsmetastasing) bij wie de primaire tumor ondanks immuuntherapie toeneemt in omvang.

Tegenwoordig kunnen 4 redenen worden geïdentificeerd ter ondersteuning van het bovengenoemde beleid:

1. Een *pathologische* complete response in de primaire tumor na immuuntherapie is beschreven maar zeldzaam. Een cytoreductieve nefrectomie bij patiënten met complete response van de afstandsmetastasen kan daarom bijdragen tot een daadwerkelijke ziektevrije situatie.
2. Dit wordt verder ondersteund door translationeel onderzoek in de TRACERx studie (Turajlic, 2018; Turajlic_1, 2018) waarin wordt aangetoond dat bij longitudinaal onderzoek patiënten in de primaire tumor ondanks eerdere respons van de metastasen een nieuwe progressieve kloon kunnen ontwikkelen. Een cytoreductieve nefrectomie kan deze ontwikkeling onderbreken of voorkomen bij patiënten met een complete of bijna complete respons van de afstandsmetastasen.
3. Ziektevrije patiënten kunnen mogelijk met maintenance therapie (nivolumab of TKI) stoppen en bijwerkingen voorkomen en kosten besparen.
4. Histopathologische analyse van de primaire tumor is tegenwoordig de enige mogelijkheid om bij patiënten met een complete response van de afstandsmetastasing een complete pathologische response te bevestigen.

Het tijdstip van cytoreductieve nefrectomie is onvoldoende onderzocht, maar totdat bewijs uit gerandomiseerde studies beschikbaar komt, strekt het tot aanbeveling om duurzame respons aan te tonen. In de meeste immuuntherapie studies was de mediane tijd tot best respons 4.5 maanden (Bedke, 2018). Twee aansluitende interval beoordelingen met beeldvorming om aanhoudende response te documenteren worden als redelijk beschouwd alvorens tot cytoreductieve nefrectomie te besluiten. Daarbij wordt verondersteld dat de omvang van de primaire tumor niet toeneemt. Dit betekent in de praktijk dat bij patiënten na bereiken van een complete of bijna complete response van de afstandsmetastasen na 10-12 maanden na start immuuntherapie een cytoreductieve nefrectomie kan worden overwogen. Dit komt overeen in retrospectieve studies met de gerapporteerde mediane tijd tot cytoreductieve nefrectomie na immuuntherapie met nivolumab en ipilimumab (13,8 maanden, Meerveld-Eggink, 2022).

In retrospectieve series werd moeizame dissectie (verklevingen, inflammatie) beschreven tijdens de cytoreductieve nefrectomie na immuuntherapie en een hoge kans op postoperatieve complicaties (Graafland, 2022; Pignot, 2019). De mate van bewijs is laag omdat de studies niet vergelijkend zijn en de tumoren een a priori grote kans op complicatie hebben door hun omvang en slechte performance status van de meeste patiënten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De waarden en voorkeuren van patiënten zijn onvoldoende onderzocht en beschreven maar het is aannemelijk dat patiënten de kans op een ziektevrije situatie als positief beschouwen. Voor patiënten met bijwerkingen van de maintenance immuuntherapie of TKI kan een onderbreking van de therapie in een ziektevrije periode een groot voordeel betekenen.

Het is van belang patiënten goed over het beoogde doel en de mate van bewijs van de cytoreductieve nefrectomie na immuuntherapie te informeren om tot een weloverwogen keuze te komen. Zo moet worden besproken dat bewijs uit gerandomiseerde studies ontbreekt of de operatie tot verlenging van overleving kan leiden. Het primaire doel is een ziektevrije situatie te bereiken bij patiënten met een complete of bijna complete response van de afstandsmetastasen. De lengte van deze ziektevrije periode is onbekend maar kan in individuele gevallen van lange duur zijn en mogelijk zelfs gelijk staan aan genezing. Dit biedt de mogelijkheid onderhoudstherapie langdurig te stoppen, maar het is onvoldoende onderzocht of stoppen van de behandeling in deze situaties ook veilig is.

De situatie is anders voor patiënten bij wie de primaire tumor groeit ondanks controle van de afstandsmetastasen door immuuntherapie. Hier is het beoogde doel om lokale problemen door de tumorgroei te voorkomen. Een lokale therapie (cytoreductieve therapie) heeft dan de voorkeur boven verandering naar tweede of een volgende lijn systeemtherapie.

Kosten (middelenbeslag)

Onderhoudstherapie met nivolumab of TKI is duur en een ziektevrije en therapie-vrije periode kan een individueel en maatschappelijk gunstig financieel gevolg hebben. Er is geen budget-impact analyse uitgevoerd of het uitvoeren van een cytoreductieve nefrectomie en/of embolisatie meer kosteneffectief is. Het therapie-vrije interval met deze aanpak is nu ongeveer 2.5 jaar (Fransen van de Putten, 2022).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De meeste regionale ziekenhuizen zijn bekwaam in het uitvoeren van een cytoreductieve nefrectomie. De indicaties voor cytoreductieve nefrectomie zijn minder geworden in vergelijking met voorafgaande jaren wat betekent dat er voldoende capaciteit zou moeten zijn voor de zeer beperkte getallen. Retrospectieve series laten zien dat tussen de 18-20% van patiënten met een primair gemetastaseerd niercelcarcinoom behandeld met immuuntherapie in aanmerking komt voor een cytoreductieve nefrectomie gebaseerd op bovengenoemde indicaties (Meerveld Eggink, 2022; Fransen van de Putten, 2023).

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten met een complete of bijna complete response van de metastasen kunnen baat hebben bij een aanvullende cytoreductieve nefrectomie om ziektevrije situatie (no evidence of disease (NED)) te bereiken en mogelijk met therapie te kunnen stoppen. Ondersteunende argumenten zijn:

1. Een pathologische complete response in de primaire tumor na immuuntherapie is beschreven maar zeldzaam. Een cytoreductieve nefrectomie bij patiënten met complete respons van de afstandsmetastasen kan daarom bijdragen tot een daadwerkelijke ziektevrije situatie.
2. Dit wordt verder ondersteund door translationeel onderzoek in de TRACERx studie (Turajlic, 2018) waarin kon worden aangetoond dat bij longitudinaal onderzoek patiënten in de primaire tumor ondanks eerdere respons van de metastasen een nieuwe progressieve kloon kunnen ontwikkelen. Een cytoreductieve nefrectomie kan deze ontwikkeling onderbreken of voorkomen bij patiënten met een complete of bijna complete respons van de afstandsmetastasen.

3. Ziektevrije patiënten kunnen mogelijk met maintenance therapie (nivolumab of TKI) stoppen wat bijwerkingen voorkomt en kosten bespaart.
4. Histopathologische analyse van de primaire tumor is tegenwoordig de enige mogelijkheid om bij patiënten met een complete response van de afstandsmetastasering een complete pathologische response te bevestigen.
5. Data van gerandomiseerde studies zullen pas over een aantal jaren beschikbaar zijn. In de tussentijd is er behoefte aan een praktijkgerichte aanbeveling.

De mate van bewijs is echter laag en moet met de patiënt worden besproken (zwakke aanbeveling).

Het tijdstip van cytoreductieve nefrectomie bij patiënten met een complete of bijna complete respons van de afstandsmetastasen is onvoldoende onderzocht maar tot verder bewijs uit gerandomiseerde studies beschikbaar komt strekt het tot aanbeveling om duurzame respons aan te tonen. In de meeste immuuntherapie studies was de mediane tijd tot best response 4.5 maanden (Choueiri, 2024; Motzer, 2023; Motzer, 2024). Twee aansluitende interval beoordelingen met beeldvorming ter documentatie van aanhoudende respons zijn nodig alvorens tot cytoreductieve nefrectomie te besluiten, verondersteld dat de omvang van de primaire tumor niet toeneemt. Dit betekent in de praktijk dat bij patiënten na bereiken van een complete of bijna complete response van de afstandsmetastasen na 10-12 maanden na start van immuuntherapie een cytoreductieve nefrectomie kan worden overwogen. Dit komt ook overeen met de gerapporteerde mediane tijd tot cytoreductieve nefrectomie in retrospectieve studies na immuuntherapie met nivolumab en ipilimumab (13.8 maanden, Meerveld-Eggink ref).

Aanbeveling-subgroep patiënten met response van metastasen en groei primaire tumor

Rationale van aanbeveling-2: weging van de argumenten voor en tegen de interventie voor patiënten met response van metastasen en groei primaire tumor

Patiënten met controle van afstandsmetastasen kunnen nadelen ondervinden door groei van de lokale tumor. Hierdoor kan een lokaal bedreigende situatie ontstaan ondanks een algemene ziekte controle of stabilisatie. Deze situatie is echter zeldzaam maar beschreven bij patiënten met immuuntherapie (Fransen van de Putte, 2023). De lokale behandeling (cytoreductieve nefrectomie) kan progressie onderbreken en de noodzaak tot verandering van systeemtherapie afwenden.

Onderbouwing

Achtergrond

In het tijdperk van TKIs (tyrosinekinaseremmers) is sunitinib behandeling niet-inferieur gebleken aan sunitinib+nefrectomie in intermediate/poor risk M+RCC (CARMENA, Méjean, 2018). Uitgestelde nefrectomie na sunitinib leidt niet tot betere PFS maar kan patiënten identificeren die resistent zijn voor systemische behandeling (SURTIME, Bex, 2019). In het huidige tijdperk van IO (immunotherapie) of combinatie therapie IO/TKI is de toegevoegde waarde van cytoreductieve tumornefrectomie onbekend en bestaat praktijkvariatie door verschillen in interpretatie van toepasbaarheid van voorgaande studieresultaten in de huidige tijd van combinatiebehandeling.

Conclusies / Summary of Findings

No GRADE	The effect of cytoreductive nephrectomy combined with immunotherapy compared to immunotherapy only on progression-free survival rate in mRCC patients is unknown. The included literature did not report progression-free survival rate.
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of cytoreductive nephrectomy combined with immunotherapy compared to immunotherapy only on overall survival in mRCC patients. <i>Source: Singla, 2021</i>
No GRADE	The effect of cytoreductive nephrectomy combined with immunotherapy compared to immunotherapy only on quality of life in mRCC patients is unknown. The included literature did not report on quality of life.
No GRADE	The effect of cytoreductive nephrectomy combined with immunotherapy compared to immunotherapy only on complications in mRCC patients is unknown. The included literature did not report on complications.

Samenvatting literatuur

Description of studies

The American cohort study by Singla (2020) used the National Cancer Database with the objective to report survival outcomes in mRCC patients treated with CN combined with immunotherapy approaches versus immunotherapy alone. Renal cancer cases reported between 2015 and 2016 were eligible for inclusion and follow-up ranged from two to thirty-four months. To be included in the analysis, patients had to be metastatic at the time of diagnosis and receiving immunotherapy. Patients receiving any non-immuno systemic therapies and patients with a Charlson-Deyo comorbidity score >2 were excluded.

In total, the cohort consisted of 391 patients of which 221 patients were treated with CN + immunotherapy and 170 patients were treated with immunotherapy alone. Patients who received CN + immunotherapy were younger than those who received immunotherapy only, with a median (IQR) age of 57 years (51 to 64) and 64 years (57 to 72) respectively. At baseline, other demographic variables and Charlson-Deyo comorbidity score were similar between groups. Patients who underwent CN had a larger primary tumor size than those who did not (median (IQR) of 9.7 cm (7.4 to 12.0) compared to 8.0 cm (5.8 to 11.0) respectively). Overall survival (OS) was compared between the two groups, and uni- and multivariable analysis were used to identify predictors for worse OS (among patients diagnosed in 2015 only, n=185).

Results

1. Progression-free survival rate

The included literature did not report on this outcome measure.

2. Overall survival rate

The study by Singla (2021) determined overall survival in a subgroup of 185 out of the full sample consisting of 391 patients. This subgroup was diagnosed in 2015. The number of patients treated with CN + IO compared to IO only in this subgroup was not reported. Median OS was not reached in the CN + IO group, compared to 11.6 months (95% CI, 8.5 to 14.7) in the IO only group. Patients treated with CN + IO had better

OS than those who received IO alone (unadjusted HR 0.23 (95% CI 0.15 to 0.37)) ($p < 0.001$). Multivariable analysis, adjusted for age, locally advanced cT stage, cN1 stage and the presence of bone, liver or brain metastases showed a HR of 0.22 (95% CI 0.11 to 0.42) ($p = < 0.001$).

3. Quality of life

The included literature did not report on this outcome measure.

4. Complications

The included literature did not report on this outcome measure.

Level of evidence of the literature

Observational studies for therapeutic research questions start at low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival rate** was downgraded by two levels, one level because of study limitations (risk of bias) and one level because of the relatively small number of included patients (imprecision) to very low GRADE.

Due to lack of evidence, no grading was possible for the outcome measures **progression-free survival rate**, **quality of life** and **complications**.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the place of cytoreductive therapy in addition to systemic immunotherapy in patients with metastasized renal cell carcinoma?

P (Patients):	Patients with metastasized renal cell carcinoma
I (Intervention):	Cytoreductive nephrectomy or embolization and immuno combination therapy
C (Control):	Immuno combination therapy
O (Outcome measure)	1) Progression-free survival rate, 2) overall survival rate, 3) quality of life and 4) complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered progression-free survival rate and overall survival rate as a critical outcome measures for decision making; and quality of life and complications as important outcome measures for decision making.

The working group defined complications as follows: Clavien-Dindo classification, Common Toxicity Criteria.

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference for PFS, treatment-free survival, for continuous outcomes: 0.5 SD.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms

from 2017 until March 31st 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 281 hits. Studies that met the following criteria were eligible for selection: studies reporting original data, systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and observational comparative studies reporting on cytoreductive nephrectomy (CN) or embolization in patients with metastasized renal cell carcinoma (mRCC). Twenty-nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 28 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One observational study (Singla, 2020) was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2025

Beoordeeld op geldigheid : 13-05-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol.* 2021;80(4):393-397.
- 2 - Bell H, Cotta BH, Salami SS, Kim H, Vaishampayan U. "PROBE"ing the Role of Cytoreductive Nephrectomy in Advanced Renal Cancer. *Kidney Cancer J.* 2022;6(1):3-9. doi:10.3233/kca-210010
- 3 - Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):271]. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):164-170.
- 4 - Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Symeonides S, Hajek J, Ferguson T, Chang YH, Lee JL, Haas N, Sawrycki P. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-564: adjuvant pembrolizumab versus placebo for renal cell carcinoma. *The Oncologist.* 2024 Feb 1;29(2):142-50.
- 5 - Fransen van de Putte EE, van den Brink L, Mansour MA, et al. Indications and Outcomes for Deferred Cytoreductive Nephrectomy Following Immune Checkpoint Inhibitor Combination Therapy: Can Systemic Therapy be Withdrawn in Patients with No Evidence of Disease?. *Eur Urol Open Sci.* 2023;55:15-22. Published 2023 Aug 4.
- 6 - Graafland NM, Szabados B, Tanabalan C, et al. Surgical Safety of Deferred Cytoreductive Nephrectomy Following Pretreatment with Immune Checkpoint Inhibitor-based Dual Combination Therapy. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(3):373-374.
- 7 - Iisager L, Ahrenfeldt J, Donskov F, et al. Multicenter randomized trial of deferred cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving checkpoint inhibitors: the NORDIC-SUN-Trial. *BMC Cancer.* 2024;24(1):260. Published 2024 Feb 24. doi:10.1186/s12885-024-11987-3
- 8 - Meerveld-Eggink A, Graafland N, Wilgenhof S, et al. Primary Renal Tumour Response in Patients Treated with Nivolumab and Ipilimumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Real-world Data Assessment. *Eur Urol Open Sci.* 2022;35:54-58. Published 2022 Jan 3. doi:10.1016/j.euros.2021.11.003
- 9 - Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(5):417-427.
- 10 - Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, Buti S, Barthélémy P, Goh JC, Ye D, Lingua A. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-

blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):821-32.

11 - Motzer, Robert J., et al. "Adjuvant Nivolumab for Localized Renal Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence After Nephrectomy: Part B of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III CheckMate 914 Trial." *Journal of Clinical Oncology* (2024): JCO-24.

12 - Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Walz J, et al. Nephrectomy After Complete Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A New Surgical Challenge?. *Eur Urol*. 2020;77(6):761-763.

13 - Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Albigès L, et al. Oncological Outcomes of Delayed Nephrectomy After Optimal Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(5):577-584

14 - Singla, N., Hutchinson, R. C., Ghandour et al. & Woldu, S. L. (2020, June). Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: an analysis of the National Cancer Database. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 38, No. 6, pp. 604-e9). Elsevier.

15 - Turajlic S, Xu H, Litchfield K, et al. Deterministic Evolutionary Trajectories Influence Primary Tumor Growth: TRACERx Renal. *Cell*. 2018;173(3):595-610.e11. doi:10.1016/j.cell.2018.03.043

16 - Turajlic_1 S, Xu H, Litchfield K, et al. Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*. 2018;173(3):581-594.e12. doi:10.1016/j.cell.2018.03.057

Niercelcarcinoom - Tumornefrectomie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een tumornefrectomie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom behandeld met immuuntherapie dient een tumornefrectomie te worden uitgevoerd indien de performance status van de patiënt dit toelaat.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aannemelijk dat bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een goede performance status een tumornefrectomie in combinatie met IFN- α tot een verbetering van de overleving leidt.

Niveau 2 : A2 Flanigan 2001 (10), B Mickisch 2001 (2)

Er is vooralsnog geen bewijs dat tumornefrectomie van meerwaarde is bij toepassing van tyrosine-kinase remmers of monoklonale antilichamen tegen VEGF pathway dan wel andere vormen van targeted therapie. Wel hebben de meeste patiënten die geparticipeerd hebben in de fase III studies waarin de effectiviteit van angiogenese remmers en mTOR remmers werd aangetoond een nefrectomie ondergaan.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Er zijn twee prospectief gerandomiseerde studies verricht die de rol van tumornefrectomie bij de met immuuntherapie behandelde patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom hebben onderzocht. (1) (2) Zowel de SWOG 8949 als de EORTC-GU 30947 hadden hetzelfde studie opzet en dezelfde vraagstelling, maar werden onafhankelijk van elkaar uitgevoerd. De Amerikaanse studie randomiseerde 246 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een resectabel niercelcarcinoom in 2 armen bestaande uit radicale tumornefrectomie gevolgd door IFN- α (arm 1) versus IFN- α alleen (arm 2). Ondanks het feit dat er vergelijkbare responspercentages werden gevonden was de overall overleving 3 maanden langer bij patiënten die een gecombineerde behandeling ondergingen (gemiddelde overleving 11 versus 8 maanden). Deze verbetering werd consistent gezien over alle stratificerende factoren, inclusief meetbare ziekte, performance status en plaats van metastasen. De Europese studie gaf ook een verbetering te zien in het tijdstip tot progressie en overleving die significant in het voordeel was van de combinatiearm. De verbetering in overleving was zelfs van 7 maanden mediane overleving tot 17 maanden in de combinatie arm. Het is vooralsnog onbekend of tumornefrectomie van meerwaarde is bij toepassing van tyrosine-kinase remmers of monoklonale antilichamen tegen VEGF dan wel andere vormen van targeted therapie. Resultaten van een gerandomiseerde fase III studie van sunitinib versus IFN- α hebben inmiddels tot registratie van

sunitinib als eerste-lijns behandeling voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom geleid (3) (zie paragraaf 'systemische therapie'). Negentig procent van deze patiënten hadden een tumornefrectomie ondergaan. Er wordt niet gerapporteerd of een deel van de patiënten zich presenteerde met synchrone metastasen (primaire tumor in situ en tegelijkertijd metastasen) en of een deel van de patiënten wellicht een nefrectomie onderging direct voorafgaand aan inclusie in de studie. Resultaten van retrospectieve prospectieve fase II studies bij patiënten met primair gemetastaseerd niercelcarcinoom en de primaire tumor in situ, tonen aan dat de primaire tumor na een behandeling met sunitinib (4) of bevacizumab (5) gemiddeld met 14% afneemt en dat tumornefrectomie na een behandeling met tyrosine-kinase remmers of anti-VEGF therapie veilig is.

Het gebruik van tyrosine-kinase remmers voorafgaand aan een chirurgische ingreep, zoals een cytoreductieve nefrectomie of metastasectomie leidt niet tot meer complicaties (6) (7) (8). Voor sunitinib zijn zelfs patiënten tot 24 uur voor chirurgie behandeld (6) (9). Wel is er een associatie met verhoogde wondgenezingsstoornis en bevacizumab (8).

Om de rol en het tijdstip van tumornefrectomie in combinatie met sunitinib te onderzoeken zijn twee gerandomiseerde fase III studies begonnen. De CARMENA studie randomiseert 576 patiënten tussen nefrectomie gevolgd door sunitinib versus sunitinib alleen in een non-inferiority design met overleving als eindpunt. De EORTC 30073 randomiseert 485 patiënten tussen onmiddellijke versus uitgestelde nefrectomie bij patiënten die met sunitinib behandeld gaan worden.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid: 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J. Urol* 2004 Mar; 171(3):1071-6
- 2 - Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):966-70
- 3 - Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.[see comment]. *JAMA*. 2006;295(21):2516-24.
- 4 - van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, Boven E. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr 15;14(8):2431-6.
- 5 - Jonasch E, Wood CG, Matin SF et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4076-81. Epub 2009 Jul 27.
- 6 - Bex A, van der Veldt AA, Blank C, van den Eertwegh AJ, Boven E, Horenblas S, Haanen. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *J. World J Urol* 2009 Aug;27(4):533-9. Epub 2009 Jan 15.
- 7 - Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E, Wood CG. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):94-8. Epub 2008 May 15.
- 8 - Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, Novick AC, Gill IS, Klein EA, Zhou M, Campbell SC. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):881-6. Epub 2009 Jul 17.

- 9 - Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Shen Y, Lozano M, et al. Randomized trial of adjuvant thalidomide versus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. Urology 2009 Feb;73(2):337-41.
- 10 - Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1655-9

Oligometastasering

Uitgangsvraag

Wat is de rol van lokale behandeling (chirurgische metastasectomie, SBRT, ablatieve technieken) bij patiënten met a) synchrone oligometastasen / b) metachrone oligometastasen?

Aanbeveling

Bespreek de voor- en nadelen (uitstel systemische behandeling, mogelijke overlevingswinst versus invasieve behandeling oligometastasen) met de patiënt van de lokale behandeling van oligometastasen.

Overweeg focale therapieën wanneer die een bijdrage kunnen leveren aan een curatieve behandeling en/of verlichting van klachten. Hierbij dient de conditie en comorbiditeit van patient, localisatie van metastasen, aantal metastasen en lokale beschikbaarheid en expertise meegenomen te worden in de keuze voor behandeling en soort therapie.

Aanbeveling-subgroep metachrone oligometastasen

Overweeg metastasectomie bij patiënten met metachrone oligometastasen op basis van mogelijke overlevingswinst, klachtenverlichting en eventueel uitstel van systemische therapie. Bespreek hierbij met de patiënt de voor- en nadelen van een invasieve behandeling in vergelijking met een afwachtend beleid.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuurstudie verricht naar welke behandeling (metastasectomie, SBRT/SABR, ablatieve therapie) het beste kan worden toegepast bij patiënten met synchrone oligometastasen / metachrone oligometastasen.

1. Metastasectomie

Er werd één systematische review (Hsieh, 2021) gevonden met daarin acht relevante observationele studies over het effect van metastasectomie (Alt, 2011; Ishihara, 2020; Kwak, 2007; Li, 2018; Russo, 2007; Sun, 2018; You, 2016; Yu, 2015). Daarnaast werden er nog zeven andere observationele studies over metastasectomie gevonden (Dragomir, 2020; Fares, 2019; Kim, 2019; Shin, 2021; Suzuki, 2021; Thomas, 2016; Tornberg, 2018). De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat 'overall survival' werd beoordeeld als zeer laag vanwege methodologische beperkingen door de retrospectieve studie opzet en heterogeniteit tussen de studies. Voor de cruciale uitkomstmaat 'ziektevrije overleving' werd geen bewijs gevonden. Dit leidt tot een zeer lage overall bewijskracht. Ook voor de belangrijke uitkomstmaten 'kwaliteit van leven', 'complicaties' en 'uitstel van systeemtherapie' werd geen bewijs gevonden of was de bewijskracht zeer laag door methodologische beperkingen en het lage aantal deelnemers. Dit betekent dat andere studies kunnen leiden tot nieuwe inzichten.

2. SBRT/SABR

Eén observationele studie over het effect van radiotherapie werd gevonden (Liu, 2021). De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat 'overall survival' werd beoordeeld als zeer laag vanwege methodologische

beperkingen door de retrospectieve studie opzet. Voor de cruciale uitkomstmaat 'ziektevrije overleving' en de belangrijke uitkomstmaten 'kwaliteit van leven', 'complicaties' en 'uitstel van systeemtherapie' werd geen bewijs gevonden. Dit leidt tot een zeer lage overall bewijskracht. Dit betekent dat andere studies kunnen leiden tot nieuwe inzichten.

Er kunnen op basis van alleen de literatuur geen sterke aanbevelingen geformuleerd worden over welke behandeling (metastasectomie, SABR, ablatie) het beste kan worden toegepast bij patiënten met synchrone oligometastasen / metachrone oligometastasen.

In de dagelijkse praktijk wordt SABR bij patiënten met oligometastasen met enige regelmaat toegepast. Dit kan een reden zijn om systemische therapie uit te stellen. In twee prospectieve studies waarbij patiënten werden behandeld met SABR in plaats van systemische therapie, resulteerde dit in een 1-jaars systemische therapievrije overleving van 82-91% (C. Tang, et al, Lancet Oncol, 2021 R. Hannan et al, European Urology Oncology 2022).

Veiligheid van de behandeling werd bevestigd in de specifieke populatie van patiënten met oligometastasen in een recente meta-analyse met goede resultaten voor wat betreft lokale controle van behandeling middels SABR (E.J. Lehrer, JAMA Oncol, 7 (2021). De SABR-ORCA meta-analyse rapporteerde over 28 studies en 623 patiënten met 2733 extracraniële metastasen van RCC behandeld met SABR, waarbij de lokale controle en OS na 1 jaar 89.1% en 86.8%, respectievelijk is. Behandeling—gerelateerde bijwerkingen waren minimaal met slechts 0.7% graad 3-4 bijwerkingen (N.G. Zaorsky, et al, Eur Urol Oncol, 2 (2019)). De grote beperking van deze meta-analyse is dat het een heterogene populatie betreft met oligometastatische, oligoprogresieve en polymetastatische patiënten die behandeld worden met SABR alleen, of gecombineerd met systemische therapie.

Ook lokale behandeling middels percutane ablatie is een regelmatig toegepaste methode. Verschillende (retrospectieve) studies hebben aangetoond dat de behandeling veilig en effectief is. Technisch succes van de behandeling ligt bijvoorbeeld rond de 95-98% (Aurilio, 2023; Welch, 2014) en de beschreven complicatiekansen tussen 2 en 20% (afhankelijk van de locatie van de lesie en gebruikte techniek, welch, aurilio), waarbij veruit het grootste deel zelf-limiterende bloedingen betreft. Ook de beschreven lokale recurrence rate is laag (7-7,9%, welch, aurilio) en de gemiddelde overall survival lijkt vergelijkbaar met lokale behandeling middels resectie of radiotherapie. Echter, ook hier gaat het om retrospectieve series met inherente (selectie) bias. Resultaten dienen dus met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Het is derhalve belangrijk dat toekomstig onderzoek zich richt op de lange termijn uitkomsten van deze behandelmodaliteiten, passende klinische parameters en biomarkers voor een betere patiënten selectie.

Daarnaast is het belangrijk om de behandeling van oligometastasen middels metastatectomie, percutane ablatie en SABR ook uit te zetten tegen active surveillance (AS). In een recent gerapporteerde prospectieve observationele studie worden patiënten met een oligo-gemetastaseerd RCC die geen behandeling krijgen vergeleken met patiënten die direct starten met systemische behandeling. Resultaten laten zien dat in deze beschreven, geselecteerde groep, AS een veilig en gepast alternatief is voor het direct starten met systemische behandeling; een deel van deze patiënten kreeg echter tijdens de AS ook metastase gerichte lokale behandeling. (Harrison, 2021).

Een prospectieve fase III studie is essentieel om de rol en waarde van lokale behandeling middels percutane ablatie, SBRT/SABR en metastastactomie in de setting van oligo-gemetastaseerde patiënten te onderzoeken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De werkgroep heeft op grond van beschikbare literatuur geen verschil kunnen vinden tussen de behandeling middels metastatectomie, percutane ablatie of SABR voor oligo-gemetastaseerde ziekte voor wat betreft overleving. Verdere prospectief gerandomiseerde studies zijn nodig om het toegevoegde effect van lokale therapie (ablatie, metastatectomie en SABR) te vergelijken met active surveillance of systemische therapie en om te identificeren welke patiënten hier het meeste voordeel van hebben. Hierbij is het ook belangrijk om patiënt gerapporteerde uitkomsten mee te nemen.

Als er sprake is van beperkte metastasen (1-5) dient men lokale behandeling te overwegen versus start met systemische behandeling of active surveillance. In de setting van één metastase bij patiënten in een goede conditie, waarbij nog geen weefsel bevestiging is voor wat betreft gemetastaseerde ziekte, heeft het vaak de voorkeur om een radicale metastatectomie of ablatie (met biopsie) te verrichten als de locatie dit toelaat. Bij patiënten in een goede conditie met 2-5 metastasen kan SABR overwogen worden als niet invasieve behandeling in 1-5 sessies. In deze patientengroep is een percutane ablatie ook vaak een optie, afhankelijk van de locatie van de lesie(s). Meestal worden per sessie maximaal 3 lesies behandeld. Hierbij is het belangrijk mee te nemen dat bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling beperkt zijn met een grote kans op lokale controle van de ziekte.

Als men behandeld wordt middels systemische therapie en er is sprake van oligoprogressieve ziekte, dat wil zeggen een metastase groeit of gaat weer groeien, kan lokale behandeling overwogen worden met als doel uitstel van switch naar een tweede lijn systemische behandeling. Vaak wordt hierbij percutane ablatie of SABR overwogen. Het voordeel van SABR is het niet-invasieve aspect.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten effecten van metastatectomie, SABR en percutane ablaties zijn onvoldoende onderzocht. Ten opzichte van start met systemische behandeling is de verwachting dat lokale behandeling middels metastatectomie, SABR en percutane ablatie goedkoper is.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn in Nederland enkele ziekenhuizen waar ervaring is met het uitvoeren van zowel metastatectomie, percutane ablatie en SABR. Ziekenhuizen die niet over deze ervaring of mogelijkheden beschikken dienen patiënten met oligo-gemetastaseerde ziekte te bespreken in een MDO met een centrum dat deze behandelingen aanbiedt, zodat voor alle patiënten een weloverwogen advies wordt geformuleerd waarbij langdurige (lokale) ziekte controle waarbij curatie de intentie kan zijn, of uitstel van systemische behandeling of uitstel van switch naar een tweede lijn systemische behandeling het uitgangspunt is en patiënten de kans krijgen om in expertise centra behandeld te worden. Door patiënten te bespreken vindt er verspreiding van kennis plaats en wordt er meer naar eenduidig beleid gestreefd.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het effect van zowel metastasectomie als percutane ablatie en stereotactische radiotherapie op overleving is in vergelijking met geen/incomplete verwijdering van oligometastasen erg onzeker. Het level of evidence is namelijk zeer laag. Voor ablatie zijn er geen vergelijkende studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden. Over het effect op ziektevrrije overleving, complicaties en uitstel van systemische therapie is geen uitspraak te doen door gebrek aan gegevens. De rol die systemische therapie of immunotherapie hierbij speelt is tevens erg onzeker, hetgeen de plaatsbepaling en sequentie hiervan bemoeilijkt.

De keuze tussen metastasectomie, (percutane) ablatieve technieken zoals RFA, MWA, cryoablatie en SABR voor de behandeling van oligometastasen dient te worden gemaakt op basis van tumor karakteristieken (zoals aantal metastasen en locatie van de metastasen), patiëntenkarakteristieken (zoals conditie van de patiënt, comorbiditeit), het moment van ontstaan van de metastasen en de voorkeur van de patiënt, waarbij afwachten of starten met systemische behandeling meegenomen moet worden.

Aanbeveling-subgroep metachrone oligometastasen

In subgroep analyse lijkt er mogelijk een voordeel in overleving voor metastasectomie in patiënten met metachrone oligometastasen, echter is het level of evidence erg laag en daarmee het effect onzeker.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor patiënten met oligometastasen (≤ 5 in ≤ 2 organen) kan zowel in de synchrone als in de metachrone setting, definitieve metastase-gerichte lokale therapie aangeboden worden zoals een metastasectomie, ablatieve therapie zoals RFA, cryo- of microwave ablatie (MWA) als ook hooggedoseerde radiotherapie (stereotactische ablatieve radiotherapie, SABR). Het is onduidelijk wat de optimale timing is van inzet van een van deze lokaal ablatieve behandelingen. Ook is niet duidelijk welke therapie het beste ingezet kan worden, die mogelijk afhankelijk is van de locatie van de metastasen. Het doel van definitieve metastase-gerichte lokale therapie kan zijn: langdurige (lokale) ziekte controle waarbij curatie de intentie kan zijn, of uitstel van systemische behandeling of uitstel van switch naar een tweede lijn systemische behandeling, echter het effect hiervan op overleving is nog niet duidelijk.

We houden hierbij aan dat synchrone oligometastasen zijn ontstaan binnen 6 maanden na diagnose van de primaire tumor en metachrone oligometastasen 6 maanden na diagnose van de primaire tumor zijn ontstaan, zonder het geven van systemische behandeling in die periode. Van oligoprogressieve ziekte is sprake als er groei of opnieuw groei is van een metastase onder systemische behandeling.

Conclusies / Summary of Findings

1. Metastasectomy

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of metastasectomy on overall survival when compared with no or incomplete removal in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases.</p> <p><i>Sources: Kwak, 2007; Russo, 2007</i></p>
---------------------------	---

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of metastasectomy on disease-free survival, quality of life, complications, and postponement of systemic therapy when compared with no or incomplete removal in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases.
-----------------	---

Synchronous metastases

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of metastasectomy on overall survival when compared with no or incomplete removal in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases. <i>Sources: Shin, 2020; Thomas, 2016</i>
-----------------------	---

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of metastasectomy on disease-free survival, quality of life, complications, and postponement of systemic therapy when compared with no or incomplete removal in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases.
-----------------	---

Metachronous metastases

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of metastasectomy on overall survival when compared with no or incomplete removal in patients with renal cell carcinoma and metachronous metastases. <i>Sources: Shin, 2020; Thomas, 2016</i>
-----------------------	---

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of metastasectomy on disease-free survival, quality of life, complications, and postponement of systemic therapy when compared with no or incomplete removal in patients with renal cell carcinoma and metachronous metastases.
-----------------	---

Subgroup: additional use of targeted therapy/immunotherapy

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of metastasectomy (with targeted therapy/immunotherapy) on overall survival when compared with no or incomplete removal (and targeted therapy/immunotherapy) in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases. <i>Sources: Dragomir, 2020; Ishihara, 2020; Kim, 2019; Li, 2018; Sun, 2018; Suzuki, 2022; You, 2016; Yu, 2015</i>
-----------------------	---

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of metastasectomy (with targeted therapy/immunotherapy) on complications when compared with no or incomplete removal (and targeted therapy/immunotherapy) in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases. <i>Source: Suzuki, 2022</i>
-----------------------	--

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of metastasectomy (with targeted therapy/immunotherapy) on postponement of systemic therapy when compared with no or incomplete removal (and targeted therapy/immunotherapy) in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases.</p> <p><i>Source: Dragomir, 2020; Tornberg, 2018</i></p>
No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of metastasectomy (with targeted therapy/immunotherapy) on disease-free survival and quality of life when compared with no or incomplete removal (and targeted therapy/ immunotherapy) in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases.</p>

2. (stereotactic) radiotherapy

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of stereotactic radiation therapy (with tyrosine kinase inhibitors) on overall survival when compared with no or incomplete removal (and tyrosine kinase inhibitors) in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases.</p> <p><i>Source: Liu, 2021</i></p>
No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of stereotactic radiation therapy (with tyrosine kinase inhibitors) on disease-free survival, quality of life, complications, and postponement of systemic therapy when compared with no or incomplete removal (and tyrosine kinase inhibitors) on patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases and metachronous metastases.</p>

Samenvatting literatuur

1. Metastasectomy

Description of studies

Kwak (2007) performed a retrospective study to determine the efficacy of metastasectomy after nephrectomy in patient with metastatic renal cell carcinoma who had not received systemic therapy. Patients who had not undergone radical nephrectomy or metastasectomy was incomplete were excluded. In total, 21 patients received metastasectomy and 41 patients did not receive metastasectomy. Groups were not comparable. Patients in the non-metastasectomy group had a higher ECOG performance status, had more poor prognostic factors, and had more multiple metastases. The outcome of interest was overall survival.

Russo (2007) performed a retrospective study to examine the effect of cytoreductive nephrectomy alone or in conjunction with nephrectomy and complete metastasectomy. It was not reported whether these patients received prior immunotherapy or whether they were naive to systemic treatment. Patients who underwent a nephrectomy in the face of metastatic disease and patients who underwent a complete metastasectomy prior to, during, or subsequent to the nephrectomy were included. In total, 61 patients had removal of the kidney and all metastatic sites (nephrectomy/complete metastasectomy), and 30 patients had cytoreductive nephrectomy alone without resection of all metastatic sites. It is unclear if groups were comparable, since patient characteristics were not reported separately for both groups. The outcome of interest was overall survival.

Results

1. Disease-free survival

Not reported.

2. Overall survival

Kwak (2007) reported that patients who received metastasectomy had a median overall survival of 36.5 months (range: 4.0 to 182.7 months) as compared to 8.4 months (range: 0.9 to 63.7 months) for patients who did not undergo metastasectomy ($p < 0.001$).

Russo (2007) reported that patients who underwent complete metastasectomy had a median overall survival of 30 months as compared to 12 months for patients who had incomplete or no metastasectomy.

3. Quality of life

Not reported.

4. Complications

Not reported.

5. Postponement of systemic therapy

Not reported.

Level of evidence of the literature

According to GRADE, the level of evidence of observational studies starts at low.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded to very low because of limitations regarding the study design (-1, risk of bias; groups most likely not comparable) and the optimal information size was not achieved (-1, imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measures **disease-free survival, quality of life, complications** and **postponement of systemic therapy** could not be assessed with GRADE since it was not reported in the included studies.

Subgroup: synchronous and metachronous metastatic renal cell carcinoma

Results reported separately for these subgroups

Patient population might have additional use of targeted therapy/immunotherapy

Description of studies

Shin (2020) performed a retrospective study to analyze and identify prognostic factors for survival of metastatic renal cell carcinoma to the pancreas (PM-RCC) with a focus on the role of surgical resection on the prognosis. Patients who had PM-RCC at first mRCC diagnosis or at the initiation of first-line systemic therapy were included and patients with RCC involvement in the pancreas by disease progression following the first-line therapy and beyond were excluded. In this study, patients from both before and after introduction of the tyrosine kinase inhibitors were included. In total, 104 patients had synchronous PM-RCC of which 24 patients

received no surgery, 14 patients received only nephrectomy and 66 patients received both nephrectomy and metastasectomy. Groups were not comparable. Patients who received metastasectomy were younger and had less diabetes mellitus, while patients who received no surgery had a higher T stage. Besides, 196 patients had metachronous PM-RCC of which 64 patients had no metastasectomy and 132 patients had a metastasectomy. Groups were not comparable. Patients who received metastasectomy were younger and had less diabetes mellitus but a higher nuclear grade. The outcome of interest was overall survival.

Thomas (2016) performed a retrospective study to determine whether metastasectomy has any survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation (sRCC) treated with radical nephrectomy. Patients with RCC and sarcomatoid features with nephrectomy were included. Exclusion criteria were patients diagnosed with sRCC subsequent to nephrectomy (i.e., at time of metastasectomy), with no metastatic disease, with sarcomatoid percentage of 100%, in unreported clinical trials, with history of other metastatic malignancy, or with incomplete follow-up information. It was not reported whether these patients received immunotherapy prior or whether they were naive to systemic treatment. In total, of patients with synchronous metastasis at diagnosis, 30 patients underwent metastasectomy and 26 patients had no metastasectomy. Groups were not comparable. Patients who received metastasectomy had a lower percentage of sarcomatoid component in sRCC. For patients with asynchronous metastasis at diagnosis, 10 patients underwent metastasectomy and 14 patients had no metastasectomy. Groups were not comparable. Patients in the no-metastasectomy group had a higher BMI and all received systemic therapy at any time. The outcome of interest was overall survival.

Results

Synchronous metastases

1. Disease-free survival

Not reported.

2. Overall survival

Shin (2020) reported that the median overall survival for synchronous PM-RCC was 23.7 months (range: 12.2 to 59.3 months) for patients who received metastasectomy and nephrectomy, 18.1 months (range: 9.3 to 69.5 months) for patients who received only nephrectomy, and 16.8 months (range: 8.8 to 25.1 months) for patients who received no surgery ($p=0.121$).

Thomas (2016) reported the overall survival for synchronous sRCC was 8.4 months for patients who received metastasectomy and 8.0 months for patients who had no metastasectomy ($p=0.35$)

3. Quality of life

Not reported.

4. Complications

Not reported.

5. Postponement of systemic therapy

Not reported.

Metachronous metastases

1. Disease-free survival

Not reported.

2. Overall survival

Shin (2020) reported that the median overall survival for metachronous PM-RCC was 53.7 months (range: 25.3 to 83.4 months) for patients who received metastasectomy as compared to 45.1 months (range: 20.4 to 67.8 months) for patients who received no metastasectomy ($p=0.012$).

Thomas (2016) reported that the overall survival for asynchronous sRCC was 36.2 months for patients who received metastasectomy as compared to 13.7 months for patients who had no metastasectomy ($p=0.29$).

3. Quality of life

Not reported.

4. Complications

Not reported.

5. Postponement of systemic therapy

Not reported.

Level of evidence of the literature

According to GRADE, the level of evidence of observational studies start at low.

Synchronous oligometastases

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded to very low because of limitations regarding the study design (-1, risk of bias) and the optimal information size was not achieved (-1, imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measures **disease-free survival, quality of life, complications** and **postponement of systemic therapy** could not be assessed with GRADE since it was not reported in the included studies.

Metachronous metastases

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded to very low because of limitations regarding the study design (-1, risk of bias) and the optimal information size was not achieved (-1, imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measures **disease-free survival, quality of life, complications** and **postponement of systemic therapy** could not be assessed with GRADE since it was not reported in the included studies.

Subgroup: additional use of targeted therapy/immunotherapy

Patient population consists of both synchronous and metachronous renal cell carcinoma metastases (data not reported for these subgroups separately)

Dragomir (2020) performed a retrospective study to assess the impact of complete metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Patients diagnosed with mRCC with prior nephrectomy were included, while patients receiving a first incomplete metastasectomy were excluded. 12% of the patients had first-line targeted treatment prior to matching date. No subanalysis was performed for this group. In total, 229 patients underwent complete metastasectomy (28.8% with synchronous metastases) and were matched with 803 patients not treated with metastasectomy (30.4% with synchronous metastases). Besides, these patients were matched on specific variables such as the usage of first-line targeted treatment. Groups were comparable at baseline after matching. The outcome of interest was overall survival and time to first-line targeted treatment.

Fares (2019) performed a propensity score-matched analysis to determine overall survival benefit of complete metastasectomy (CM) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Patients with clear cell histology and absence of sarcomatoid or rhabdoid features who underwent previous nephrectomy. Besides, patients who underwent CM and patients treated without metastasectomy and with targeted therapy alone who fit inclusion criteria were included. No subgroup analysis was performed for the targeted therapy group. In total, 37 patients underwent CM (37% with synchronous metastases) and 37 patients had no metastasectomy (19% with synchronous metastases). Groups were not comparable. All patients who did not undergo metastasectomy had systemic therapy at first line as compared to 25 of the 37 patients (68%) who underwent CM. The outcome of interest was overall survival.

Ishihara (2020) performed a retrospective study to determine survival following metastasectomy for renal cell carcinoma (RCC) in the postcytokine therapy era. Patients diagnosed with metastatic RCC (mRCC) were included. Exclusion criteria were those who were registered on clinical trials, those who had undergone maintenance dialysis, those who had a kidney transplant, those who were administered first-line ipilimumab and nivolumab as systematic therapy and those with missing eligible data. In total, 45 patients underwent complete metastasectomy (cMS; 17.8% with synchronous metastases), 53 patients underwent incomplete metastasectomy (icMS; 50.9% with synchronous metastases), and 216 patients had no metastasectomy (nonMS; 58.3% with synchronous metastases). Groups were not comparable. These three groups were different in age (nonMS group was older), the frequency of sarcomatoid differentiation (nonMS group had higher frequency), IMDC risk (nonMS group had more often a poor risk), frequency of prior nephrectomy (nonMS group had less often prior nephrectomy), metastasis status (nonMS group more synchronous metastases), frequency of systemic therapy (cMS group lower frequency) and follow-up (nonMS group had a lower follow-up period). The outcome of interest was overall survival.

Kim (2019) performed a retrospective study to determine the effects of metastasectomy to those of non-metastasectomy regarding overall survival and progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Exclusion criteria were a non-complete history of survival outcomes in the National Cancer Registry Database, non-complete surgical records concerning metastasectomy or nephrectomy, or age <19 years. In total, 83 patients underwent metastasectomy (44.6% with synchronous metastases) and 190 patients had no metastasectomy (65.3% with synchronous metastases). The choice of targeted agents was at the discretion of

the treating urologist (JC) according to each patient's pathology and coverage by the Health Insurance. It was not reported how many patients received targeted therapy, which targeted therapy and whether this was prior or after the metastasectomy. Groups were not comparable. Patients in the metastasectomy group were younger, had a lower clinical T stage, had a higher rate of favorable- and intermediate-risk groups, and had less synchronous metastases. In addition, patients in the metastasectomy group had a higher rate of bone, brain, and pancreas metastases and a lower rate of liver metastases and received more often cytoreductive nephrectomy and radiation therapy than patients in the non-metastasectomy group. The outcome of interest was overall survival.

Li (2018) performed a retrospective chart-review analysis to assess the clinical impact of local interventions after receiving targeted therapies. Consecutive metastatic renal cell carcinoma patients who had received at least one line of targeted treatment were included. Exclusion criteria were incomplete data or loss of follow-up. In total, 26 patients received complete resection, 23 patients underwent incomplete resection, and 75 patients did not receive metastasectomy. Seventy-five patients (60.5%) received targeted therapies only, twenty-six patients received complete resection, while the final 23 received incomplete local interventions for their metastatic lesions. Groups were not comparable. Patients who only received targeted therapy had a higher percentage of poor MSKCC risk, had more often more than one metastatic site, and had a shorter targeted treatment duration and median follow-up. The outcome of interest was overall survival.

Sun (2018) performed a retrospective study to determine the use of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) at diagnosis in the targeted therapy era. All patients >18 years old with a primary diagnosis of mRCC who underwent a cytoreductive nephrectomy were included. Some of the included patients received targeted therapy. It was not reported how many patients received targeted therapy, which targeted therapy and whether this was prior or after the metastasectomy. Post-propensity matched survival analyses were performed. In total, 1695 patients who underwent metastasectomy were matched to 1695 patients who did not receive metastasectomy. Groups were comparable. The outcome of interest was overall survival.

Suzuki (2022) performed a retrospective study to determine the therapeutic efficacy of surgical metastasectomy in patients with solitary metastasis of renal cell carcinoma (RCC). Patients with a history of nephrectomy for primary site of RCC who had been treated for solitary metastasis of RCC were included. Some of the included patients received targeted therapy. It was not reported how many patients received targeted therapy, which targeted therapy and whether this was prior or after the metastasectomy. In total, 29 patients underwent surgical metastasectomy and 44 patients did not undergo metastasectomy. Groups were not comparable. The duration from primary nephrectomy to occurrence of metastasis was shorter for patients who did not undergo metastasectomy. Besides, 11 of the 18 patients who underwent metastasectomy had systemic therapy prior to the metastasectomy, while it is unclear whether patients who did not undergo metastasectomy received any systemic therapy. The outcome of interest was overall survival.

Tornberg (2018) performed a retrospective study to determine the outcome of metastasectomy in mRCC in the era of targeted therapies as a primary endpoint. Patients with sporadic mRCC treated by surgery for adrenal or lymph node metastases and whose primary tumor was inevitably treated by surgery were included. In addition, patients treated by either radical or cytoreductive intention in the initial operation, nephrectomy

or nephrectomy combined with simultaneous metastasectomy for RCC were included. Exclusion criteria were patients who received palliative treatment alone for metastases and patients with coincidentally encountered lymph node involvement or minimal findings in the adrenal gland. In total, 46 patients underwent complete metastasectomy and 51 patients underwent non-complete metastasectomy. Besides, systemic treatment was administered in both groups. A medical oncologist was consulted regarding the suitability of targeted therapies when a relapse without any reasonable prospect of surgical treatment was observed. 55 patients underwent first line therapy, and 43 underwent second line therapy. It was not reported whether this targeted therapy was prior or after the metastasectomy. It is unclear if groups were comparable, since no patient characteristics were reported for both groups separately. The outcome of interest was postponement of systemic therapy.

You (2016) performed a retrospective study to assess the value of metastasectomy in patients treated with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Patients with mRCC without prior systemic therapy were included, while patients who underwent consolidation metastasectomy after targeted therapy were excluded. It was not reported whether these patients received targeted therapy prior or whether they were naive to systemic treatment. In total, 33 patient underwent complete metastasectomy (cMS; 15.2% with synchronous metastases), 29 patients received incomplete metastasectomy (icMS; 51.7% with synchronous metastases) and 263 patients did not receive metastasectomy (nonMS; 60.8% with synchronous metastases). Groups were comparable, except for age (nonMS patients were older), history of nephrectomy (cMS patients all received nephrectomy), type of metastasis (nonMS patients had more synchronous metastases), IMDC risk groups (cMS patients had more favorable risk), histology (nonMS patients had more non-clear cell histology), and bone metastases (cMS patients had less bone metastases). The outcome of interest was overall survival.

Yu (2015) performed a retrospective study to determine the efficacy of surgery in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Patients diagnosed with metastatic renal cell carcinoma who had oligometastasis and a Karnofsky Performance Scale not less than 80 were included. Exclusion criteria were no previous nephrectomy, incomplete data concerning survival time, pathology, metastatic sites, and detailed record of surgery. In total, 31 patients received complete metastasectomy, 11 patients received incomplete metastasectomy and 54 patients did not receive metastasectomy. It was not reported whether these patients received targeted therapy prior or whether they were naive to systemic treatment. Groups were comparable except that patients who received metastasectomy had more often only one metastatic organ. The outcome of interest was overall survival.

Results

1. Disease-free survival

Not reported.

2. Overall survival

Ten studies reported overall survival (table 1). When survival was expressed in years, this was converted into months.

Table 1. Overview of studies reporting overall survival (in months)

Study	Metastasectomy	No or incomplete resection	P-value and HR (if reported)
Dragomir, 2020	81 months (IQR: 58 to NR) (n=229)	61 months (IQR: 26 to NR) (n=803)	-
Fares, 2019	98.3 months (n=37)	40.5 months (n=37)	HR=0.24, 95%CI 0.11 to 0.53 p< 0.0001
Ishihara, 2020	NR (121.9 to NR) (n=45)	No: 28.1 months (22.6 to 41.5) (n=216) Incomplete: 81.5 months (44.6 to NR) (n=53)	P<0.0001
Kim, 2019	32.0 months (n=83)	12.8 months (n=190)	P<0.001
Li, 2018	60.6 months (n=26)	No: 42 months Incomplete: 28.8 months (n=75)	p=0.024
Sun, 2018	24.1 months (n=1695)	18.9 months (n=1695)	p<0.001
Suzuki, 2022	NR (n=29)	62.9 months (n=44)	P=0.002
You, 2016	92.5 months (n=33)	No: 23.5 months (n=263) Incomplete: 29.6 months (n=29)	P<0.001
Yu, 2015	52 months (95% CI: 26.8 to 77.2) (n=31)	No: 22 months (95% CI: 17.6–26.4) (n=54) Incomplete: 16 months (95% CI: 9.5 to 22.5) (n=11)	P=0.001

Abbreviations: HR=hazard ratio; IQR=Interquartile range; NR=not reached

1. Quality of life

Not reported.

2. Complications

Suzuki (2022) reported perioperative complications. No serious perioperative complications were demonstrated for patients who underwent surgical metastasectomy.

3. Postponement of systemic therapy

Dragomir (2020) reported that patients without prior exposure to systemic therapy had a median time to first-line targeted treatment during follow-up of 49 months (IQR: 14 to NR) and 38 months (IQR: 11 to 66) for patients receiving complete metastasectomy and patients not treated with metastasectomy, respectively

($p=0.0057$).

Tornberg (2018) reported time from diagnosis to oncological treatment. For patients with non-complete metastasectomy the median interval was 19 months (IQR: 1-71 months), while this was not achieved for patients with complete metastasectomy.

Level of evidence of the literature

According to GRADE, the level of evidence of observational studies start at low.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded to very low because of limitations regarding the study design (-1, risk of bias) and the indirectness (-1, variation in patient population between studies, thus pooling of data not possible).

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded to very low because of limitations regarding the study design (-1, risk of bias) and the indirectness (-1, variation in patient population between studies, thus pooling of data not possible).

The level of evidence regarding the outcome measure **postponement of systemic therapy** was downgraded to very low because of limitations regarding the study design (-1, risk of bias) and the optimal information size was not achieved (-1, imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measures **disease-free survival** and **quality of life** could not be assessed with GRADE since it was not reported in the included studies.

2. (stereotactic) radiotherapy

Subgroup: additional use of targeted therapy/immunotherapy

Patient population consists of both synchronous and metachronous renal cell carcinoma metastases (data not reported for these subgroups separately)

Description of studies

Liu (2021) performed a retrospective study to determine the survival outcomes of patients receiving stereotactic body radiation therapy (SBRT) plus tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus TKIs alone. Patients aged ≥ 18 years who received TKI treatment for metastatic renal cell carcinoma were included. Exclusion criteria were patients treated with conventionally fractionated radiotherapy or received immunotherapy as first-line treatment. In total, 85 patients received SBRT and TKI (48.2% with synchronous metastasis) and 105 patients received TKI alone (53.3% with synchronous metastasis). Groups were comparable except that patients who received SBRT and TKI were older and more likely to have bone metastases. The outcome of interest was overall survival.

Results

1. Disease-free survival

Not reported.

2. Overall survival

Liu (2021) reported that patients who received stereotactic radiotherapy and tyrosine kinase inhibitors had a median overall survival of 63.2 months as compared to 29.8 months for patients who received tyrosine kinase inhibitors alone ($p < 0.001$).

3. Quality of life

Not reported.

4. Complications

Not reported.

5. Postponement of systemic therapy

Not reported.

Level of evidence of the literature

According to GRADE, the level of evidence of observational studies start at low.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded to very low because of limitations regarding the study design (-1, risk of bias) and the optimal information size was not achieved (-1, imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measures **disease-free survival, quality of life, complications** and **postponement of systemic therapy** could not be assessed with GRADE since it was not reported in the included studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P (Patients):	Patients with renal cell carcinoma and a) synchronous- / b) metachronous oligometastatic disease
I (Intervention):	Ablation, (stereotactic) radiotherapy, metastasectomy
C (Control):	No or incomplete removal/treatment
O: (Outcome measure):	Disease-free survival, overall survival, quality of life, complications, postponement of systemic therapy

Relevant outcome measures

The guideline development group considered disease-free survival and overall survival as critical outcome measures for decision making; and quality of life, complications, and postponement of systemic therapy as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a relative risk (RR) or hazard ratio (HR) < 0.80 or > 1.25 as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous or survival variables, and > 0.5 SD for continuous variables.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until April 12th 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1094 hits. Studies that met the following criteria were eligible for selection: studies reporting original data, systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and observational comparative studies reporting on ablation, (stereotactic) radiotherapy or metastasectomy with no or incomplete removal in patients with renal cell carcinoma and synchronous oligometastases or metachronous metastases. Twenty-eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nineteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and nine studies (1 systematic review containing 8 observational studies and 8 other observational studies) were included.

Results

Nine studies were included in the analysis of the literature. One systematic review was included (Hsieh, 2021). Since the systematic review was of poor quality, the eight suitable studies were individually included in the literature analysis (Alt, 2011; Ishihara, 2020; Kwak, 2007; Li, 2018; Russo, 2007; Sun, 2018; You, 2016; Yu, 2015). All these studies examined the effect of metastasectomy. Besides, eight observational studies were included (Dragomir, 2020; Fares, 2019; Kim, 2019; Liu, 2021; Shin, 2021; Suzuki, 2021; Thomas, 2016; Tornberg, 2018). Seven of these studies examined the effect of metastasectomy and one study was about (stereotactic) radiotherapy. No studies about ablation were included.

A subgroup analysis was performed on studies that reported data about synchronous and metachronous metastases separately. In addition, in some studies, patients received additional treatment with targeted therapy or immunotherapy, which were also analyzed as a subgroup. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

The module is structured as follows:

1. Metastasectomy

- No subgroup
- Subgroup about synchronous and metachronous metastases
- Subgroup about additional use of targeted therapy or immunotherapy

2. (stereotactic) radiotherapy

- Subgroup about additional use of target therapy or immunotherapy

Verantwoording

Publicatiedatum : 14-04-2026

Beoordeeld op geldigheid : 14-04-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de

Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2873-82. doi: 10.1002/cncr.25836. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21692048.
- 2 - Dragomir A, Nazha S, Wood LA, Rendon RA, Finelli A, Hansen A, So AI, Kollmannsberger C, Basappa NS, Pouliot F, Soulières D, Heng DYC, Kapoor A, Tanguay S. Outcomes of complete metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma patients: The Canadian Kidney Cancer information system experience. *Urol Oncol*. 2020 Oct;38(10):799.e1-799.e10. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.07.021. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32778475.
- 3 - Fares AF, Araujo DV, Calsavara V, Saito AO, Formiga MN, Dettino AA, Zequi S, da Costa WH, Cunha IW. Complete metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. *Ecancermedicalscience*. 2019 Oct 14;13:967. doi: 10.3332/ecancer.2019.967. PMID: 31921338; PMCID: PMC6834380.
- 4 - Harrison MR, Costello BA, Bhavsar NA, Vaishampayan U, Pal SK, Zakharia Y, Jim HS, Fishman MN, Molina AM, Kyriakopoulos CE, Tsao CK. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer*. 2021 Jul 1;127(13):2204-12.
- 5 - Hsieh PY, Hung SC, Li JR, Wang SS, Yang CK, Chen CS, Lu K, Cheng CL, Chiu KY. The effect of metastasectomy on overall survival in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2021 Jul;39(7):422-430. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.02.026. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33934963.
- 6 - Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Fukuda H, Tachibana H, Yoshida K, Iizuka J, Kobayashi H, Ishida H, Tanabe K. Prognostic impact of metastasectomy in renal cell carcinoma in the postcytokine therapy era. *Urol Oncol*. 2021 Jan;39(1):77.e17-77.e25. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.08.011. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32863124.
- 7 - Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int*. 2007;79(2):145-51. doi: 10.1159/000106329. PMID: 17851285.
- 8 - Kim SH, Park WS, Park B, Pak S, Chung J. A Retrospective Analysis of the Impact of Metastasectomy on Prognostic Survival According to Metastatic Organs in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2019 May 22;9:413. doi: 10.3389/fonc.2019.00413. PMID: 31179242; PMCID: PMC6538800.
- 9 - Li JR, Ou YC, Yang CK, Wang SS, Chen CS, Ho HC, Cheng CL, Yang CR, Chen CC, Wang SC, Lin CY, Hung SC, Hsu CY, Chiu KY. The Impact of Local Intervention Combined with Targeted Therapy on Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018 Sep;38(9):5339-5345. doi: 10.21873/anticancer.12861. PMID: 30194186.
- 10 - Liu Y, Zhang Z, Han H, Guo S, Liu Z, Liu M, Zhou F, Dong P, He L. Survival After Combining Stereotactic Body Radiation Therapy and Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 Feb 22;11:607595. doi: 10.3389/fonc.2021.607595. PMID: 33692951; PMCID: PMC7937906.
- 11 - Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *ScientificWorldJournal*. 2007 Feb 19;7:768-78. doi: 10.1100/tsw.2007.145. PMID: 17619759; PMCID: PMC5901325.
- 12 - Shin TJ, Song C, Jeong CW, Kwak C, Seo S, Kang M, Chung J, Hong SH, Hwang EC, Park JY, Lee H. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: Clinical features and treatment outcome. *J Surg Oncol*. 2021 Jan;123(1):204-213. doi: 10.1002/jso.26251. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33047324.
- 13 - Sun M, Meyer CP, Karam JA, de Velasco G, Chang SL, Pal SK, Trinh QD, Choueiri TK. Predictors, utilization patterns, and overall survival of patients undergoing metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Sep;44(9):1439-1445. doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.026. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29935840.
- 14 - Suzuki K, Hara T, Terakawa T, Furukawa J, Harada K, Hinata N, Nakano Y, Fujisawa M. The Efficacy of Surgical Metastasectomy for Solitary Metastasis of Renal Cell Carcinoma. *Urol Int*. 2022;106(4):397-403. doi: 10.1159/000516679. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34134119.
- 15 - Thomas AZ, Adibi M, Slack RS, Borregales LD, Merrill MM, Tamboli P, Sircar K, Jonasch E, Tannir NM, Matin SF, Wood CG, Karam JA. The Role of Metastasectomy in Patients with Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Dedifferentiation: A Matched Controlled Analysis. *J Urol*. 2016 Sep;196(3):678-84. doi: 10.1016/j.juro.2016.03.144. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27036304; PMCID: PMC5014677.

- 16 - Tornberg SV, Visapää H, Kilpeläinen TP, Taari K, Järvinen R, Erkkilä K, Nisen H, Järvinen P. Surgery for metastases of renal cell carcinoma: outcome of treatments and preliminary assessment of Leuven-Udine prognostic groups in the targeted therapy era. *Scand J Urol*. 2018 Oct-Dec;52(5-6):419-426. doi: 10.1080/21681805.2018.1553893. Epub 2019 Jan 20. PMID: 30663485.
- 17 - You D, Lee C, Jeong IG, Song C, Lee JL, Hong B, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Impact of metastasectomy on prognosis in patients treated with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Nov;142(11):2331-8. doi: 10.1007/s00432-016-2217-1. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27553579.
- 18 - Yu X, Wang B, Li X, Lin G, Zhang C, Yang Y, Fang D, Song Y, He Z, Zhou L. The Significance of Metastasectomy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:176373. doi: 10.1155/2015/176373. Epub 2015 Oct 11. PMID: 26568955; PMCID: PMC4619757.

Niercelcarcinoom - Palliatieve radiotherapie bij hersenmetastasen

Uitgangsvraag

Welke behandeling voor patiënten met hersen- of wervelmetastasen van niercelkanker geeft de grootste kans op een goede pijnreductie en/of een hoge progression free en/of overall survival bij patiënten met niercelkanker met hersenmetastasen?

Aanbeveling

Schedel-hersenbestraling / Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

Bij patiënten met niercelcarcinoom en multipele (>4) hersenmetastasen en redelijk tot goede Karnofsky performance status wordt bestraling van de totale hersenen (whole brain radiotherapy) geadviseerd.

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Bij patiënten met een gunstig risicoprofiel (≤ 3 metastasen, $KS > 70\%$, maximale diameter 3-3,5 cm, geen progressieve extracraniele tumoractiviteit) wordt geadviseerd radiochirurgie/stereotactische radiotherapie te geven, eventueel aangevuld met WBRT. De voor- en nadelen van WBRT dienen individueel met de patiënt te worden besproken.

Momenteel wordt een nieuwe evidence-based richtlijn voor hersenmetastasen ontwikkeld, die te zijner tijd op www.oncoline.nl zal verschijnen.

Overwegingen

Zie tabellen 8 en 9 overwegingen (zie {bijlage 10})

Schedel-hersenbestraling / Whole Brain Radiotherapy

Gehele schedelbestraling is veilig (veiligheid); geeft palliatie van de neurologische klachten (patiëntenperspectief). Het moet echter in een radiotherapeutisch centrum worden uitgevoerd (organisatie) en er kunnen bijwerkingen optreden, bijvoorbeeld alopecia (veiligheid).

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

De waarde van WBRT na radiochirurgie/stereotactische radiotherapie dient individueel met de patiënt besproken te worden. Het voordeel van een WBRT na resectie of na radiochirurgie/stereotactische radiotherapie is hogere effectiviteit cq tumorcontrole (patiëntenperspectief), weinig toxiciteit (veiligheid) en er zijn slechts een beperkt aantal fracties nodig (kosten-effectiviteit). Het nadeel van een WBRT is een periode van totale alopecia (veiligheid). Verder moeten er wel stereotactische faciliteiten en ervaring aanwezig zijn (organisatie en professioneel perspectief).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Schedel-hersenebestraling / Whole Brain Radiotherapy

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met >4 hersenmetastasen en een Karnofsky performance status van tenminste

60% tot 70% gehele schedelbestraling tot minder klachten leidt.

Niveau 3: A2 Gaspar 2000 (1), C Cannady 2004 (2), Lagerwaard 1999 (37)

De mediane overleving van onbehandelde patiënten is 1 maand, met corticosteroiden 2 maanden en na behandeling

met WBRT 3-6 maanden. Chirurgische extirpatie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT verlengt de

mediane overleving tot 6-12 maanden van geselecteerde patiënten.

Richtlijn hersenmetastasen 2004: Niveau 2 Schellinger 1999 (38), Noordijk 1994 (14)

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Er zijn aanwijzingen dat bij geselecteerde patiënten (≤ 3 metastasen, KS >70%, maximale hersenmetastase diameter

3-3,5 cm, geen progressieve extracraniële tumoractiviteit) radiochirurgie/stereotactische radiotherapie gegeven kan worden.

Niveau 3: Jensen 2008 (16), Noel 2004 (17), Muacevic 2004 (3)

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een solitaire hersenmetastase (bevestigd d.m.v. MRI), geen metastasen elders, een goede algehele conditie en een lang ziektevrij interval, afhankelijk van de locatie een operatie

gevolgd door radiotherapie overwogen kan worden.

Niveau 4: mening werkgroepleden

Samenvatting literatuur

Zoals ook voor de palliatieve behandeling van long- en botmetastasen zijn ook voor hersenmetastasen (en andere neurologische lokalisaties) weinig publicaties welke zich specifiek richten op de patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Deze literatuurbespreking betreft dus vaak niet specifiek hersenmetastasen bij niercelcarcinoom maar hersenmetastasen bij verschillende typen tumoren. Voor de behandeling van hersenmetastasen wordt verder verwezen naar de landelijke richtlijn hersenmetastasen in het algemeen. (zie richtlijn hersenmetastasen).

Bepalend voor een weloverwogen therapiekeuze bij alle vormen van cerebraal gemetastaseerde maligniteiten zijn: de klinisch-neurologische conditie van de patiënt (Karnofsky Score, WHO Performance Scale), de afwezigheid versus aanwezigheid van extracraniële (primaire dan wel metastatische) tumoractiviteit, het al dan niet progressief karakter van eventuele extracraniële tumoractiviteit met de daaraan gekoppelde geschatte prognose en een adequaat radiologisch onderzoek van de hersenen. Deze prognostische factoren worden

ook wel samengevat in de zgn. Recursive Partition analysis (RPA) prognostische groepen. (1)

RPA klasse 1:

- Karnofsky >70%, leeftijd <65 jaar,
- Geen extracraniële metastasen, primaire tumor onder controle
- Mediane overleving: 7,1 maanden

RPA klasse 3:

- Alle patiënten met Karnofsky <70%
- Mediane overleving: 2,3 maanden

RPA klasse 2:

- Alle andere patiënten met Karnofsky >70%
- Mediane overleving: 4,2 maanden

In de niercel carcinoom specifieke publicaties (2) (3) (4) presenteren 70-80% van de patiënten zich in de RPA klasse 2. Vier tot 14% presenteert zich in de gunstige RPA klasse 1 en 16 tot 18% in klasse 3. In de publicatie van Speduto (5) blijken vooral de Karnofsky score en het aantal hersenmetastasen van grote prognostische waarde. Bij de meest gunstige kenmerken (KS 90-100% en 1 hersenmetastase) blijkt de mediane overleving 14.8 maanden. Bij de meest ongunstige verhouding (KS <70% en >3 metastasen) 3.3 maanden. Deze prognostische scores bepalen in hoge mate de intensiteit van de behandeling.

De standaard behandelopties voor deze patiënten zijn schedel-hersenbestraling (Whole Brain Radiotherapy WBRT), radiochirurgie/stereotactische radiotherapie en resectie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT.

Schedel-hersenbestraling / Whole Brain Radiotherapy

Whole Brain Radiotherapy (WBRT) is de standaard therapie van keuze bij de meeste patiënten met multiple (>4) hersenmetastasen. Het doel van WBRT is optimale palliatie. (6) (7) (8) (9) Gezien het gegeven, dat de performance status de belangrijkste prognostische factor is bij patiënten met hersenmetastasen (zie [richtlijn Hersenmetastasen](#)), is bij een irreversibele slechte algemene of neurologische conditie (ondanks behandeling met adequate dosering dexamethason) radiotherapie op de schedelinhoud niet geïndiceerd. De WBRT wordt meestal uitgevoerd met de lineaire versneller. Het te bestralen volume bestaat uit de gehele schedelinhoud inclusief de basale meningen. De belangrijkste bijwerking van WBRT is totale alopecia. Patiënten met een korte levensverwachting zijn gebaat bij een korte serie bestralingen, bijvoorbeeld 5 x 4 Gy. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit of toxiciteit aangetoond tussen dit fractioneringschema en een langer schema van 10 x 3 Gy in 2 weken (2) (10). Vastgestelde verschillen lijken vooral veroorzaakt te worden door een selectie van (slechte prognostische) factoren.

De prognose van de meeste patiënten met hersenmetastasen blijft beperkt met een 2-jaarsoverleving van 8%. (1) (11) (12) De mediane overleving van onbehandelde patiënten is 1 maand, dit stijgt naar 2 maanden

met dexamethason en 3-6 maanden met WBRT (zie richtlijn hersenmetastasen). (13) (8) (12) Bij geselecteerde patiënten verlegt chirurgische extirpatie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT, de mediane overleving tot 6-12 maanden. (14) Het effect van radiochirurgie/stereotactische radiotherapie zijn hiermee vergelijkbaar. (15)

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Bij deze vorm van poliklinische bestraling wordt op de hersenmetastase een hoge bestralingsdosis (18-25 Gy) met grote precisie toegediend in een eenmalige fractie. Radiochirurgie kan worden uitgevoerd met een Leksell Gamma Knife® of met een speciaal daartoe aangepaste lineaire versneller (stereotactische radiotherapie) (16) (17). Er lijkt geen verschil in effect tussen radiochirurgie of een stereotactische bestraling. Er zijn echter geen prospectieve gerandomiseerde studies waarin beide technieken werden vergeleken. De verzamelnaam voor stereotactische radiotherapie/radiochirurgie is stereotactische bestraling of radiotherapie. Radiochirurgie is aangewezen voor de primaire of recidief behandeling van patiënten met:

- 1 tot 4 hersenmetastasen. Lokalisatie in de hersenstam is geen absolute contra-indicatie
- een maximale diameter van 3,0 cm
- Karnofsky Score ³70 of hoger
- afwezigheid van progressieve extracraniële tumoractiviteit. 3 14 6 (zie EORTC 22952/260001)

Bij een stereotactische bestraling/radiochirurgie worden lokale controle percentages van 90-95% beschreven. Ongeveer 30-35% van de patiënten overlijdt alsnog als gevolg van (hernieuwde) hersenmetastasen. Een nieuwe stereotactische behandeling wordt beschreven in 34-40%. Vermeldenswaard is dat onder locale tumorcontrole vaak wordt verstaan de controle van groei en uitblijven van klinische manifestatie. Een strikte CR op MRI of CT-scan wordt slechts in 35% waargenomen een PR in 25%. Ook blijft vaak (tot wel 50%) een oedeem reactie zichtbaar (18). De locale controle wordt tevens beïnvloed door de tumor grootte (groter of kleiner dan 3.0 cm 461en zgn. coverage van de tumor voor de voorgeschreven dosis (19). Na stereotactische bestraling/radiochirurgie treedt geen of minder haarverlies op dan na WBRT.

Over de waarde van het aantal hersenmetastasen als criterium voor het al dan niet uitvoeren van stereotactische radiotherapie is onvoldoende bekend. De meeste literatuurgegevens hebben betrekking op studies bij patiënten met 1-4 hersenmetastasen, waar soms geen optimale beeldvorming werd toegepast. In niet-gecontroleerde studies was de overleving onafhankelijk van het aantal hersenmetastasen. (7) (20) (21) (22) De overleving na radiochirurgie wordt vooral bepaald door de uitgebreidheid van de extracraniële tumoractiviteit. (23)

De mediane overleving bij behandeling van een solitaire metastase (10 maanden) is gunstiger dan die bij meer dan één metastase (8.5 maanden (24)). De waarde van de toevoeging van WBRT aan radiochirurgie blijft controversieel en is nog niet in een gerandomiseerde studie aangetoond. Meerdere series hebben aangetoond dat de toevoeging van WBRT wel het risico van intracranieel recidief buiten het radiochirurgisch behandelde volume vermindert, doch de algehele overleving en lokaal progressie vrije overleving niet beïnvloedt. (22) (25) (26) (27) (28) (11) (29) (30) (31)

Twee gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat radiochirurgie en WBRT tot betere resultaten leiden dan WBRT alleen voor patiënten met 1 tot 3 hersenmetastasen (32). De radiochirurgische behandeling maakte deel uit van een behandelstrategie bestaande uit 3-maandelijks beeldvormend onderzoek van de

hersenen voor vroegtijdige diagnostiek van recidief hersenmetastasen en efficiënte salvage opties zoals herhaalde radiochirurgie of WBRT.

Om de waarde van de toevoeging van WBRT aan radiochirurgie te evalueren is een EORTC studie verricht waarbij gerandomiseerd werd tussen neurochirurgie of radiochirurgie alleen en neurochirurgie of radiochirurgie in combinatie met WBRT (EORTC 22952/26001).

In principe is het uitvoeren van radiochirurgie na een biopsie van een hersenmetastase zonder toevoeging van WBRT niet onjuist, omdat het risico op verspreiding van de tumor als minimaal wordt ingeschat ten opzichte van de morbiditeit van de radiotherapie op de gehele schedelinhoud. Verspreiding van de tumor na biopsie is echter wel beschreven.

Chirurgie

Na opkomst van de niet-invasie radiotherapie is chirurgie een inmiddels verouderde optie voor solitaire hersenmetastasen, behalve bij metastasen groter dan 3 cm, bij snelle progressie van klachten en bij een groot ruimte innemend effect met midline shift. Hierbij moet gestreefd worden naar een radicale verwijdering. Operatie alleen blijkt in gerandomiseerd onderzoek inferieur ten opzichte van chirurgie en WBRT. Whole Brain RadioTherapy alleen blijkt inferieur ten opzichte van de combinatie behandeling voor patiënten in de gunstige RPA klasse 1 en 2. Operatie gevolgd door WBRT blijkt equivalent aan Stereotactische radiotherapie (3) (33).

Retrospectieve studies suggereren dat dit ook geldt bij hersenmetastasen van minder radiotherapie gevoelige tumoren zoals het niercelcarcinoom.

Radiochirurgie lijkt even effectief als resectie gevolgd door WBRT, zoals gedocumenteerd in een retrospectieve studie. (15)

De 1-jaars lokale controle was 75% na resectie + WBRT versus 83% na radiochirurgie. De resultaten waren statistisch niet significant verschillend.

Postoperatieve WBRT

WBRT wordt standaard toegepast na resectie van een hersenmetastase. De enige prospectief gerandomiseerde studies die chirurgie alleen vergeleken met chirurgie en WBRT, toonden geen verschil in absolute overleving of duur van functionele onafhankelijkheid van patiënten. Er werd wel een significant verschil gevonden ten gunste van de WBRT in zowel de lokale controle (10% recidief versus 46%), alsook de controle elders in de hersenen (86% controle versus 63%). Tevens werd overlijden ten gevolge van neurologische progressie minder vaak gezien in de groep met postoperatieve WBRT. (34) (35) (36)

De toegevoegde waarde van gehele hersenbestraling na resectie of na radiochirurgie / stereotactische radiotherapie levert geen overlevingsvoordeel op, wel een betere lokale controle. Op een congres gepresenteerde eerste resultaten (ASTRO 2009) van de EORTC studie tonen geen OS voordeel, wel minder recidieven en minder neurological deaths.

Het besluit tot achterwege laten van een WBRT zal afhankelijk van conditie en tumor activiteit elders (en response op systemische therapie) zal vaak leiden tot een regelmatige FUP met MRI met een kans op re-irradiatie.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jul 1;47(4):1001-6.
- 2 - Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jan 1;58(1):253-8.
- 3 - Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. Minim Invasive Neurosurg 2004 Aug;47(4):203-8.
- 4 - Scorsetti M, Facoetti A, Navarria P, Bignardi M, De SM, Ninone SA, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. Anticancer Res 2009 Oct;29(10):4259-63.
- 5 - Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]
- 6 - Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 1: 253-8.
- 7 - Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F, Sobrio F, Bouvard G, Agostini D. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT-SCAN. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Sep;30(9):1236-45 .
- 8 - Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, ton M, Lechpammer M, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res. 2005 11: 3714-21
- 9 - Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen GH, Hoekstra FH et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993 June;33(6):583-90 .
- 10 - Gaspar J. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2010 Jan;96(1):17-32. Epub 2009 Dec 4.
- 11 - Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, Van Oostrom AT, Van Poppel H, Fossa SD. De Prijck L, Sulvester RJ, Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) J. Clin Oncol. 2005; 23: 4172-8.
- 12 - Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 1-9.
- 13 - Abbou CC, Cicco A, Gasman D, et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. J Urol 1999; 161: 176-178
- 14 - Noordijk EM, Vecht CT, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Jul 1;29(4):711-7.
- 15 - Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaess R. Wowra B, Steiger HJ. Reulen HJ. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter: J Neurosurg 1999 Jul; 91(1):35-43.
- 16 - Jensen RL, Shrieve AF, Samlowski W, Shrieve DC. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery. Clin Neurosurg 2008;55:150-9:150-9.

- 17 - Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc SJ, et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. [Urol Oncol 2004 Jan;22\(1\):25-31.](#)
- 18 - Shuto T, Inomori S, Fujino H, Nagano H. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. [J Neurosurg 2006 Oct;105\(4\):555-60.](#)
- 19 - Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. [J Clin Oncol 2009 Aug 1;27\(22\):3584-90.](#)
- 20 - Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett H, Janetschek G, Fentie DD et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. [Urology 1998 Nov; 52\(5\) 773-7.](#)
- 21 - Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Dec 1;48\(5\):1389-93.](#)
- 22 - Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. [Cancer J 2000; 6:372-6.](#)
- 23 - Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery for the definite non-invasive treatment of brain metastases. [J Natl Cancer Inst 1995; 87\(1\):34-40](#)
- 24 - Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ, III, Maor MH, Allen PK, Mahajan A, et al. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. [Neurosurgery 2005 May;56\(5\):936-45.](#)
- 25 - Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD, Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. [J Neurosurg. 2003 Feb;98\(2\):342-9.](#)
- 26 - Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc Simon J, Tep B et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. [Urol Oncol. 2004 Jan-Feb;22\(1\):25-31.](#)
- 27 - Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. [Minim Invasive Neurosurg. 2004 Aug;47\(4\):203-8.](#)
- 28 - Kim DG, Chung HT, Gwak HS et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases: prognostic factors for survival and local control. [J Neurosurg. 2000; 93 Suppl 3:23-9](#)
- 29 - Blute ML, Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. [J. Urol 2004, 172\(2\): 465-469](#)
- 30 - Culine S, Bekradda M, Kramar A, Rey A, Escudier B, Droz JP. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. [Cancer 1998 15;83\(12\):2548-53.](#)
- 31 - Shiao CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Jan 15;37\(2\):375-83.](#)
- 32 - Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. [J Neurooncol. 2010 Jan;96\(1\):45-68.](#)
- 33 - Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. [J Neurooncol. 2010 Jan;96\(1\):33-43.](#)
- 34 - Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Oct 1;42\(3\):581-9.](#)
- 35 - Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MG, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jul 1;47:9939](#)
- 36 - Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jul 1; 53\(3\): 519-26.](#)
- 37 - Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43\(4\):795-803.](#)
- 38 - Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastasis. [J](#)

Neurooncol 1999;44:275-81.

Systemische therapie gemetastaseerd niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van het uitstellen van systemische therapie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Overweeg met de patiënt uitstel van de start van systemische therapie voor gemetastaseerd niercelcarcinoom bij een zorgvuldig geselecteerde groep met een relatief indolent ziektebeloop.

Overwegingen

Een geselecteerde subgroep van patiënten van het gemetastaseerd niercelcarcinoom kan profiteren van uitstel van systemische therapie, voornamelijk gebaseerd op een indolent ziektebeloop. Daarnaast kan leeftijd en een geschatte korte levensverwachting op basis van comorbiditeit een rol spelen. Voldoende ervaring met deze aanpak is van belang voor een goede inschatting van deze selectie en tevens het juiste moment voor de aanvang van systemische behandeling. Goede voorlichting naar patiënt over voor- en nadelen door behandelend oncoloog is van belang om deze aanpak te laten slagen en kwaliteit van leven te bewaken. Als het lukt om in goede samenspraak systemische therapie uit te stellen, dan zal dit de levenskwaliteit aangaande bijwerkingen vanzelfsprekend bevorderen, zonder dat de overleving hierdoor aantoonbaar negatief beïnvloed wordt.

Uitgestelde behandeling dient bij elke patiënt bewust overwogen te worden en zal bij een deel van de patiënten bij kunnen dragen aan betere kwaliteit van leven zonder negatieve impact op tijd van leven. Retrospectieve series en ook beperkte prospectieve data ondersteunen de observatie dat hiermee geen onbedoeld risico bestaat voor de betreffende patiënt op een slechtere uitkomst in termen van totale overleving (Rini, 2016). De vanzelfsprekendheid dat het nalaten van een toxische systemische therapie voordelen heeft aangaande de kwaliteit van leven is hierbij beperkt gekwantificeerd (Rini, 2016). De nadelen van gangbare systemische therapie zijn sinds de introductie van VEGF-TKI's in vele studies uitvoerig gedocumenteerd in de vorm van toxiciteits-graderingen, waarmee het argument dat uitblijven van deze bijwerkingen door het nalaten van een dergelijke behandeling een belangrijk voordeel is, alleen maar kracht bijgezet wordt.

De winst van uitstel van systemische therapie bestaat uit uitstel van bijwerkingen en daarmee behoud van kwaliteit van leven, die in de regel altijd tenminste in enige mate negatief beïnvloed wordt door de gangbare systemische therapieën voor het gemetastaseerd niercelcarcinoom. Dit belangrijke voordeel moet afgewogen worden tegen de nadelen, met name de psychische belasting die afwachtend beleid met zich mee kan brengen in de gegeven situatie van incurabele ziekte. Ook vragen die deze aanpak met zich mee kan brengen vanuit de omgeving van de patiënt, spelen hierbij veelal een belangrijke rol.

Kostenbesparing die behaald wordt met verantwoord uitstel van kostbare systemische therapie is een evident voordeel voor de gezondheidszorg als geheel. Ook de hiermee gepaard gaande besparing in kosten die correctie van eventuele toxiciteit met zich mee kan brengen, kan hierin meegenomen worden als voordeel.

Besparing van met name kosten zijn indirect en komen dus niet direct ten goede aan de betrokken partijen.

De haalbaarheid en verantwoorde uitvoering van deze interventie, vereist voldoende expertise van behandelaar om op de juiste wijze een expectatief beleid toe te passen bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Het komen tot een oordeel van uitgestelde behandeling dient te geschieden door degene die ook de behandeling kan initiëren.

Rationale voor de aanbeveling

Het nalaten van een toxische systemische behandeling zoals die gangbaar is bij het gemetastaseerd niercelcarcinoom verdient aanbeveling voor een zorgvuldig geselecteerde groep patiënten. Hoewel de bewijsvoering in literatuur hiervoor slechts in beperkte mate beschikbaar is (wat overigens ook opgaat voor het tegenovergestelde), zijn er geen aanwijzingen voor nadelige effecten op de overleving en is zeer uitgebreide, internationale ervaring met deze aanpak al jarenlang voorhanden, met name bij patiënten met een laag aantal metastasen en IMDC favourable risk (Lievens, 2020).

Onderbouwing

Achtergrond

Snelle veranderingen in het aanbod van systemische behandelingen bemoeilijken juiste timing en keuze 1ste, 2e en 3e lijns behandelingen van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. De keuze van het optimale aanvangsmoment van 1elijns systemische therapie is nog altijd primair gedreven door de zeer heterogene ontwikkeling van deze ziekte. Er is geen bewijs dat deze waardevolle strategie verlaten dient te worden.

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	<p>Het is onwaarschijnlijk dat uitstel van systemische therapie bij geselecteerde patiënten met een indolent ziektebeloop invloed heeft op de overleving</p> <p><i>Bronnen: (Woldu, 2018)</i></p>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Het artikel van Woldu (2018) is een beschrijving van de enige studie die voor deze vraag in aanmerking kwam. Hierin wordt een retrospectieve analyse beschreven van data van 2716 patiënten in de Verenigde Staten uit de National Cancer Data Base, een landelijke registratie waarin de anonieme gegevens van circa 70% van alle kankerpatiënten in de VS zijn opgenomen. De patiënten waren geselecteerd op het hebben van *primary clear-cell metastatic renal cell carcinoma*, zonder hersenmetastasen bij diagnose. Er werd onderzocht welke factoren de timing van start systemische therapie beïnvloedden en welke factoren gerelateerd waren aan gehele overleving, waaronder de timing van start systemische therapie. Mediane (IQR) tijd dat patiënten gevolgd werden tot overlijden of tot het einde van de studie bedroeg 18,8 (9,1 tot 32,9) maanden. Helaas werd niet duidelijk beschreven voor welke factoren in de multivariabele analyse werd gecorrigeerd.

Resultaten

1. Overleving (algehele overleving)

Tijd tot start van systemische therapie was niet significant geassocieerd met algehele overleving na correctie voor confounding. De gecorrigeerde Hazard Ratio's (95% Betrouwbaarheid Interval) voor uitstel van 2 tot 4 maanden, 4 tot 6 maanden en langer dan 6 maanden, vergeleken met systemische therapie binnen 2 maanden, waren respectievelijk 0,98 (0,89 tot 1,09), 0,95 (0,81 tot 1,11) en 0,86 (0,68 tot 1,08).

2. Ziektevrije overleving werd niet beschreven.

3. Kwaliteit van leven werd ook niet beschreven

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat onduidelijk is voor welke confounders is gecorrigeerd), en extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, omdat het multivariabele model niet intern of extern gevalideerd is, en onduidelijk is of het gebruik van het model gezondheidswinst oplevert).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Welke factoren voorspellen de duur van ziektevrije overleving of kwaliteit van leven bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom die systemische therapie ondergaan?

P: patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom die systemische therapie ondergaan;

I: prognostische factoren gerelateerd aan uitgestelde therapie;

C: afwezigheid van bovenstaande prognostische factoren;

O: (ziekttevrije) overleving, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving (algehele overleving) een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en ziektevrije overleving en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is in februari 2019 met relevante zoektermen vanaf 2000 gezocht naar studies waarin de associatie tussen uitstel van systemische therapie en (ziekttevrije) overleving werd onderzocht, gecorrigeerd voor mogelijke vertekende factoren (confounding). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 101 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: het onderzoek betrof patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, bij wie onderzocht werd of uitstel van de

systemische therapie, gecorrigeerd voor confounding, gerelateerd was aan (ziektevrije) overleving. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Er is één onderzoek opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

1 - Lievens, Yolande, et al. "Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document." *Radiotherapy and Oncology* (2020).

2 - Woldu, S. L., Matulay, J. T., Clinton, T. N., Singla, N., Freifeld, Y., Sanli, O., ... & Hannan, R. (2018). Incidence and outcomes of delayed targeted therapy after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal-cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Clinical genitourinary cancer*, 16(6), e1221-e1235.

Doelgerichte therapie versus immunotherapie bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van doelgerichte therapie vergeleken met immunotherapie of vergeleken met een combinatie van beide bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom in de 1^e lijn?

Aanbeveling

Bied behandeling met pembrolizumab + axitinib aan voor patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom in alle IDMC risicogroepen.

Overweeg voor patiënten in de good-risk groep het alternatief van monotherapie TKI.

Bied behandeling met ipilimumab en nivolumab aan voor patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met intermediate en poor risk kenmerken.

Overweeg cabozantinib, sunitinib of pazopanib voor patiënten met intermediate of poor risk kenmerken die een contra-indicatie voor immunotherapie hebben.

Overweeg sunitinib of pazopanib voor good risk patiënten met een contra-indicatie voor immunotherapie.

Registreer de IMDC Risico score bij iedere pt met gemetastaseerd niercelcarcinoom in de conclusie van het multidisciplinair overleg.

Overwegingen

Conclusies en aanbevelingen zijn van toepassing voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom met tenminste een heldercellige component. Er zijn geen fase 3 studies met patiënten die een niet-heldercellig niercelcarcinoom hebben. Kleine single-arm fase 2 studies en subgroep analyses hebben wel enige effectiviteit van doelgerichte therapie en immunotherapie laten zien bij verschillende typen niet-heldercellig niercelcarcinoom.

Voorstel voor conclusie: Hoewel enige effectiviteit van doelgerichte therapie en immunotherapie bij het niet-heldercellig niercelcarcinoom wel lijkt te bestaan, is dit niet aangetoond in gerandomiseerd onderzoek. Er is een klinisch relevant voordeel in progressievrije overleving van behandeling met zowel pembrolizumab + axitinib als axitinib + avelumab in alle IDMC risico groepen in vergelijking met sunitinib.

Een verschil in totale overleving is aangetoond bij combinatiebehandelingen van ipilimumab + nivolumab en pembrolizumab + axitinib. Voor ipilimumab + nivolumab is dit beperkt tot de intermediate en poor risk patiënten, met pembrolizumab + axitinib werd een klinisch relevant voordeel in totale overleving voor alle IDMC groepen beschreven in vergelijking met sunitinib. Echter, voor de favourable-risk IMDC groep behandeld met pembrolizumab + axitinib bestaat hierover de minste zekerheid op basis van lage aantallen events in de fase 3 studie.

Bij intermediate en poor risk patiënten is ook van cabozantinib een voordeel in progressievrije overleving aangetoond in fase 2 onderzoek, in vergelijking met sunitinib.

Bij een patiënt fit genoeg voor combinatie behandeling is er bewijs voor zowel ipilimumab + nivolumab (intermediate en poor) als ook pembrolizumab + axitinib (alle IMDC risico categorieën).

Bij monotherapie is de standaard therapie een TKI waarbij er beperkt bewijs (fase2) dat cabozantinib een gunstiger effect heeft op PFS in vergelijking met sunitinib. Bewijs van effect op totale overleving ontbreekt. Sunitinib en cabozantinib, maar ook pazopanib zijn een optie in de 1^e lijn voor patiënten die een contra-indicatie voor immuuntherapie hebben.

Naast effectiviteit kan de keuze beïnvloed worden door co-morbiditeit, ander bijwerkingen profiel en therapeutische opties in verdere lijnen, waarbij een echte class-switch alleen na ipilimumab en nivolumab een optie is.

Voorkeuren van patiënten kunnen meegenomen worden in geval van keuzemogelijkheid monotherapie versus combinatie therapie. Tevens kan het bijwerkingen profiel bij zowel de verschillende vormen van monotherapie als ook de verschillende vormen van combinatie behandeling de voorkeur van patiënt beïnvloeden, waarbij kwaliteit van leven studies behulpzaam kunnen zijn. (Chen, 2020)

Bij falen van immuuntherapie combinaties zijn geen resultaten uit studies beschikbaar welke therapie de voorkeur zou hebben. De werkgroep adviseert het gebruik van een niet eerder gebruikte VEGFR-TKI. Voor patiënten die in eerste lijn alsnog met sunitinib of pazopanib zijn behandeld adviseert de werkgroep nivolumab of cabozantinib gebaseerd op twee gerandomiseerde fase 3 studies (Choueiri, 2018; Motzer, 2015).

Het betreft kostbare behandelingen waarbij altijd de afweging gemaakt dient te worden of de gehoopte winst een haalbare doelstelling is bij iedere individuele patiënt.

Het betreft behandelingen met zeer specifieke bijwerkingen bij een zeer heterogeen belopende ziekte. Voldoende expertise op het gebied van ziekteontwikkeling en de aanpak van bijwerkingen die gepaard gaan met de diverse behandelingen is vereist.

Palliatieve behandelingen zoals deze momenteel beschikbaar zijn kunnen in een aanzienlijk percentage van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom in een overleving van meerdere jaren resulteren, met zeer acceptabele kwaliteit van leven. Met de juiste expertise kunnen bijwerkingen van deze therapieën goed worden gecontroleerd en daarmee kan het beoogde doel van levensverlenging en behoud van kwaliteit van leven steeds gewaarborgd worden.

Rationale voor de aanbevelingen

Palliatieve behandelingen zoals deze momenteel beschikbaar zijn, kunnen bij een aanzienlijk percentage van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom in een overleving van meerdere jaren resulteren, met zeer acceptabele kwaliteit van leven. Met de juiste expertise kunnen bijwerkingen van deze therapieën goed

worden gecontroleerd en daarmee kan het beoogde doel van levensverlenging en behoud van kwaliteit van leven steeds gewaarborgd worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Snelle veranderingen in aanbod systemische behandelingen bemoeilijken juiste timing van en keuze van eerste-, tweede- en derdelijns behandelingen van patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.

Conclusies / Summary of Findings

Progressievrije overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is aannemelijk dat cabozantinib leidt tot een langere progressievrije overleving dan sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom bij patiënten met intermediate- of poor risk kenmerken.</p> <p><i>Bronnen: (Wallis, 2018; Choueiri, 2018)</i></p>
-----------------------	---

Progressievrije overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat pembrolizumab + axitinib leidt tot een langere progressievrije overlevingsduur dan sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen.</p> <p><i>Bronnen: (Rini, 2019)</i></p>
-----------------------	--

Progressievrije overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat avelumab + axitinib leidt tot een langere progressievrije overlevingsduur dan sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen.</p> <p><i>Bronnen: (Motzer, 2019)</i></p>
-----------------------	---

Progressievrije overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat nivolumab plus ipilimumab leidt niet tot een langere progressievrije overlevingsduur dan sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, bij patiënten met intermediate- of poor risk kenmerken.</p> <p><i>Bronnen: (Motzer, 2018)</i></p>
-----------------------	--

Overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat nivolumab plus ipilimumab leidt tot een langere overlevingsduur dan monotherapie TKI in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom bij patiënten met intermediate- of poor risk kenmerken.</p> <p><i>Bronnen: (Wallis, 2018, Tannir, 2019)</i></p>
-----------------------	---

Overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat avelumab + axitinib leidt tot een vergelijkbare overlevingsduur als sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen.</p> <p><i>Bronnen: (Motzer, 2019)</i></p>
-----------------------	---

Overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat nivolumab plus ipilimumab leidt tot een langere overlevingsduur dan sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, , bij patiënten met intermediate- of poor risk kenmerken.</p> <p><i>Bronnen: (Motzer, 2018)</i></p>
-----------------------	---

Overleving

Redelijk GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat pembrolizumab + axitinib leidt tot een langere overlevingsduur dan sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen.</p> <p><i>Bronnen: (Rini, 2019)</i></p>
-----------------------	--

Kwaliteit van leven

- GRADE	<p>Er waren geen studies die systemische therapieën onderling vergeleken of ten opzichte van immunotherapie op de uitkomst kwaliteit van leven in patiënten met gemetastaseerde niercelcarcinoom.</p>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Wallis (2018) beschrijft een systematische review met netwerk meta-analyse van 37 gerandomiseerde studies die twee systemische therapieën vergeleken in de eerstelijns behandeling van niercelcarcinoom. Van deze 37 studies voldeden 10 studies aan de inclusie criteria voor de netwerk meta-analyse. De behandelingen werden vergeleken bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom op de uitkomsten overlevingsduur (5 studies, n=3379) en progressie-vrije overlevingsduur (10 studies, n=4819). Deze uitkomsten werden niet gedefinieerd. In de netwerk meta-analyses werden de volgende behandelopties vergeleken: (1) atezolizumab+bevacizumab, cabozantinib, nivolumab+ipilimumab, pazopanib+everolimus of pazopanib

versus sunitinib op overlevingsduur; (2) atezolizumab+bevacizumab, cabozantinib, pazopanib+everolimus, pazopanib of sunitinib versus nivolumab+ipilimumab op overlevingsduur; (3) atezolizumab, atezolizumab+bevacizumab, axitinib, cabozantinib, nivolumab+ipilimumab, pazopanib+everolimus, pazopanib, sorafenib of tivozanib versus sunitinib op progressie-vrije overleving; en (4) atezolizumab, atezolizumab+bevacizumab, axitinib, nivolumab+ipilimumab, pazopanib+everolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib of tivozanib versus cabozantinib op progressie-vrije overleving. In vervolganalyses werden vervolgens alle behandelopties gerangschikt naar grote van effect.

Unverzagt (2017) beschrijft een systematische review met meta-analyse waarin meerdere vergelijkingen worden gedaan en ook meerdere uitkomsten worden gerapporteerd. De enige vergelijking die relevant is voor de huidige uitgangsvraag is de vergelijking van targeted immunotherapie met standaard targeted therapie. Omdat in de review van Wallis (2018) reeds een uitgebreidere meta-analyse voor de uitkomsten overlevingsduur en ziektevrije overlevingsduur geschreven wordt, beperken we ons bij het beschrijven van de review van Unverzagt (2017) tot de uitkomstmaat kwaliteit van leven. De review vond twee studies die de uitkomstmaat kwaliteit van leven rapporteerden. Echter, geen van deze twee studies betrof een vergelijking van behandelingen die relevant is voor de huidige uitgangsvraag: Motzer(2007) vergeleek IFNa met sunitinib op FKSI; Hudes (2007) vergeleek IFNa met temsirolimus op EQ-5D. Deze review kan dus alsnog niet meegenomen worden in de analyse.

In de gerandomiseerde trial van Choueiri, 2018 werd de effectiviteit van behandeling met cabozantinib vergeleken met behandeling met sunitinib in patiënten met niercelcarcinoom. Eerdere resultaten van deze studie werden reeds meegenomen in de review van Wallis (2018). Deze publicatie uit 2018 betreft een update met langere follow-up duur. De cabozantinib-groep (n=79, gemiddelde leeftijd=63 jaar (range 56 tot 69), 84% man) ontving eens per dag 60 mg cabozantinib gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken zonder behandeling. De dosis kon indien nodig worden aangepast naar 40 mg of 20 mg om bijwerkingen te onderdrukken. De sunitinib-groep groep (n=78, gemiddelde leeftijd=64 jaar (range 57 tot 71), 73% man) ontving eens per dag 50 mg sunitinib gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken zonder behandeling. In beide groepen werd de 6-weekse behandelcyclus gecontinueerd tot sprake was van radiologisch-aangetoonde ziekteprogressie (gemeten door de onderzoeker), therapie-intolerantie of terugtrekken van informed consent. De groepen werden vergeleken op de uitkomsten progressie-vrije overleving (gebaseerd op 12-wekelijkse MRI scans) en overleving met een maximale follow-up duur van 5 jaar.

Motzer (2018) beschrijft een RCT waarin 1097 patiënten waarvan 847 847 is aantal intermediair en slecht risico patiënten, patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom werden gerandomiseerd voor een behandeling met nivolumab plus ipilimumab (550 patiënten) of sunitinib (546 patiënten). Progressievrije overleving en overleving waren primaire uitkomstmaten. Patiënten werden gedurende een mediane tijd van 25.2 maanden gevolgd.

Motzer (2019) beschrijft een RCT waarin 886 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom werden gerandomiseerd voor een behandeling met avelumab (10mg/kg lichaamsgewicht, intraveneus elke twee weken) plus axitinib (5mg oraal 2 maal daags) (442 patiënten) of sunitinib sunitinib (50mg, oraal, 1 maal daags voor de eerste 4 weken van elke 6-weekse cyclus) (444 patiënten). Progressievrije overleving en overleving waren primaire uitkomstmaten.

Rini (2019) beschrijft een RCT waarin 861 patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en minstens één metastase waren gerandomiseerd om pembrolizumab (200mg, intraveneus, eens per 3 weken) plus axitinib (5mg, 2 maal daags) (432 patiënten) of sunitinib (50mg, oraal, 1 maal daags voor de eerste 4 weken van elke 6-weekse cyclus) (429 patiënten). Progressievrije overleving en overleving waren primaire uitkomstmaten. Patiënten werden gedurende een mediane tijd van 12.8 maanden gevolgd.

Tannir (2019) beschrijft aanvullende lange-termijn effecten van de CheckMate 214 studie (RCT) die reeds in de systematische review van Wallis (2018) is opgenomen. Hierin wordt behandeling met nivolumab + ipilimumab (550 patiënten) vergeleken met behandeling met sunitinib (546 patiënten).

Resultaten

Progressievrije overleving

In de netwerk meta-analyse van Wallis (2018) werden 10 verschillende eerstelijns therapieën voor de behandeling van metastatisch niercelcarcinoom vergeleken op progressievrije overleving (10 studies, n=4819). In twee aparte analyses werden de negen andere medicijnen vergeleken ten opzichte van respectievelijk sunitinib en cabozantinib (Figuur 1). Vergeleken met sunitinib, zijn behandelingen met atezolizumab+bevacizumab (HR: 0,85 95%BI: 0,74 tot 0,98) en cabozantinib (HR: 0,48, 95%BI: 0,31 tot 0,74) geassocieerd met een lagere kans op progressie. Vergeleken met cabozantinib, zijn behandelingen met atezolizumab (HR: 2,3 95%BI: 1,3 tot 3,9), atezolizumab+bevacizumab (HR: 1,8 95%BI: 1,1 tot 2,8) en nivolumab + ipilimumab (HR: 2,1, 95%BI: 1,3 tot 3,3), pazopanib (HR: 2,2, 95%BI: 1,4 tot 3,5), sorafenib (HR: 2,2, 95%BI: 1,3 tot 3,6) en sunitinib (HR: 2,1, 95%BI: 1,4 tot 3,2) geassocieerd met een lagere kans op progressie. In een analyse van de relatieve rangschikking van elke behandeling ten opzichte van elkaar, kon met 91% waarschijnlijkheid gezegd worden dat cabozantinib de hoogste progressievrije overlevingskans gaf (Wallis, 2018).

Choueiri (2018) vergelijkt cabozantinib (n=79) met sunitinib (n=78) op progressie-vrije overleving. Radiografisch beeldmateriaal was beschikbaar voor 156 van de 157 patiënten; de mediaan follow-up duur bedroeg 25 maanden (interkwartielrange: 21,9 tot 30,9). In die periode werd bij 92 patiënten ziekteprogressie waargenomen: 43 in de cabozantinib-groep (mediaan: 8,6 maanden, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 6,8-14,0) en 49 in de sunitinib-groep (mediaan: 5,3 maanden, 95%BI: 3,0-8,2). De progressievrije overlevingsduur was statistisch significant langer in de cabozantinib-groep dan in de sunitinib-groep (HR: 0,48, 95%BI: 0,31 tot 0,74, $p < 0,001$) (Choueiri, 2018). Deze resultaten bieden verdere ondersteuning voor de bevindingen uit de netwerk meta-analyse van Wallis (2018).

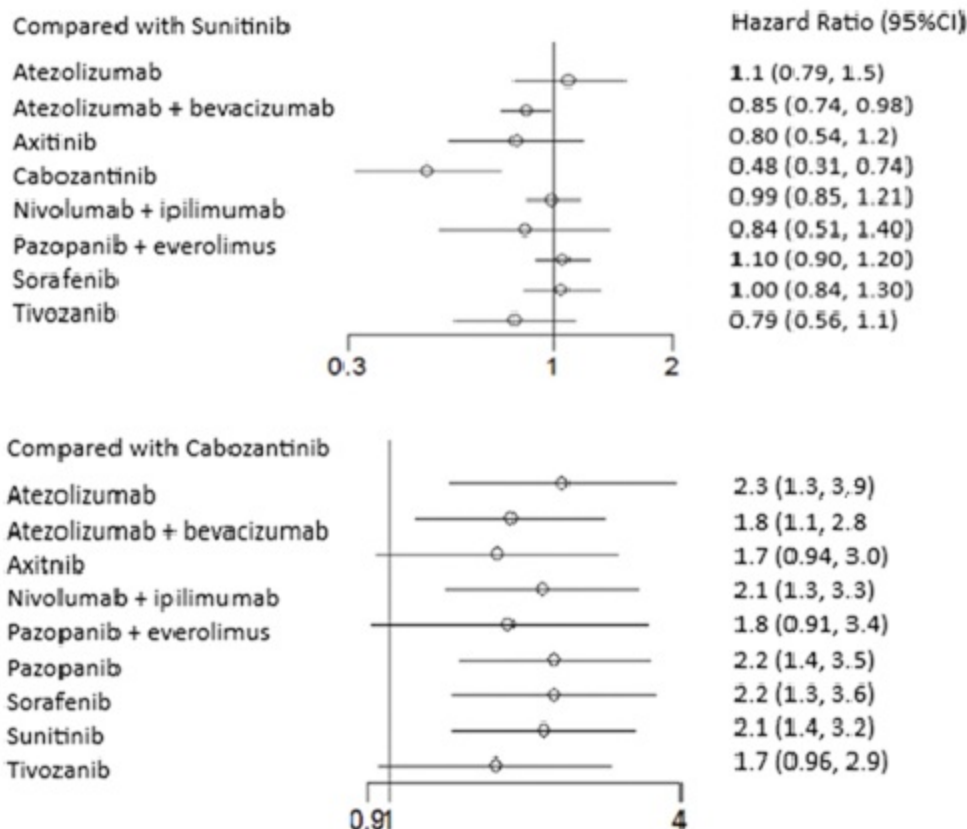
Motzer (2018) rapporteert een mediane progressievrije overleving van 11.6 maanden in de nivolumab plus ipilimumab groep vergeleken met 8.4 maanden in de sunitinib groep, HR: 0.82; P = 0.03, 95% CI niet genoemd voor de intermediar en slecht risicogroep; voor de gehele populatie 99.5% CI, 0.64–1.05. P=0.03

Motzer (2019) rapporteert een mediane progressie-vrije overleving van 13.8 maanden in de avelumab plus axitinib groep, vergeleken met 8.4 maanden in de sunitinib groep (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.56 to 0.84; $P < 0.001$).

Rini (2019) beschrijft dat bij een mediane follow-up duur van 12.8 maanden de pembrolizumab-axitinib groep een mediane progressievrije overleving had van 15.1 maanden, in vergelijking met 11.1 maanden in de sunitinib groep (HR voor ziekteprogressie of mortaliteit: 0.69, 95% CI 0.57 – 0.84, $p < 0.001$).

Tannir (2019) beschrijft dat net zoals voorheen gepubliceerd in de CheckMate 214 studie de progressievrije overleving langer is in de nivolumab + ipilimumab groep vergeleken met de sunitinib groep (HR: 0.85 (95% CI:0.73–0.98) $p=0.027$); voor de intermediar en slecht risicogroep is dit: HR 0.77 (95% CI 0.65–0.90), $p=0.0014$.

Figuur 1 Vergelijking van eerstelijns therapieën ten opzichte van sunitinib (boven) en cabozantinib (onder) op progressievrije overleving



Bron: *Figuur 2B en 2C in Wallis (2018)*

Overleving

In de netwerk meta-analyse van Wallis (2018) werden zes verschillende eerstelijns therapieën voor de behandeling van metastatisch niercelcarcinoom vergeleken op progressievrije overleving (5 studies, $n=3379$). De vijf andere geneesmiddelen werden vergeleken ten opzichte van respectievelijk sunitinib en nivolumab + ipilimumab (Figuur 2). Vergeleken met sunitinib was alleen behandeling met nivolumab + ipilimumab geassocieerd met een significant lager risico op overlijden (HR: 0.68, 95% CrI: 0.55–0.85). Er was geen verschil in OS tussen nivolumab + ipilimumab en cabozantinib (HR: 1.2, 95% CrI: 0.73–1.9) of atezolizumab plus bevacizumab (HR: 1.2, 95% CrI: 0.84–1.6). Met 48% waarschijnlijkheid kan gezegd worden dat nivolumab + ipilimumab de voorkeurbedeling is wat betreft OS. Sunitinib was met 57% waarschijnlijkheid de laagste keuze. In een analyse van de relatieve rangschikking van elke behandeling ten opzichte van elkaar, kon met

48% waarschijnlijkheid gezegd worden dat nivolumab + ipilimumab de hoogste overlevingskans gaf (Wallis, 2018).

Choueiri (2018) vergeleek cabozantinib (n=79) met sunitinib (n=78) op overleving (mediaan follow-up: 35,4 maanden, interkwartielrange: 31,4 tot 40,4). In die periode overleden 90 deelnemers: 43 in de cabozantinib-groep (overlevingsduur mediaan: 26,6 maanden, 95%BI: 14,6-not estimable) en 47 in de sunitinib-groep (overlevingsduur mediaan: 21,2 maanden, 95%BI: 16,3 tot 27,4). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de groepen in tijd tot overlijden (HR: 0.80, 95%BI: 0,53 tot 1,21) (Choueiri, 2018). Deze resultaten sluiten aan bij de analyse van Wallis (2018) waarin tevens significante verschillen werden gevonden in overlevingskans tussen cabozantinib en sunitinib. Het is waarschijnlijk dat cabozantinib leidt tot een langere progressievrije overlevingsduur dan sunitinib (Choueiri 2018) en het is waarschijnlijk dat cabozantinib leidt tot een langere progressievrije overlevingsduur dan atezolizumab, atezolizumab + bevacizumab, nivolumab + ipilimumab, pazopanib, sorafenib en sunitinib (wallis 2018) in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom bij patiënten met intermediaire- of poor risk kenmerken.

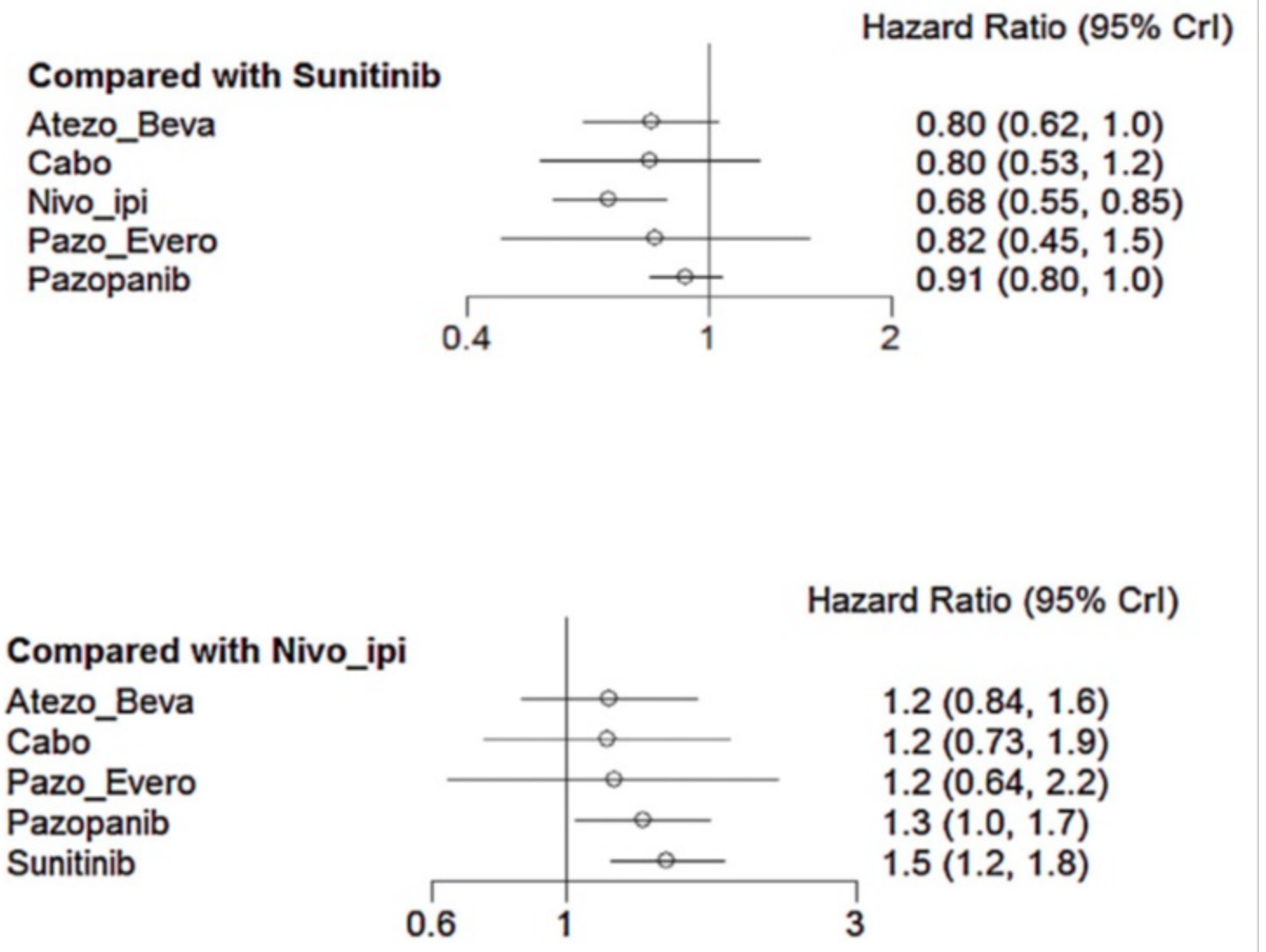
Motzer (2018) rapporteert dat een mediane overleving niet bereikt werd in de nivolumab plus ipilimumab groep vergeleken met 26.0 maanden in de sunitinib groep, HR: 0.63; P <0.001, 95% CI: **0,44 tot 0,89**). 99.8% CI, 0.44–0.89 P<0.001.

Motzer (2019) rapporteert dat er 63 (14.3%) patiënten overleden in de avelumab plus axitinib groep, vergeleken met 75 (16.9%) patiënten die overleden in de sunitinib groep. Dit verschil was niet statistisch significant. (HR: 0.78; 95% CI, 0.55 to 1.08; P=0.14).

Rini (2019) beschrijft dat bij een mediane follow-up duur van 12.8 maanden de geschatte percentage patiënten dat na 12 maanden in leven was 89.9% was in de pembrolizumab-axitinib groep, in vergelijking met 78.3% in de sunitinib groep (HR voor mortaliteit: 0.53, 95% CI 0.38 – 0.74, p<0.001).

Tannir (2019) beschrijft dat net zoals voorheen gepubliceerd in de CheckMate 214 studie de overleving langer is in de nivolumab + ipilimumab groep vergeleken met de sunitinib groep (HR: 0.71 (95% CI: 0.59–0.86)) p=0.0003). Voor de intermediaire en slecht risico patiënten is dit: HR 0.66 (95% CI 0.54–0.80), p<0.0001. Inmiddels zijn er 48-maand data gepubliceerd van de CheckMate 214 trial, die buiten de zoekdatum van de systematische search vallen maar die de hierboven vermelde resultaten ondersteunen (Albiges, 2020).

Figuur 2 Vergelijking van eerstelijns therapieën ten opzichte van sunitinib (boven) en nivolumab + ipilimumab (onder) op overleving



Bron: *Figuur 3B en 3C in Wallis (2018)*

Kwaliteit van leven

Er is binnen de onderzochte systematische reviews geen informatie gevonden over de kwaliteit van leven in patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Bewijskracht van de literatuur

Progressievrije overleving en algehele overleving

De bewijskracht voor de uitkomstmaten progressievrije overleving en overleving is gebaseerd op data uit respectievelijk 10 en 6 gerandomiseerde trials en start daarmee op "hoog". De bewijskracht wordt met één niveau afgewaardeerd gezien de indirecte vergelijkingen in de netwerk meta-analyse, het geringe aantal studies (en soms ook proefpersonen) per directe vergelijking (imprecisie en indirectheid). De bewijskracht komt daarmee uit op "redelijk".

Kwaliteit van leven

De bewijskracht voor de uitkomst kwaliteit van leven kon niet gegradeerd worden in verband met een gebrek aan onderbouwing.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van doelgerichte therapie vergeleken met immuuntherapie of vergeleken met een combinatie van beiden bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom?

P: patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom;

I: systemische therapie met doelgerichte therapie;

C: immuuntherapie of immuuntherapie plus doelgerichte therapie;

O: progressievrije overleving, overleving, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de uitkomsten *progressievrije overleving* en *overleving* voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en *kwaliteit van leven* een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) zijn op 20 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde trials gepubliceerd sinds 2008. De search is vervolgens geupdate op 26 november 2019. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1036 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (1) gerandomiseerde trials of systematische reviews van gerandomiseerde trials, (2) vergelijking van systemische therapie met immuntherapie of immuntherapie plus systemische therapie, en (3) patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 33 reviews voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 19 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Uit alle 14 relevante reviews werden per uitkomstmaat de reviews met de meest recente en volledige search gekozen. Voorts zijn 228 titels en abstracts gescreend van RCT's die gepubliceerd zijn sinds 2015 (aansluitend op de search van de geselecteerde reviews). Hierbij gold als aanvullend selectie criterium dat alleen studies met meer dan 100 deelnemers werden meegenomen. 1264 (1036 + 228) studies werden geëxcludeerd en 4 studies werden definitief geselecteerd. Via cross-referencing vonden de auteurs daarnaast nog 3 relevante RCTs.

Relevante vergelijkingen:

1. ipilimumab+nivolumab;
2. sunitinib;
3. pazopanib;
4. cabozantinib;
5. everolimus +/- lenvatinib;
6. sorafenib;
7. axitinib;

8. atezo + beva (REF 5 in Wallis);
9. pembrolizumab + axitinib;
10. axitinib + avelumab.

Resultaten

Twee reviews en 5 RCTs zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Albiges, L., Tannir, N. M., Burotto, M., et al.. (2020). Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO open*, 5(6), e001079.
- 2 - Choueiri, Toni K., et al. "Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 373.19 (2015): 1814-1823.
- 3 - Choueiri, T. K., Hessel, C., Halabi, S., Sanford, B., Michaelson, M. D., Hahn, O., ... & Dakhil, S. (2018). Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European journal of cancer*, 94, 115-125.
- 4 - Johal, S., Smare, C., Malcolm, B., & Doan, J. (2018). Retrospective Validation of Predicted Long-Term Survival Estimates from an Early Data Cut of the Phase III Checkmate 025 Study in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Value in Health*, 21, S20.
- 5 - Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15.
- 6 - Motzer RJ, et al. "Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 373.19 (2015): 1803-1813.
- 7 - Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* . 2018;378:1277–1290
- 8 - Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D., ... & Vynnychenko, I. (2019). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(12), 1116-1127.
- 9 - Tannir NMF, Arén Frontera O, Hammers HJ, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab+ ipilimumab (N + I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37:547.
- 10 - Unverzagt, S., Moldenhauer, I., Nothacker, M., Rossmeissl, D., Hadjinicolaou, A. V., Peinemann, F., ... & Seliger, B. (2017). Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

Plaatsbepaling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van systemische therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom moeten worden behandeld in centra waar ruime ervaring aanwezig is op het gebied van gemetastaseerd niercelcarcinoom en targeted therapie.

Overwegingen

Patiëntenperspectief

In de geïndexeerde literatuur werden enkele studies teruggevonden die patiënt-gerapporteerde uitkomsten beschrijven, zoals levenskwaliteit en nierkanker symptomen (3).

De meest gebruikte instrumenten om de levenskwaliteit te meten zijn de FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General) (4) (5) (6) (7) (8), Tannir 2006 en de EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire) (9) (10) (11) (12) vragenlijsten. FACT-G is een gevalideerd generisch instrument dat een algemene beoordeling geeft van de levenskwaliteit bij verschillende type kanker. De vragenlijst bestaat uit 28 vragen onderverdeeld in 4 domeinen (6). Dikwijls wordt er enkel gerapporteerd over specifieke domeinscores, zoals FACT-BRM (FACT-Biologic Response Modifier) en FACT-G PWB (Physical Well-Being). Hogere scores komen overeen met een betere levenskwaliteit. EORTC QLQ-30 is een veel gebruikt gevalideerd generisch instrument voor de beoordeling van de levenskwaliteit in kankeronderzoek. De vragenlijst bestaat uit 30 vragen. Lagere symptoomscores komen overeen met een betere levenskwaliteit.

Voor de beoordeling van nierkankersymptomen wordt klassiek de FKSI (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index) vragenlijst gebruikt (4) (5) (6) (9). FKSI-15 is een gevalideerde symptomenindex voor nierkanker patiënten bestaande uit 15 vragen (460). Op basis van deze vragenlijst kunnen verschillende scores berekend worden, zoals de FKSI-15 score (hoe hoger, hoe minder symptomen) en de FKSI-DRS subschaal (FKSI Disease-Related Symptoms). Soms wordt een kortere versie - de FKSI-10 - gebruikt (4).

Andere instrumenten ter beoordeling van patiënt-gerapporteerde uitkomsten zijn de TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) vragenlijst (5), de EQ-5D (EuroQol Group's self-reported health status measure) (6), de CES-D (Centers for Epidemiologic Studies-Depression) vragenlijst (Tannir 2006) en de FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) schaal (13).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De werkgroep is van mening dat patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom, gezien de zeldzaamheid van deze tumor, in centra moeten worden behandeld waar ruime ervaring aanwezig is op het

gebied van gemetastaseerd niercelcarcinoom en targeted therapie.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Toegenomen inzichten in de signaaltransductie routes en kennis van de disregulatie van genen betrokken bij celgroei en angiogenese bij vooral het heldercellige niercarcinoom hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de palliatieve behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. In de afgelopen jaren zijn in korte tijd klinische studies met nieuwe middelen gedaan, waarbij er voor het eerst grote fase III-studies werden voltooid die een omvang hadden van ruim 400 tot 900 patiënten. Vrijwel alle patiënten die participeerden in deze grote fase III studies hadden eerder een nefrectomie ondergaan. Er kan dus geen gewogen uitspraak worden gedaan ten aanzien van de effectiviteit van de verschillende nieuwe targeted therapieën bij patiënten met gemetastaseerde ziekte die de primaire niertumor nog in situ hebben. Tot deze nieuwe middelen behoren remmers van multi-receptor tyrosinekinasen die de angiogenese inhiberen door blokkeren van de signaaltransductie via membraangebonden VEGF-receptoren, de ligand-inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) aanwezig in de circulatie en lokaal in de tumoren, en remmers van het intracellulaire kinase eiwit mTor. Deze zogenaamde 'targeted therapy' heeft een plaats verworven in het behandelingsarsenaal van het niercelcarcinoom. Opvallend is dat al deze nieuwe middelen zelden een complete remissie induceren. De nieuwe targeted therapieën worden over het algemeen toegediend zolang de patiënt er baat bij heeft, dat wil zeggen een voortdurende progressie-vrije overleving en verdraaglijke toxiciteit. Deze nieuwe middelen kunnen necrose en cavitatie induceren zonder dat bij evaluatie volgens de RECIST een duidelijke afname in de grootte van de primaire tumor en/of metastasen optreedt. Stabilisatie van een eerder progressieve ziekte, zonder evidente reductie in omvang van de metastasen, kan hierbij leiden tot een verbetering van de overleving.

Een zeer groot aantal klinische studies onderzocht de waarde van nieuwe targeted therapie middelen, rechtstreekse vergelijking (head-to-head comparison), combinaties en sequenties van bestaande targeted therapie middelen bij patiënten met gemetastaseerde ziekte.

Indeling in prognostische groepen

Wereldwijd wordt gebruik gemaakt van een prognostische index, opgesteld in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York, ook wel de Motzer criteria genoemd, die patiënten indeelt naar levensverwachting. In 1999 publiceerden Motzer et al (1) de retrospectieve analyse van 670 patiënten met gemetastaseerde ziekte, die vanaf 1975 tot 1996 behandeld werden in het MSKCC in verschillende klinische studies met immuuntherapie. Variabelen vóór behandeling die in een multivariaat analyse geassocieerd bleken te zijn met een korte overleving waren: een Karnofsky performance score van <80, een serum-LDH van >1,5 maal de bovengrens van normaal, een laag hemoglobine, een hypercalcaemie gecorrigeerd voor albumine, en het niet-ondergaan hebben van een nefrectomie. Door middel van deze vijf variabelen geïdentificeerd door Motzer et al (1) konden patiënten worden ingedeeld in drie prognostische categorieën. Patiënten die geen van de factoren bezitten (de groep met een gunstige prognose, ongeveer 25% van alle patiënten) hebben een mediane levensverwachting van 20 maanden. Patiënten met één tot twee factoren (groep met intermediaire prognose, 53% van alle patiënten) hebben een mediane levensverwachting van 10

maanden, terwijl patiënten met drie tot vijf factoren (groep met slechte prognose, 22% behoort tot deze groep) een mediane levensverwachting hebben van ongeveer vier maanden. Uit deze indeling naar risicofactoren bleek dat er een zeer groot verschil bestaat in prognose en overlevingskansen tussen verschillende groepen patiënten met gemetastaseerde nierkanker. Hierdoor werd duidelijk dat de resultaten van gerandomiseerde studies sterk beïnvloed kunnen worden indien er in een studie een disbalans tussen de groepen is wat betreft deze risicoprofielen. Dit geldt des te meer naarmate gerandomiseerde studies kleiner van omvang zijn. In het verleden waren veel studies bij het niercelcarcinoom betrekkelijk klein, en er werd niet gestratificeerd voor deze thans bekende risicogroepen. Bij de studies met de nieuwe middelen is echter wel rekening gehouden met deze prognostische indeling.

Bij de studies die in de afgelopen jaren zijn gedaan met nieuwe middelen werd gebruik gemaakt van deze vijf, soms licht gemodificeerde, Motzercriteria (Karnofsky Score <80%, een verhoogd LDH, anemie, hypercalcaemie en een 'interval tussen nefrectomie en het optreden van metastasen van 1 jaar of korter' in plaats van 'geen nefrectomie') om patiënten naar risicogroep en naar a priori levensverwachting in te delen. In de fase III-targeted therapie studies bij gemetastaseerd RCC werden meestal patiënten geïncludeerd die een heldercellig niercelcarcinoom, een Karnofsky performance score van minimaal 70 en geen cerebrale metastasen hadden. Daarnaast hadden de meeste patiënten reeds eerder een nefrectomie ondergaan. Tevens diende er sprake te zijn van meetbare ziekte volgens Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)(www.recist.com). Bijwerkingen die in de verschillende studies werden beschreven werden gerapporteerd volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) (<http://ctep.cancer.gov>).

In de studies naar effect van targeted therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom werd vaak progressie-vrije overleving (in sommige studies werd algehele overleving 'overall survival' (OS) als primair eindpunt gekozen). Het hebben van progressieve ziekte voor start van de studies was geen inclusie criterium bij fase III studies met sunitinib, combinatie IFN- α en bevacizumab, sorafenib en temsirolimus. Doordat binnen sommige studies cross-over mogelijk was of patiënten na participatie in de studie alsnog het potentieel actieve middel of een ander actief middel kregen, is het niet altijd eenvoudig om een overlevingsvoordeel aan te tonen.

Dynamiek van klinische studies en te verwachten nieuwe gegevens

De ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom gaan zeer snel. De resultaten van nieuwe fase III studies welke combinatie en/of sequentie van bestaande, nieuwere middelen en de rol van nefrectomie testen bij de verschillende histologische (inclusief hereditaire) vormen van niercelcarcinoom, en patiënten met hersenmetastasen, botmetastasen, oudere patiënten, zullen tot onze beschikking komen en maken dat de huidige richtlijn niet statisch is maar aan de nodige dynamiek onderhevig zal zijn. Er zullen in toenemende mate gegevens ter beschikking komen die helpen bij het selecteren van de beste therapie voor oudere patiënten en patiënten met bepaalde comorbiditeit. Daarnaast blijken bij de introductie van nieuwe therapieën (targeted therapie) ook nieuwe bijwerkingen of complicaties op te treden waaraan aanvankelijk in de fase III-studies weinig of nauwelijks werden gerapporteerd. Zo blijkt cardiotoxiciteit vaker voor te komen dan aanvankelijk gedacht bij tyrosine-kinaseremmers (zie paragraaf overige overwegingen).

Doordat sorafenib als eerste werd geregistreerd door de FDA en EMEA op grond van een grote studie (2) en toegelaten werd op de markt en relatief kort daarop sunitinib op basis van de interim gegevens van die studie, zijn in de dagelijkse praktijk zowel sorafenib als sunitinib in 1e lijn toegediend aan patiënten voor behandeling van hun gemetastaseerde ziekte. Formeel zijn er echter geen fase III gegevens van studies in 1e

lijn met sorafenib tot onze beschikking, en hadden de eerstelijns fase II monotherapie studies weinig impact. Op dit moment wordt er onderzoek gedaan naar het sequentieel geven van verschillende TKIs, maar het zal nog enige tijd duren voor die studie resultaten tot beschikking komen.

Wat het beste tijdstip is van starten met targeted therapie, is niet precies bekend. Het natuurlijk beloop van een patiënt met een gemetastaseerd niercelcarcinoom kan zeer wisselend zijn en wordt deels voorspeld door de indeling in de prognostische groepen. Vanwege het grillige en soms trage beloop van niercelkanker en de leeftijd van sommige patiënten, werd in het 'immunotherapie-tijdperk' vaak gewacht met de start van behandeling tot er duidelijke tumorgroei optrad. Of dit evenzeer geldt in het 'targeted therapie-tijdperk' waar men met name remming van de angiogenese beoogt, is niet zeker. Het hebben van progressieve ziekte was veelal geen inclusie criterium bij de fase III targeted therapie studies.

Centraliseren van de behandeling van gemetastaseerd en/of irresectabel primair niercelcarcinoom

Analoog aan de ervaring bij andere (relatief zeldzame) tumoren waarbij de uitkomst van de ziekte samenhangt met het aantal patiënten dat per jaar wordt behandeld in een centrum (en dus ervaring en expertise), lijkt het ook bij patiënten met deze relatief zeldzame tumor aangewezen dat de behandeling voor gemetastaseerde ziekte het beste kan plaatsvinden in een centrum dat een groter aantal patiënten per jaar behandelt. Ook is het verrichten van klinisch onderzoek van belang om vooruitgang te boeken en de huidige prognose van deze patiëntengroep te verbeteren.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid: 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Auchter RM, Lamond JP, Alexander E 3rd, Buatti JM, Chapell R, Friedman WA, Kinsella Tj, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 27-35.
- 2 - Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11a;356(2):125-34.
- 3 - Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006017.
- 4 - Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B, Sorafenib TCTG. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(3):220-7.
- 5 - Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Mar 10b;27(8):1280-9.
- 6 - Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3763-9.
- 7 - Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.[see comment]. *JAMA*. 2006;295(21):2516-24.
- 8 - Feldman DR, Kondagunta GV, Schwartz L, Patil S, Ishill N, DeLuca J, et al. Phase II trial of pegylated interferon-(alpha)2b in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2008;6(1):25-30.
- 9 - Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell

carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. [Lancet 2008 Aug 9;372\(9637\):449-56.](#)

10 - Negrier S, Perol D, Ravaud A, Bay JO, Oudard S, Chabaud S, et al. Randomized study of intravenous versus subcutaneous interleukin-2, and IFNalpha in patients with good prognosis metastatic renal cancer. [Clin Cancer Res 2008 Sep 15;14\(18\):5907-12.](#)

11 - Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. [Cancer 2007 Dec 1;110\(11\):2468-77.](#)

12 - Wong M, Goldstein D, Woo H, Testa G, Gurney H. Alpha-interferon 2a and 1 3-cis-retinoic acid for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. [Intern Med J. 2002;32\(4\):158-62.](#)

13 - Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. [J Clin Oncol. 2009;27\(25\):4068-75.](#)

Niercelcarcinoom - Targeted therapie (algemeen)

Uitgangsvraag

Wat wordt verstaan onder targeted therapie en hoe dient een flare-up bij targeted therapie behandeld te worden?

Aanbeveling

Dit wordt besproken bij "Onderbouwing".

Overwegingen

Zie overwegingen eerste- en tweedelijns therapie.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Definities

In onderstaande tekst wordt met eerstelijns behandeling bedoeld de eerste systemische therapie die een patiënt vanwege gemetastaseerd niercelcarcinoom ondergaat. Tweedelijns behandeling betreft de tweede systemische therapie vanwege gemetastaseerde ziekte, die een patiënt krijgt na progressie. Patiënten die in aanmerking komen voor een tweedelijns therapie hebben in het algemeen een kortere mediane levensverwachting. Naar analogie van andere tumoren zal een tweedelijns therapie minder vaak een remissie induceren dan een eerstelijns therapie. Dit kan naast verschillen in intrinsieke effectiviteit, van belang zijn indien middelen uit dezelfde klasse worden gegeven in eerste of in tweede lijn. Opvallend is dat er tot op heden zeer sporadisch complete remissies zijn vastgesteld in de thans gepubliceerde fase III studies. Partiële en complete remissies werden in het verleden wel gehanteerd als een eindpunt bij studies naar effectiviteit van een behandeling, en kunnen daarom niet altijd goed vergeleken worden met de huidige studies welke vaak PFS (progression-free survival) als eindpunt hadden.

Literatuur

Deze literatuurbespreking betreft de literatuur zoals opgenomen in de evidence tabel. Daarbij is tevens gekeken naar de Cochrane database review uit 2008 (1). Binnen de 'werkgroep revisie niercelcarcinoom richtlijn 2010' (conform de richtlijn van 2006) is besloten dat studies met een patiëntenpopulatie <100 en systematische reviews die alleen gebaseerd zijn op een indirecte vergelijking niet worden meegenomen bij de literatuurbespreking, opstellen van conclusies en aanbevelingen. Verder zijn resultaten van fase II studies niet meegenomen in het opstellen van conclusies en aanbevelingen.

Zeker op het gebied van TKIs (waarvan de ontwikkeling thans relatief snel gaat), is een richtlijn aan dynamiek onderhevig. Het kan dus zijn dat er binnen afzienbare tijd nieuwe targeted middelen bewezen effectief zullen blijken te zijn en -mits peer-reviewed gepubliceerd- opgenomen zouden dienen te worden in de richtlijn.

Behandeling flare up bij targeted therapie

Na stoppen van de behandeling met sunitinib of sorafenib kan een zogenaamde flare up van tumor-gerelateerde symptomen ontstaan, mogelijk door snelle tumorgroei (2). Door herintroductie van de TKI,

ondanks eerdere progressieve ziekte, kunnen de klachten weer afnemen. Dit fenomeen wordt gezien, echter zelden vermeld in RCTs, omdat het pas optreedt na stoppen van de behandeling.

Een deel van de patiënten die behandeld worden met sunitinib met het standaard schema van 1 dd 50 mg, 4 weken medicijn waarna 2 weken rustpauze, geven aan dat zij in de 2 medicatie-vrije weken meer klachten hebben. Dit kan een reden zijn om de sunitinib over te zetten op een continu schema van 1 dd 37.5 mg. Ook dit schema is onderzocht in fase II onderzoek, maar nooit direct vergeleken met het intermitterende schema van 4 weken medicament en 2 weken pauze (3).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2):CD006017.

2 - Desar IM, Mulder SF, Stillebroer AB, van Spronsen DJ, van der Graaf WT, Mulders PF, van Herpen CM. The reverse side of the victory: flare up of symptoms after discontinuation of sunitinib or sorafenib in renal cell cancer patients. A report of three cases. Acta oncol. 2009;48(6):927-31.

3 - Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(25):4068-75.

Niercelcarcinoom - Targeted therapie (eerstelijns)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van targeted eerstelijns therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom good of intermediate prognose na nefrectomie dienen te worden behandeld met sunitinib of bevacizumab en IFN- α . Een alternatief is pazopanib. Aangezien er een verschil is in bijwerkingen en toediening moet deze keuze op basis van de individuele patiënt worden gemaakt.

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom poor prognose volgens MSKCC-criteria dient behandeling gestart te worden met een eerstelijns mTOR remmer in de vorm van temsirolimus.

Er kan geen aanbeveling worden gegeven over de behandeling van patiënten met niet-heldercellig niercelcarcinoom.

Overwegingen

Zie tabel 10 overwegingen(zie {bijlage 10})

Veiligheidsaspecten inclusief bijwerkingen

Voor de beschrijving van de literatuur over nevenwerkingen van systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom werden enkel de 'single treatment arms' van fase 2 en fase 3 studies in beschouwing genomen.

Behandeling met IFN- α gaat klassiek gepaard met een griepachtig syndroom, gastro-intestinale klachten, vermoeidheid, pijnklachten en ook psychiatrische bijwerkingen (20) (21) (9) (1) (22) (5) (23). De belangrijkste gerapporteerde graad 3-5 nevenwerkingen zijn vermoeidheid (10-30%), griepachtig syndroom (<1%-14%) en anorexia (0-8%). Graad 3-5 hematologische bijwerkingen komen eveneens frequent voor: neutropenie 0-13%, anemie 0-7% en trombocytopenie 0-3%. In een groot aantal gevallen zijn dosisreducties nodig omwille van bijwerkingen, gaande van 1/4 tot 1/2 van de patiënten (1) (9) (5) (24). In een aanzienlijk aantal patiënten (6-32%) dient de behandeling zelfs stopgezet te worden (1) (25) (24).

De tyrosinekinaseremmers sorafenib en sunitinib hebben een heel ander bijwerkingenpatroon dan IFN-a. Klassieke bijwerkingen omvatten diarree, vermoeidheid, stomatitis, hypertensie, het hand-voetsyndroom, hematologische afwijkingen en hypothyreoidie:

- Een meta-analyse van 5 studies met sunitinib toonde een incidentie van graad 3-4 hypertensie van 8.3% (95% CI: 5.6-12.1%) (26). Deze incidentie wordt bevestigd door sindsdien gepubliceerde studies: 2-17% (27) (28) (29) (30) (31). Een meta-analyse van 4 studies met sorafenib toonde een incidentie van graad 3-4 hypertensie van 6.5% (95% CI: 1.8-21.1%) [Wu 2008]. Ook deze cijfers worden bevestigd door sindsdien gepubliceerde studies: 2-12% (32) (33) (34) (30) (35) (29) (9)
- Het hand-voetsyndroom (HFSR) is een huidreactie die over het hele lichaam kan voorkomen, maar meestal ter hoogte van de handen en voeten optreedt. De belangrijkste klachten zijn pijn,

gevoeligheid, roodheid, jeuk, schilfering en zwelling. In een meta-analyse van 5 studies met sunitinib werd een incidentie van graad 3 HFSR van 4.7% (95% CI: 2.8-7.8%) gevonden (36). Deze cijfers worden ook bevestigd in meer recente studies (29) (30). Een meta-analyse van 4 studies met sorafenib toonde een incidentie van graad 3 HFSR van 8.9% (95% CI: 6.3-12.3%) (37). Ook deze cijfers worden bevestigd door meer recente studies (32) (33) (34) (30) (35) (29) (9).

- Graad 3-5 hematologische bijwerkingen voor sunitinib omvatten: neutropenie 0-18%, anemie 2-10% en trombocytopenie 0-9% (27) (28) (29) (30) (31) (1) (38). Voor sorafenib worden de volgende cijfers gerapporteerd: neutropenie 0-5%, anemie 0-5%, trombocytopenie 0-5% (32) (33) (34) (30) (35).
- Een recente meta-analyse rapporteerde een incidentie van graad 3-5 bloedingen van 3% (95% CI: 1.3-6.8%) voor sunitinib en 2.2% (95% CI: 1.3-3.6%) voor sorafenib (39).
- Wolter rapporteerde voor sunitinib een incidentie van subklinische en klinische hypothyreoidie van 27% (40) De rapportage van hypothyreoidie in andere studies is eerder wisselend, en varieert tussen 0% en 9% (27) (38) (31) (1).
- Andere gerapporteerde graad 3-5 bijwerkingen voor sunitinib zijn: vermoeidheid 2-16%, anorexia 0-8%, diarree 0-11% en mucositis 0-6% (27) (28) (29) (30) (1) (38). Voor sorafenib zijn de cijfers: vermoeidheid 1-7%, anorexia 0-5%, diarree 1-10% en mucositis 0-5% (32) (33) (34) (30) (35) (34) (9).
- Een observationele studie van patiënten behandeld met sunitinib of sorafenib toonde in 33.8% een cardiale bijwerking, in 40.5% ECG veranderingen en in 18% symptomatisch cardiaal lijden (41). Dit is veel hoger dan gerapporteerd in de fase III registratie studies. Bij patiënten met een cardiale voorgeschiedenis, bestaande uit angina pectoris, decompensatio cordis of ritmestoornissen, dient het meten van een baseline ejectiefraction en het regelmatig maken van ECGs voor onder andere het meten van de QTc overwogen te worden.

Ook met sunitinib zijn er in een aanzienlijk aantal patiënten dosisreducties nodig, gaande van 35% tot 50% van de behandelde patiënten (28) (1) (29) (38). In ongeveer 15% van de behandelde patiënten dient de behandeling met sunitinib stopgezet te worden door toxiciteit (29) (1). In 27% tot 43% van de patiënten behandeld met sorafenib dient de dosis gereduceerd te worden (32) (34) (9).

Bevacizumab gerelateerde bijwerkingen waren proteïnurie (5%), hypertensie (2%), bloeding CTC-graad 3+ (3%), tromboembolie CTC-graad 3+ (2%), en gastro-intestinale bloeding (1%). Minder dan 1% overleed aan bevacizumab gerelateerde toxiciteit. Interferon gerelateerde toxiciteit was 10% hoger bij de gecombineerde behandeling (3).

Behandeling met de mTOR inhibitoren temsirolimus en everolimus kan gepaard gaan met gastro-intestinale klachten, vermoeidheid, dyspnoe, hematologische en metabole afwijkingen (20) (42) (43). De belangrijkste gerapporteerde graad 3-5 nevenwerkingen zijn: anemie 0-13%, lymfopenie 15%, trombopenie 1-8%, vermoeidheid 3-8% en stomatitis 1-3%.

De meest voorkomende CTC-graad 3/4 bijwerkingen in de pazopanib arm waren hypertensie (4%) en diarree (4%). Een arteriële trombotische bijwerking trad op bij 3% of pazopanib-behandelde patiënten (hartinfarct 2%, CVA <1%, TIA <1%). Bloedingen (CTC-graad 1 t/m4) kwamen bij 13% van de patiënten voor die pazopanib kregen.

De meest voorkomende CTC-graad 3/4 bijwerkingen bij pazopanib zijn hypertensie (4%) en diarree (4%). Arteriële thrombotische event trad op bij 3% of pazopanib-treated (hartinfarct 2%, CVA <1%, TIA <1%). Bloedingen (CTC-graad 1 t/m4) kwamen bij 13% van de patiënten voor die pazopanib kregen (14).

Cardiotoxiciteit

In een observationele studie uit één ziekenhuis werd beschreven dat behandeling met sunitinib en sorafenib aanleiding kan geven in 33.8% van de patiënten tot cardiotoxiciteit bestaande uit een acuut coronair syndroom, ritmestoornissen of daling in de ejectiefractie (41). Ook een aantal retrospectieve studies laat zien dat een daling in de ejectiefractie in 6.9-15% van de patiënten optreedt (44) (45) (46). Risicofactoren voor het optreden van een daling in de ejectiefractie zijn coronaire hartziekte, hypertensie en decompensatio cordis in de voorgeschiedenis. Na behandeling van deze cardiale events kon een groot deel van de patiënten al of niet met dosis reductie doorbehandeld worden (41). Bij behandeling van patiënten met een TKI dient rekening gehouden te worden met cardiale toxiciteit met name bij de patiënten die risicofactoren voor het ontwikkelen hiervan hebben. Controle van de ejectiefractie voor behandeling en na start van de behandeling en behandeling van het eventuele optreden van hypertensie dient nauwgezet te gebeuren.

Patiëntenperspectief

Voor IFN- α beschrijven meerdere gerandomiseerde studies (RCTs) (9) (47) (22) (15) en prospectieve cohort studies (24) (23) een snelle significante verslechtering van de levenskwaliteit, zonder volledig herstel nadien. In combinatie met 13-cis-retinoïnezuur lijkt de verslechtering nog meer uitgesproken (15) (24). Behandeling met IFN- α resulteert eveneens in een toename van nierkanker symptomen (9) (47). Deze toename is significant meer uitgesproken dan tijdens behandeling met sorafenib (9) en sunitinib (47). Behandeling met de tyrosinekinaseremmers sorafenib (48) (29) (30) en sunitinib (47) (29) (30) resulteert eveneens in een snelle daling van de levenskwaliteit en een toename van nierkanker symptomen, maar deze effecten zijn niet uitgesproken en significant minder uitgesproken dan tijdens behandeling met IFN- α (9) (47) [of in vergelijking met placebo (voor sorafenib) (48)]. Voor everolimus tenslotte beschrijft 1 RCT vergelijkbare scores op de FKSI-DRS en de EORTC QLQ-30 in vergelijking met placebo (42).

Conclusies

Het is aangetoond dat behandeling met IFN-a resulteert in een verslechtering van de levenskwaliteit en een toename van nierkanker symptomen.

Niveau 1: A2 Escudier 2009c (9), Cella 2008 (47), Négrier 2007 (49), Motzer 2000 (28)

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met sorafenib of sunitinib minder uitgesproken negatieve effecten heeft op de levenskwaliteit of nierkanker symptomen dan behandeling met IFN-a of placebo.

Niveau 3: A2 Escudier 2009c (9), Cella 2008 (47), Bukowski 2007 (48)

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met everolimus vergelijkbare effecten heeft op de levenskwaliteit of nierkanker symptomen als placebo.

Niveau 3: A2 Motzer 2008 (42)

Economische aspecten

Sunitinib in eerstelijns behandeling

Er werden twee kosteneffectiviteitsanalyses geïdentificeerd voor sunitinib in eerste lijn voor de behandeling van niercelcarcinoom (50) (NICE technology appraisal guidance (51)]. In beide studies was IFN- α opgenomen

als comparator. De US studie vergeleek ook met interleukine-2 (IL-2), maar deze behandeling werd uiteindelijk gedomineerd door de bestudeerde alternatieven (die op basis van deze studie beter en goedkoper zijn) (50). De US studie berekende een incrementele kosteneffectiviteit ratio (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) van bijna \$53 000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QUALY, quality-adjusted life year). Hierbij wordt opgemerkt dat dit de resultaten zijn van de deterministische analyse. Het resultaat van de probabilistische analyse was minder positief en bedroeg bijna \$58 000 per gewonnen QUALY. De auteurs van deze (niet volledig onafhankelijke) studie concludeerden dat het resultaat kosteneffectief is, aangezien dit binnen de grenzen valt van wat de maatschappij bereid is te betalen.

Een tweede studie uitgevoerd voor NICE in de UK vergeleek sunitinib met IFN- α voor vier populaties (NICE technology appraisal guidance (51)). Op basis van klinische evidentie werd enkel de kosteneffectiviteit berekend voor patiënten die in aanmerking komen voor immuuntherapie. Voor de andere populaties zou de berekening hypothetisch zijn, aangezien goede evidentie over de werkzaamheid momenteel ontbreekt. In een eerste analyse berekenden de onderzoekers een ICER van ongeveer £105 000 per QUALY. Verschillende aanpassingen aan het model (zoals de eerste cyclus behandeling met sunitinib die gratis is en optimistische impact op progressie-vrije overleving en algemene overleving) resulteerden in een ICER van ongeveer £54 000 per QUALY. Sunitinib werd echter beschouwd als eens levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie. Daarom besloten de auteurs om, ondanks de relatief hoge ICER, sunitinib toch aan te bevelen voor de 1ste lijnsbehandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom waarvoor immuuntherapie geschikt is (en die een 'Eastern Cooperative Oncology Group' performance score van 0 of 1 hebben).

Sorafenib in eerstelijns behandeling

NICE in de UK bekeek ook de 1ste lijnsbehandeling met sorafenib (NICE technology appraisal guidance (52)). Er werd geen kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd, aangezien er onvoldoende bewijs was voor de werkzaamheid van deze behandeling voor patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom waarvoor immuuntherapie niet geschikt is.

Temsirolimus in eerstelijns behandeling

De studie van NICE (die trouwens dezelfde is als Hoyle et al.) omvat de beoordeling van verschillende behandelingen (53) (NICE technology appraisal guidance (52)) waaronder ook temsirolimus. Een ICER van meer dan £90 000 per QUALY werd berekend en niet als kosteneffectief beoordeeld door de auteurs. Net zoals bij sunitinib in 1ste lijn werd temsirolimus door NICE beoordeeld als een levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie. In tegenstelling tot sunitinib werd de hoge ICER (die na verschillende aanpassing een niveau bereikte van £102 000 per gewonnen QUALY) beschouwd als een niet-kosteneffectief gebruik van NHS middelen.

Bevacizumab in eerstelijns behandeling

Het NICE rapport bevat eveneens een evaluatie van bevacizumab in de 1ste lijnsbehandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom (NICE technology appraisal guidance (52)). De kosteneffectiviteit werd berekend voor de populatie van patiënten waarvoor immuuntherapie geschikt is. Voor de subgroep met een slechte prognose werd beslist geen berekening te maken wegens een te kleine steekproef van deze patiënten in de bevacizumab studie. De ICER voor bevacizumab in combinatie met IFN- α ten opzichte van

IFN- α monotherapie bedroeg meer dan £170 000 per gewonnen QUALY.

De NICE studie omvat verschillende herberekeningen op basis van een gewijzigde (meer optimistische) hazard ratio. Namelijk een verlaagde cumulatieve dosis, een verminderd gemiddeld aantal toedieningen in combinatie met verlaagde toedieningskosten en tenslotte een korting op de prijs van bevacizumab. Op die manier berekende men een ICER van ongeveer £54 000 per gewonnen QUALY. Dit werd beschouwd als een onderschatting wegens het niet volledig in rekening brengen van de negatieve impact op de levenskwaliteit door neveneffecten.

In tegenstelling tot de bovenvermelde behandelingen blijkt bevacizumab een licentie te hebben voor een relatief grote populatie over verschillende indicaties heen. Zodoende werd bevacizumab niet als kosteneffectief beschouwd voor de 1ste lijnsbehandeling van niercelcarcinoom.

Sorafenib in tweedelijns behandeling

Voor sorafenib in 2de lijn berekende NICE een kosteneffectiviteit van ongeveer £75 000 per gewonnen QUALY⁴⁹⁴ [NICE technology appraisal guidance (52)]. Net zoals bij temsirolimus werd sorafenib in 2de lijnsbehandeling beoordeeld als een levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie. Ook deze keer concludeerde men dat het gebruik van deze klinisch doeltreffende behandeling beschouwd dient te worden als een niet-kosteneffectief gebruik van NHS middelen.

Conclusie Economische aspecten

Verschiedene economische evaluaties werden geïdentificeerd voor systemische behandelingen van gemetastaseerd niercelcarcinoom in 1ste of 2de lijn. Ondanks de relatief hoge ICER werd enkel sunitinib in de 1ste lijnsbehandeling als kosteneffectief beoordeeld door NICE, omdat het als een levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie werd beschouwd. De andere alternatieven werden wegens een gebrek aan klinisch bewijs en/of een te hoge ICER als niet kosteneffectief gebruik van middelen beschouwd.

Om verdere uitspraken te doen over de mogelijke kosteneffectiviteit in de Nederlandse context moet een contextspecifieke evaluatie gemaakt worden. De focus zou hierbij in de eerste plaats kunnen liggen op behandelingen met de meest overtuigende klinische werkzaamheid. Alle bovenvermelde studies toonden aan dat de resultaten gevoelig zijn voor de onderliggende kosten en voor assumpties over de impact op de levenskwaliteit. Dit laatste is vaak een pijnpunt. Zo werd bijvoorbeeld de impact op levenskwaliteit door hypertensie als onbestaand verondersteld wegens het niet aanwezig zijn van dergelijke data (54). Een andere studie verlaagde enkel de dosis waardoor er eigenlijk een positieve invloed gecreëerd werd door een negatief effect (50). Dit zorgt ervoor dat bepaalde ICERs hoogst waarschijnlijk onderschat worden.

Wat de kosten betreft vermelden verscheidene auteurs terecht dat resultaten enkel transfereerbaar zijn naar een andere context onder de minimum voorwaarde dat de kosten gelijkwaardig zijn (54) (53) (55). Dit betreft zowel de kosten voor de behandeling als voor opvolging van de patiënten. Voor de eerste categorie zijn er reeds Nederlandse kostengegevens beschikbaar uit de literatuur (vb. de apotheekinkoopprijs van een verpakking sorafenib [112 tabletten à 200 mg] was € 3 578 in 2006) (College voor zorgverzekeringen, September 2006). Verder onderzoek naar de vergelijkbaarheid van de kosten lijkt aangewezen.

Conclusie overige overwegingen

Op basis van de overige overwegingen kan er geen voorkeur worden uitgesproken voor één bepaald middel. Temsirolimus is bij niet-helderceelig niercelcarcinoom het enige beschikbare medicijn. Bij helderceelig niercelcarcinoom moet het verschil in bijwerkingen en het verschil in toediening worden afgewogen bij de individuele patiënt: sunitinib en pazopanib hebben bepaalde bijwerkingen en de toediening is oraal. Bevacuzimab met IFN- α hebben bepaalde bijwerkingen en de toediening is intraveneus en subcutaan.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aangetoond dat behandeling met sunitinib resulteert in een verbetering van de PFS en OS t.o.v. IFN- α bij patiënten met good of intermediate risk (volgens MSKCC-criteria) helderceelig niercelcarcinoom.

Niveau 1: A1 Coppin 2009 (12), A2 Motzer 2007 (2), Motzer 2009 (1)

Het is aangetoond dat behandeling met bevacuzimab en IFN- α resulteert in een verbetering van de PFS bij patiënten met good of intermediate risk (volgens MSKCC-criteria) helderceelig niercelcarcinoom na tumornefrectomie.

Niveau 1: A1 Copin 2009 (12), A2 Escudier 2007 (19), A2 Rini e.a., 2008 (5)

Het is aannemelijk dat behandeling met pazopanib resulteert in een verbetering van de PFS t.o.v. placebo bij patiënten met good of intermediate risk (volgens MSKCC-criteria) helderceelig niercelcarcinoom.

Niveau 2: A2 Sternberg 2010 (14)

Het is aangetoond dat behandeling met temsirolimus resulteert in een verbetering van de OS t.o.v. IFN- α bij patiënten met poor risk (volgens MSKCC-criteria) helderceelig niercelcarcinoom.

Niveau 1: A1 Copin 2009 (12), A2 Hudes 2008 (11)

Er is geen standaard behandeling voor patiënten met niet-helderceelig niercelcarcinoom. De werkgroep is van mening dat patiënten in onderzoeksverband behandeld dienen te worden.

Niveau 4

Samenvatting conclusies systemische therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom

Type RCC	MSKCC-risico groep	1 ^e lijns therapie*	2 ^e lijns therapie*	3 ^e lijns therapie
Helderceilig	Good of intermediate	sunitinib IFN- α +bevacizumab pazopanib	everolimus na eerdere TKI	everolimus na eerdere TKI(s)
			sorafenib na eerdere cytokine therapie pazopanib na eerdere cytokine therapie	
	Poor	temsirolimus		
Niet-helderceilig	Good	**		
	Intermediate	**		
	Poor	**		
Overige niet-helderceilig		**		

*Doserings: IFN- α 9 MU 3 maal per week subcutaan, bevacizumab 10mg/kg tweewekelijks intraveneus; sunitinib 50 mg dagelijks oraal gedurende 4 weken, waarna 2 weken rust (overwogen kan worden 37.5 mg continu indien het klassieke schema minder goed wordt verdragen); sorafenib 2 maal daags 400 mg oraal; temsirolimus 25 mg wekelijks intraveneus; pazopanib 800 mg dagelijks oraal.

** Geen standaard behandeling voorhanden. Patiënten dienen in onderzoeksverband behandeld te worden. Indien geen onderzoek beschikbaar is, kan in overleg met patiënt gekozen worden voor behandeling conform helderceilig niercelcarcinoom.

Samenvatting literatuur

Sunitinib (fase III)

Sunitinib is een orale VEGF tyrosine kinase remmer. Dit middel werd onderzocht met het volgende schema: dagelijks 50 mg oraal gedurende 4 weken waarna een rustperiode van 2 weken volgt (1). Gezien het doel, remming van de tumor angiogenese, is dit schema niet voor de hand liggend, en lijkt het logischer te kiezen voor een continue dosering, zoals later is onderzocht.

In een 'randomised controlled trial' (RCT) werd sunitinib vergeleken met IFN- α . Hierbij werden alleen patiënten met helderceilig niercelcarcinoom (n=750), met good (38% in sunitinib arm versus 34% in IFN- α -arm), intermediate (56% versus 59%) en poor (6% versus 7%) MSKCC-prognose en een behandelindicatie (i.e. progressieve ziekte) onderzocht (2). 90% had voorheen een tumor nefrectomie ondergaan.

Op basis van een onafhankelijke analyse bleek de partiële respons en complete remissie 38.9% in sunitinib-groep versus 8.4% in IFN- α groep te zijn (odds ratio 6.34, 95% CI: 4.4-9.2, p<0.000001 log rank).

Een update in 2009 (1) liet respectievelijk een 47% overall respons rate zien in de sunitinib-arm (3% complete respons en 44% partiële respons) versus 12% overall respons rate in de interferon arm (1% complete respons en 11% partiële respons).

Progressie-vrije overleving (PFS) was het primaire eindpunt en was verdubbeld in de sunitinib-arm in vergelijking met de IFN- α arm (11.0 versus 5.1 maanden, hazard ratio 0.54, 95% CI: 0.44-0.66, $p < 0.000001$ log rank). De mediane PFS was beter voor de good en intermediate risico groep. Voor de "poor risk" groep kon dit niet worden aangetoond, waarbij opgemerkt dient te worden dat slechts 6% van de onderzochte populatie behoorde tot de "poor risk" groep. Aanvankelijk was de OS niet significant toegenomen, bij een latere interim analyse werd toch -ondanks de cross-over van IFN- α naar sunitinib- een niet significante winst in overleving gevonden voor de met sunitinib behandelde patiënten (26.4 vs. 21.8 maanden; HR 0.821, 95%CI: 0.673-1.001, $p=0.051$) (1).

In deze studie had een klein deel van de patiënten voorheen geen nefrectomie ondergaan ($n=35$; 9%) in de sunitinib groep en ($n=40$; 11%) in de IFN- α groep. Alhoewel er een analyse werd gedaan voor deze kleine subgroepen en het voordeel in PFS ook meer uitgesproken aanwezig lijkt te zijn bij patiënten met een nefrectomie ($n=673$), HR 0.38 (95% CI: 0.30 to 0.53) vs HR patiënten zonder nefrectomie ($n=77$) van 0.58 (95% CI: 0.24 to 1.03), wijst de 95% confidence interval er op dat er formeel geen verschil kan worden aangetoond voor deze vergelijking. Het zou kunnen zijn dat sunitinib even effectief is in beide groepen, maar hiertoe zijn studies nodig om een al dan niet mogelijk verschil in effectiviteit bij patiënten met de nier nog in situ versus patiënten die ooit voorheen reeds een nefrectomie ondergingen, aan te tonen.

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Bevacizumab + IFN- α (2 fase III's)

Bevacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan VEGF.

In een RCT werd de combinatie van bevacizumab en IFN- α vergeleken met IFN- α plus placebo bij 649 overwegend heldercellig niercelcarcinoom patiënten met progressie van hun gemetastaseerde ziekte, die nog geen systemische behandeling hadden gehad (3) (4). Alle patiënten hadden tumornefrectomie dan wel partiële nefrectomie ondergaan voor start van de behandeling en deze studie kan derhalve geen antwoord geven op de vraag over effectiviteit bij patiënten met de primaire tumor nog in situ.

De patiëntenpopulatie behoorde met name tot de good (27% in combinatie-arm en 29% in IFN- α monotherapie-arm) en intermediate (56% in beide armen) risico MSKCC-groep (poor risk 9% versus 7%). De combinatie van bevacizumab (10 mg/kg intraveneus twee wekelijks) en IFN- α (9 ME subcutaan, 3 maal per week) gaf een respons percentage van 31% t.o.v. slechts 13% voor IFN- α alleen (odds ratio 3.1, 95% CI: 2.0-4.7, $p < 0.001$).

Het protocol werd tussentijds aangepast (voordat OS data beschikbaar waren, omdat de data van de sunitinib trial bekend werden), waarbij de progressie vrije overleving (PFS) het primaire eindpunt werd. De PFS bleek bijna verdubbeld te zijn van 5.4 naar 10.2 maanden in de combinatie arm met bevacizumab en IFN- α (interim gestratificeerd hazard ratio 0.61, 95% CI: 0.51-0.73, $p < 0.0001$ log rank).

De monitor commissie adviseerde vervolgens dat de patiënten in de interferon groep die geen progressie van de ziekte toonden, verder behandeld moesten worden met de combinatie van IFN- α en bevacizumab. Er was op dat moment geen verschil in overall survival (OS) aangetoond (3). Inmiddels is er een tweede publicatie verschenen met de data van de overall survival (4).

In een andere RCT bij 732 patiënten werd eveneens de combinatie van bevacizumab en IFN- α vergeleken met IFN- α alleen (CALBG 90206) (5). Tumornefrectomie was bij 85% van de patiënten verricht voor start van

de behandeling. Van de patiënten behoorde 26% tot de good prognosis, 64% tot intermediate prognosis en 10% tot de poor prognosis MSKCC-groep. Bevacizumab plus IFN- α gaf een hoger response percentage dan IFN- α monotherapie (25.5% [95% CI: 20.9% to 30.6%] versus 13.1% [95% CI: 9.5% to 17.3%], $p=0.0001$). De PFS was 8.5 maanden bij patiënten die werden behandeld met bevacizumab plus IFN- α (95% CI: 7.5 to 9.7 maanden) versus 5.2 maanden (95% CI: 3.1 to 5.6 maanden) bij patiënten die IFN- α monotherapie kregen ($p=0.0001$ log rank; hazard ratio 0.71 (95% CI: 0.61-0.83, $p=0.0001$). Het eindpunt OS werd niet bereikt. Toxiciteit was vaker aanwezig in de groep behandeld met bevacizumab en IFN- α , inclusief vaker CTC-graad 3 hypertensie (9% versus 0%), anorexia (17% versus 8%), moeheid (35% versus 28%), en proteïnurie (13% versus 0%).

Of bovenstaande resultaten met sunitinib en bevacizumab plus IFN- α kunnen worden geëxtrapoleerd naar de poor risk patiënten kan geen uitspraak over worden gedaan. Aangezien er geen directe vergelijking is tussen sunitinib en bevacizumab met IFN- α kan geen uitspraak worden gedaan over een mogelijk verschil in interventie effectiviteit tussen deze 2 regimes bij gemetastaseerde heldercellige niercelcarcinoom patiënten. In de sunitinib phase III studie (2) verdubbelde de mediane progressive vrije overleving van ongeveer 5 tot ongeveer 11 maanden met de interventie (HR sunitinib 0.42; 95% CI: 0.32 to 0.54). In de twee bevacizumab plus IFN- α phase III studies verbeterde de HR voor bevacizumab plus IFN- α (HR 0.63; 95% CI: 0.52 to 0.75) (3) en in de CALGB trial was de toename in PFS na de combinatie van bevacizumab plus IFN- α minder groot (PFS bevacizumab + IFN- α 8.5 maanden). (Brian 2008). Studies met een indirecte vergelijking werden geëxcludeerd door de werkgroep (6) (7).

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Sorafenib (fase II's)

Sorafenib is een orale remmer van de VEGF receptor tyrosinekinase. Sorafenib gecombineerd met IFN- α bleek even effectief te zijn als sorafenib alleen als eerste-lijnsbehandeling ($n=60$) (8). Sorafenib monotherapie is bij 189 heldercellig niercelcarcinoom patiënten onderzocht in een gerandomiseerde fase II studie (9). Hierbij bleek met sorafenib (2 maal daags 400 mg oraal) geen verbetering in PFS te bereiken in vergelijking tot IFN- α . Een minderheid had een partiële respons bij behandeling met sorafenib. Nieuwe combinaties van targeted therapie en chemotherapie worden op dit moment onderzocht. Recent werd ondermeer de resultaten van een fase II studie met de combinatie van sorafenib en gemcitabine plus capecitabine, beide frequent toegediend in lage dosering (zogenaamde metronome chemotherapie), gerapporteerd (10).

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Temsirolimus (fase III)

Temsirolimus is een mammalian target of rapamycin (mTOR) remmer. In een 3-armige RCT werd temsirolimus monotherapie (25 mg wekelijks intraveneus (i.v.) vergeleken met standaard dosering IFN- α en met de combinatie van een lagere dosis temsirolimus (15 mg wekelijks i.v.) en IFN- α monotherapie als eerstelijns behandeling bij 626 patiënten met minimaal drie van zes gedefinieerde ongunstige factoren voor overleving (11). De additionele factor betrof aanwezigheid van metastasen in meerdere organen. Bij het toepassen van de MSKCC-criteria op de patiëntenpopulatie blijken 115 patiënten een intermediate

risico en 301 patiënten een poor risico volgens MSKCC-criteria te hebben (12). Alle histologische subtypen niercelcarcinoom patiënten mochten geïnccludeerd worden in deze studie; 20% had een niet-heldercellig niercelcarcinoom. 67% van de patiënten had vooraf een tumornefrectomie ondergaan.

Partiële remissies kwamen bij minder dan 9% voor en was niet significant verschillend tussen de drie armen van de studie.

De overleving in de temsirolimus-arm was toegenomen ten opzichte van de IFN- α arm, namelijk 10.9 versus 7.3 maanden (hazard ratio 0.73, 95% CI: 0.58-0.92, $p=0.008$ log rank). De patiëntengroep met een niet-heldercellig niercelcarcinoom had eveneens een significant betere OS bij behandeling met temsirolimus dan de IFN- α groep (hazard ratio 0.55, 95% CI: 0.33-0.90, $p<0.05$). Tussen de combinatie temsirolimus-IFN- α en IFN- α monotherapie was geen significant verschil in OS. Bij deze studie dient opgemerkt te worden dat de 95%-CI wijd is, hetgeen erop duidt dat de statistische significantie van verbeterde overleving in de interventie arm niet zo groot is.

Het bijwerkingenprofiel was verschillend tussen de 3 armen van de studie, echter aantal CTC-graad 3-4 bijwerkingen was significant lager onder temsirolimus behandeling dan IFN- α therapie (respectievelijk 67% en 78%, $p=0.02$). De belangrijkste bijwerking van IFN- α was moeheid, terwijl de belangrijkste bijwerkingen van temsirolimus huiduitslag, oedeem en stomatitis waren. In een subgroep analyse bleken de OS en PFS in de met temsirolimus behandelde patiënten niet significant te verschillen tussen patiënten met een heldercellig versus niet-heldercellig niercelcarcinoom (respectievelijk 10.7 en 5.5 bij heldercellig niercelcarcinoom versus 11.6 en 7.0 maanden bij andere histologie) (13)

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Pazopanib (fase III, 1e en 2e lijns)

Pazopanib is een oraal middel dat de VEGF-receptor, platelet-derived growth factor (PDGF) receptor en c-Kit inhibeert en de angiogenese remt. In 2010 werden de resultaten bekend van een fase III studie met deze targeted agent (14). In deze RCT werden in totaal 435 patiënten met een vooral heldercellig (90%) lokaal uitgebreid of gemetastaseerd niercelcarcinoom geïnccludeerd, 233 patiënten (54%) hadden vooraf geen systemische therapie gehad en 202 (46%) hadden vooraf een behandeling met immuuntherapie ondergaan. Het betreft dus zowel eerstelijns studie ($n= 233$) als een tweedelijns behandeling met 39% good risk en 54% intermediate risk patiënten. 88.5% van de patiënten had een nefrectomie ondergaan voorafgaande aan deelname.

Het remissiepercentage in de pazopanib groep was 30% (95% CI: 25.1-35.6) met bij één patiënt een complete remissie. In de eerstelijns therapie groep was de respons rate 32% en dit was 29% in de cytokine-voorbehandelde groep. De PFS in de pazopanib groep was significant langer dan in de placebogroep voor de totale onderzoekspopulatie (mediaan PFS, 9.2 versus 4.2 maanden; HR, 0.46; 95% CI; 0.34-0.62; $p<0.0001$). Dit gold ook voor de eerstelijns behandeling subpopulatie (mediaan PFS, 11.1 versus 2.8 maanden; HR, 0.40; 95% CI; 0.27-0.60; $p<0.0001$), en de tweedelijns therapie groep (mediaan PFS, 7.4 versus 4.2 maanden; HR, 0.54; 95% CI; 0.35-0.84; $p<0.001$). De data voor OS waren nog niet beschikbaar. Deze fase III studie betrof aanzienlijk minder patiënten dan de fase III studies van andere targeted agents. Derhalve de huidige aanbeveling van pazopanib als alternatief bij de keuze van eerstelijns therapie (na

sunitinib danwel bevacizumab en IFN- α) en als alternatief bij de keuze van tweedelijns therapie (na sorafenib).

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Tabel 1 Eerstelijns studies bij good and intermediate risk

<i>Studie</i>	<i>Interventie</i>	<i>N</i>	<i>mediane PFS of OS (maanden)</i>	<i>HR</i>	<i>95% interval HR voor PFS of OS</i>	<i>p waarde</i>
Motzer 2007 (15)	Sunitinib	375	11 (PFS)	0,42	0,32 - 0,54	p<0,001
	IFN- α	375	5 (PFS)			
Motzer 2009 (16)	Sunitinib		26,4 (OS)*	0,821	0,673 - 1,001	0,051
	IFN- α		21,8 (OS)*			
Escudier 2007 (3)	Bevacizumab en IFN- α	327	10,2 (PFS)	0,75	0,63 - 0,52	p<0,0001
	IFN-a	325	5,4 (PFS)			
Rini 2008 (17)	Bev+IFN- α	369	8,5 (PFS)	0,71	0,61 - 0,83	p<0,0001
	IFN-a	363	5,2 (PFS)			
Sternberg 2010 (18)	Pazopanib	155	11,1 (PFS)	0,40	0,27 - 0,60	p<0,001
	Placebo	78	2,8 (PFS)			

*PFS was primaire eindpunt, maar in eindanalyse werd inmiddels ook OS gerapporteerd.

Tabel 2 Eerstelijns studie met mTOR remmer bij poor risk (inclusief 30% intermediate risk)

<i>Studie</i>	<i>Interventie</i>	<i>N</i>	<i>mediane OS</i>	<i>HR</i>	<i>95% interval HR voor OS</i>	<i>p waarde</i>
Hudes 2007 (11)	Temsirolimus	209	10,9	0,73	0,58 - 0,92	p = 0,008
	IFN- α	207	7,3			

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 31-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for

- sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
- 2 - Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- 3 - Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007 Dec 22b;370(9605):2103-11.
- 4 - Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. J Clin Oncol. 2010 Apr 5.
- 5 - Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008 Nov;26(33):5422-8.
- 6 - Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. BMC Cancer 2009 Jan 27;9:34.:34.
- 7 - Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, Rogers G, Green C, Moxham T, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. Br J Cancer 2009 Jul 21;101(2):238-43.
- 8 - Jonasch E. Presurgical therapy in metastatic renal cell carcinoma. Expert rev anticancer ther, 2007 Jan;7(1):73-8.
- 9 - Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009 Mar 10b;27(8):1280-9.
- 10 - Bellmunt J, Trigo J, Calva E, et al. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib,gemcitabine, and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase 2 study (SOGUG-02-06) Lancet Oncol. 2010 Apr;11(4):350-7. Epub 2010 Feb 15.
- 11 - Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 May 31;356(22):2271-81.
- 12 - Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2):CD006017.
- 13 - Dutcher JP, de SP, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. Med Oncol 2009;26(2):202-9.
- 14 - Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2010 Jan 25.
- 15 - Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2000;18(16):2972-80.
- 16 - Shannon BA, Cohen RJ, de BH, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol 2008 Oct;180(4):1257-61.
- 17 - Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. Eur Urol 2008 May;53(5):1003-11.
- 18 - Svedman C, Sandström P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kälkner KM, Nilsson S, Wersäll P. A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. Acta Oncol. 2006;45(7):870-5.
- 19 - Escudier B, Lassau N, Angevin E, Soria JC, Chami L, Lamuraglia M, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. Clin Cancer Res. 2007;13(6):1801-9.
- 20 - Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. Ann Oncol 2008 Aug;19(8):1387-92.
- 21 - Bex A, Mallo H, Kerst M, Haanen J, Horenblas S, De Gast GC. A phase-II study of pegylated interferon alfa-2b for patients with metastatic renal cell carcinoma and removal of the primary tumor. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2005;54(7):713-9.
- 22 - Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2,

or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer 2007 Dec 1;110(11):2468-77.

23 - Feldman DR, Kondagunta GV, Schwartz L, Patil S, Ishill N, DeLuca J, et al. Phase II trial of pegylated interferon-(alpha)2b in patients with advanced renal cell carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer. 2008;6(1):25-30.

24 - Wong M, Goldstein D, Woo H, Testa G, Gurney H. Alpha-interferon 2a and 1 3-cis-retinoic acid for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Intern Med J. 2002;32(4):158-62.

25 - Kinouchi T, Sakamoto J, Tsukamoto T, Akaza H, Kubota Y, Ozono S, et al. Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis. J Cancer Res Clin Oncol 2006 Aug;132(8):499-504.

26 - Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2009;48(1):9-17.

27 - Kontovinis LF, Papazisis KT, Touplikioti P, Andreadis C, Mouratidou D, Kortsaris AH. Sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: Clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. BMC Cancer. 2009;9.

28 - Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.[see comment]. JAMA. 2006;295(21):2516-24.

29 - Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(25):4068-75.

30 - Herrmann E, Bierer S, Gerss J, Kopke T, Hertle L, Wulfig C. Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients. Oncology. 2008;74(3-4):216-22.

31 - Zimmermann K, Schmittel A, Steiner U, Asemissen AM, Knoedler M, Thiel E, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. Oncology. 2009;76(5):350-4.

32 - Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2007;37(10):755-62.

33 - Riechelmann RP, Chin S, Wang L, Tannock IF, Berthold DR, Moore MJ, et al. Sorafenib for metastatic renal cancer: the Princess Margaret experience. Am J Clin Oncol. 2008;31(2):182-7.

34 - Zhang H, Dong B, Lu JJ, Yao X, Zhang S, Dai B, et al. Efficacy of sorafenib on metastatic renal cell carcinoma in Asian patients: results from a multicenter study. BMC Cancer. 2009;9:249.

35 - Procopio G, Verzoni E, Gevorgyan A, Mancin M, Pusceddu S, Catena L, et al. Safety and activity of sorafenib in different histotypes of advanced renal cell carcinoma. Oncology. 2007;73(3-4):204-9.

36 - Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis.[see comment]. Clin Genitourin Cancer. 2009;7(1):11-9.

37 - Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. Acta Oncologica. 2008;47(2):176-86.

38 - Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. The Lancet Oncology. 2009;10(8):757-63.

39 - Je Y, Schutz FAB, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Lancet Oncol. 2009;10(10):967-74.

40 - Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. Br J Cancer. 2008;99(3):448-54.

41 - Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2008;26(32):5204-12.

42 - Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008 Aug 9;372(9637):449-56.

43 - Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. Cancer. 2009;115(11):2438-46.

44 - Chu D, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Lancet. 2007;370(9604):2011-9.

45 - Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. Ann oncol.2009; 20(9):1535-42.

- 46 - Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. Ann Oncol.2008;19(9):1613-8.
- 47 - Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.
- 48 - Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B, Sorafenib TCTG. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. Am J Clin Oncol. 2007;30(3):220-7.
- 49 - Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc SJ, et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. Urol Oncol 2004 Jan;22(1):25-31.
- 50 - Remak E, Charbonneau C, Negrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(24):3995-4000.
- 51 - Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging 1991; 32(2):69-118.
- 52 - Junker K, Weirich G, Amin MB, Moravek P, Hindermann W, Schubert J. Genetic subtyping of renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization. Recent Results Cancer Res. 2003 162:169-75.
- 53 - Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Value in Health. 2010;13(1):55-60.
- 54 - Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. Value in Health. 2010;13(1):61-8.
- 55 - Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJ, Kataja V, Vuorinen RL, Kellokumpu-Lehtinen PL. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. Clinical Therapeutics. 2008;30(2):382-92.

Niercelcarcinoom - Targeted therapie (tweedelijns)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van targeted tweedelijns therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom good of intermediate prognose volgens MSKCC-criteria die tevoren cytokine therapie hebben ondergaan, dient behandeling gestart te worden met systemische therapie in de vorm van de TKI sorafenib. Een alternatief is pazopanib.

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom good of intermediate prognose volgens MSKCC-criteria die tevoren eerstelijns systemische therapie kregen met een TKI (sunitinib of sorafenib) dient behandeling gestart te worden met de tweedelijns systemische therapie met de mTOR remmer everolimus.

De werkgroep is van mening dat patiënten met een gemetastaseerd niet-heldercellig niercelcarcinoom in studieverband moeten worden behandeld.

Overwegingen

Zie tabel 11 overwegingen (zie {bijlage 10})

Op basis van de overige overwegingen kan er geen voorkeur worden uitgesproken voor één bepaald middel. Alle middelen hebben bepaalde bijwerkingen en de voorkeur voor een bepaald middel is afhankelijk van de patiënt (veiligheid, zie overige overwegingen eerstelijns therapie). De drie tweedelijns middelen worden alle oraal toegediend (patiëntenperspectief).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aangetoond dat behandeling met sorafenib bij progressie tijdens of na immuuntherapie resulteert in een verbetering van PFS bij patiënten.

Niveau 1: A1 Coppin 2009 (7), A2 Escudier 2007 (8)

Het is aannemelijk dat behandeling met pazopanib resulteert in een verbetering van de PFS t.o.v. placebo bij patiënten met good of intermediate risk (volgens MSKCC-criteria) heldercellig niercelcarcinoom.

Niveau 2: A2 Sternberg 2010 (6)

Het is aannemelijk dat behandeling met everolimus bij progressie tijdens of na 1 of 2 tyrosinekinaseremmers resulteert in een verbetering van PFS bij patiënten.

Niveau 2: A2 Motzer 2008 (4)

Op dit moment zijn er geen studieresultaten naar tweedelijns behandeling bij niet-heldercellig RCC

Niveau 4: Mening werkgroepleden

Tabel Samenvatting conclusies systemische therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom

Type RCC	MSKCC-risico groep	1 ^e lijns therapie*	2 ^e lijns therapie*	3 ^e lijns therapie
Helderceilig	Good of intermediate	sunitinib IFN-a+bevacizumab pazopanib	everolimus na eerdere TKI	everolimus na eerdere TKI(s)
			sorafenib na eerdere cytokijne therapie pazopanib na eerdere cytokine therapie	
	Poor	temsirolimus		
Niet-helderceilig	Good	**		
	Intermediate	**		
	Poor	**		
Overige niet-helderceilig		**		

* Doseringen: IFN- α 9 MU 3 maal per week subcutaan, bevacizumab 10 mg/kg tweewekelijks intraveneus; sunitinib 50 mg dagelijks oraal gedurende 4 weken, waarna 2 weken rust (overwogen kan worden 37.5 mg continu indien het klassieke schema minder goed wordt verdragen); sorafenib 2 maal daags 400 mg oraal; temsirolimus 25 mg wekelijks intraveneus; pazopanib 800 mg dagelijks oraal.

** Geen standaard behandeling voorhanden. Patiënten dienen in onderzoeksverband behandeld te worden. Indien geen onderzoek beschikbaar is kan in overleg met patiënt gekozen worden voor behandeling conform helderceilig niercelcarcinoom.

Samenvatting literatuur

Sorafenib

De omvangrijkste studie bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom op dit moment is de eerste studie met een tyrosine kinase remmer die ook als eerste werd afgerond en leidde tot registratie van de eerste TKI bij niercelcarcinoom. Sorafenib werd toegediend aan 903 patiënten met progressieve ziekte na of tijdens IFN-a en gaf een verdubbeling van de PFS vergeleken met placebo, namelijk van 2.8 naar 5.5 maanden (hazard ratio 0.44, 95% CI: 0.35-0.55, $p < 0.00001$ log rank) (1). Aanvankelijk was er een trend dat de patiënten in de sorafenib-arm een langere OS hadden. Ten tijde van een latere analyse bleek dit mogelijke OS voordeel niet meer aanwezig te zijn, waarschijnlijk doordat 48% van de placebogroep patiënten alsnog behandeld werden met sorafenib (uiteindelijke OS 17.8 maanden voor patiënten in de sorafenib arm versus 15.2 maanden voor patiënten die oorspronkelijk toegewezen waren aan de placebo arm, hazard ratio 0.88, $p = 0.146$) (2). Echter, de vooraf aangekondigde analyse waarbij de patiënten die in de cross-over groep zaten niet in de analyse

werden betrokken, toonde een significant verschil in mediane OS voor patiënten die werden behandeld met sorafenib. De mediane OS nam toe van 14.3 naar 17.8 maanden in de sorafenib arm (hazard ratio 0.78, 95% CI: 0.62-0.97, $p=0.0029$ log rank, O'Brien-Felming boundary $p=0.037$). Concluderend heeft sorafenib dus een statistisch significant voordeel boven placebo ('best supportive care') wat betreft OS, PFS en antitumor response bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.

Op dit moment zijn er nog geen resultaten beschikbaar van studies welke sorafenib versus sunitinib vergelijken in de groep patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Interessant gegeven is dat de incidentie van hersenmetastasen lager was in de sorafenib groep (3%) dan in de placebo groep (12%) ($p<0.05$) (3)

Everolimus (fase III)

Everolimus is een orale mTOR remmer. Er is een RCT verricht waarbij 410 patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom en die progressie hadden tijdens of binnen 6 maanden na het stoppen van één of twee tyrosinekinaseremmer(s) gerandomiseerd werden tussen everolimus of placebo (4). 74% van de patiënten had één tyrosinekinaseremmer gekregen (hetzij sunitinib hetzij sorafenib). 26% van de patiënten had twee tyrosinekinaseremmers gekregen (zowel sunitinib als sorafenib). De patiënten waren echter niet uitsluitend met tyrosinekinaseremmers voorbehandeld. Ongeveer 25% van de patiënten was tevens voorbehandeld met Interleukine-2 en ongeveer 50% van de patiënten was tevens voorbehandeld met Interferon. Een tumor respons werd slechts bij 1% in de everolimus-groep gezien versus 0% in de placebo-groep. PFS was significant beter in de everolimus-arm in vergelijking met de placebo-arm (respectievelijk 4.0 (95% CI: 3.7-5.5) versus 1.9 (1.8-1.9) maanden, hazard ratio 0.30, 95% CI: 0.22-0.40, $p<0.0001$). De OS was niet significant verschillend tussen beide groepen waarschijnlijk door cross-over van patiënten in de placebo-arm naar everolimus (HR 0.83, 95% CI: 0.50-1.37; $p=0.23$).

Pazopanib (fase III, gesplitst in 1^e en 2^e lijns therapie)

Pazopanib is ook als tweede lijns behandeling na cytokinebehandeling onderzocht. De resultaten hiervan zijn eerder in deze richtlijn beschreven (zie eerstelijns behandeling).

Bevacizumab

Toedienen van bevacizumab monotherapie bij ziekteprogressie gedurende of na immunotherapie liet alleen een verbetering van PFS (mediaan PFS 4.8 versus 2.5 maanden, hazard ratio 2.55, 95 CI, $p<0.01$) zien zonder verbetering van symptomen bij de 116 onderzochte patiënten (Yang 2003). Deze vroege observatie dat een hogere dosis bevacizumab leidde tot een hoger remissiepercentage was relevant voor de verdere ontwikkeling van therapie met een VEGF-ligand inhibitor bij niercelcarcinoom.

Lapatinib (fase III)

Lapatinib, een orale Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR1) en HER-2/neu remmer, liet geen verbetering in de OS zien ten opzichte van hormoontherapie in een RCT met 417 geïncludeerde patiënten (5). In de subgroep van 58% met EGFR1 overexpressie was de OS 10.6 maanden voor lapatinib versus 8.7 maanden voor hormoontherapie (hazard ratio 0.69, 95% CI: 0.5-1.0, $p=0.019$ log rank).

Tabel 1 Tweedelijns studies bij good and intermediate risk patiënten

Studie	Interventie	N	mediane PFS of OS	HR	95% interval HR voor PFS	p waarde
Escudier et al, 2007 (1)	sorafenib	451	5.5 (PFS)	0.44	0.35 - 0.55	p<0.00001
	placebo	452	2.8 (PFS)			
	sorafenib	451	17.8 (OS)	0.78	0.62-0.97	p= 0.029
	placebo	452	14.3 (OS)			
Motzer et al, 2008 (4)	everolimus	272	4.0 (PFS)	0.30	0.22 - 0.40	p<0.0001
	placebo	138	1.9 (PFS)			
Ravaud et al, 2008 (5)	lapatinib	209	10.6 (OS)	0.69	0.5-1.0	p=0.019
	hormoontherapie	207	8.7 (OS)			
Sternberg et al, 2010 (6)	pazopanib	135	7.4 (PFS)	0.54	0.35-0.84	p<0.001
	placebo	67	4.2 (PFS)			

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 31-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Escudier B, Lassau N, Angevin E, Soria JC, Chami L, Lamuraglia M, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. Clin Cancer Res. 2007;13(6):1801-9.
- 2 - Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009 Mar 10b;27(8):1280-9.
- 3 - Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma: treated with sorafenib. Ann Oncol. 2010 Jan 29.
- 4 - Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
- 5 - Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP, von der MH, Zantl N, Harper P, et al. Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 2008 May 10;26(14):2285-91.
- 6 - Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2010 Jan 25.
- 7 - Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2):CD006017.
- 8 - Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell

carcinoma. [N Engl J Med 2007 Jan 11a;356\(2\):125-34.](#)

Niercelcarcinoom - Hormonale therapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van hormonale therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Hormonale therapie wordt besproken bij "Onderbouwing".

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Niercelcarcinoomcellen brengen hormoonreceptoren (oestrogenen, progesteron en androgenen) tot expressie. Vroeger werd hormonale therapie gegeven aan patiënten met niercelcarcinoom, mede vanwege hormoongevoelige diermodellen, maar deze behandeling bleek geen noemenswaardige remissies te induceren. Gerandomiseerd onderzoek liet zien dat hormonale therapie inferieur is ten opzichte van cytokinetherapie 520. Hormonale therapie wordt als niet effectief beschouwd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Chemotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chemotherapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

De huidige cytostatica zijn weinig effectief bij het niercelcarcinoom en aanbevolen wordt patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom voornamelijk alleen in studieverband te behandelen met cytostatica.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Vinblastine monotherapie is niet effectief bij heldercellig niercelcarcinoom

Niveau 3 : B Pyrrhonen 1999 (1)

De meeste cytostatica zijn weinig effectief bij het niercelcarcinoom. 5-Fluorouracil al dan niet in combinatie met gemcitabine lijkt enige effectiviteit te hebben.

Niveau 3 : C Stadler 2003 (3)

Samenvatting literatuur

Proximale niertubuluscellen hebben een hoog expressieniveau van het multi-drug resistance (MDR) eiwit P-glycoproteïne, een membraanpomp, die actief stoffen uit de cel pompt. De meeste maligne niercelcarcinomen hebben overexpressie van P-glycoproteïne en dit verklaart waarom het niercelcarcinoom in het algemeen niet erg gevoelig is voor chemotherapie. Voorheen werden in vele kleine fase II studies vele cytostatica getest, zoals vinblastine, 5-FU (en thans ook capecitabine, i.e. orale 5-FU al dan niet in combinatie met gemcitabine), doxorubicine, taxanen en camptothecinen. In het algemeen werden geen of lage remissiepercentages waargenomen (<3%). Zowel vinblastine als 5-FU werden vooral in combinatie met immuuntherapie gegeven. Op grond van een gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van vinblastine versus interferon plus vinblastine bij 160 patiënten (Pyrrhonen 1999), een kleine fase II studie, kan worden geconcludeerd, dat vinblastine als monotherapie niet effectief is bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom. (1)

Capecitabine, orale 5-fluorouracil, bleek in een fase II studie bij 7% van de 30 patiënten een complete remissie te induceren en bij 27% van de patiënten een partiële remissie met een mediane duur van de remissies van 9, respectievelijk 8 maanden. Fluorouracil blijkt derhalve inderdaad actief bij het niercelcarcinoom, hetgeen een rationale vormde voor toepassing in combinaties met immuuntherapie. (2)

Combinatiechemotherapie induceert in het algemeen meer remissies, maar ook meer toxiciteit, zonder een duidelijke winst in overleving. Een retrospectieve analyse van Stadler (2003) laat zien dat de combinatie van

gemcitabine en 5-FU, al dan niet met immuuntherapie of thalidomide, 367 bij patiënten ingedeeld op basis van prognostische factoren volgens Motzer een vergelijkbare mediane overleving geeft. Helaas zijn er geen grote gerandomiseerde studies met cytostatica.

Bij patiënten met een collecting duct tumor (Bellini tumor) worden wel vaker remissies gezien na combinatiechemotherapie, zoals gemcitabine in combinatie met cisplatin of doxorubicine, of carboplatin plus een taxane. De remissiepercentages zijn echter laag en door de zeldzaamheid van deze tumoren zijn de studies van zeer geringe omvang.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 1 - Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol. 1999 Sep;17(9):2859-67.
- 2 - Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, Franzke A, Schrader A, Patzelt T, Kirchner H, Atzpodien J. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer 2000 Sep;83(5):583-7.
- 3 - Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J Urol. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5

Niercelcarcinoom - Chemo-immuntherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chemo-immuntherapie voor gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Dit wordt besproken bij "Onderbouwing".

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn geen argumenten voor het behandelen volgens een chemo-immuntherapie schema.

Samenvatting literatuur

In de gerandomiseerde Finse studie bij 160 patiënten werd IFN- α in combinatie met vinblastine vergeleken met vinblastine (Pyrhonen 1999). Therapie met IFN- α bleek de mediane overleving te verbeteren van 37,8 weken (i.e. 9 mnd, uitsluitend vinblastine) tot 67,6 weken (i.e. 17 maanden vinblastine plus Interferon ($p=0.049$)). Het remissiepercentage bedroeg 16,5% voor patiënten die de combinatie kregen en 2,5% voor patiënten die uitsluitend met vinblastine werden behandeld ($P = 0.0025$).

Hogere remissiepercentages worden gerapporteerd na behandeling met 'triple therapy', bestaande uit IFN- α , IL-2 en 5-Fluorouracil. In een gerandomiseerd onderzoek werd niet aangetoond dat deze intensieve behandeling wezenlijk voordelen biedt boven behandeling met IFN- α of IL-2 alleen. Ravaud gebruikt een ander schema dan Atzpodien en vergeleek s.c. IL2 + IFN- α met beide middelen plus 5 FU bij 111 gemetastaseerde patiënten met PS 0 of 1. (1) (2) (3) Zij vonden eenzelfde remissiepercentage en progressievrije 1-jaarsoverleving. Er werden geen significante verschillen gevonden in de eindpunten. Toevoeging van 5 FU aan subcutane IL-2 plus IFN- α was dus niet van meerwaarde.

Atzpodien onderzocht in een 3-armige studie 341 patiënten, die of s.c. IFN- α /s.c. IL-2 + 5 FU kregen, of dezelfde drie middelen ('triple therapy') plus retinoic acid of subcutaan IFN- α + vinblastine. (1) Remissiepercentages waren respectievelijk 31%, 26% en 20%. In de eerste twee armen hadden beide een significant betere overleving (27 maanden) dan de derde arm (16 maanden). De arm met retinoic acid had een significant langere progressie-vrije overleving dan IFN- α plus vinblastine.

In een recent afgerond groot Europees MRC-EORTC-multicenter onderzoek werd 'triple therapie' vergeleken met IFN- α monotherapie bij 1006 therapie-naïeve patiënten met gemetastaseerde ziekte. Eindpunt was OS. Mediane OS was 18.8 maanden (17.0-23.2) in de IFN- α arm versus 18.6 maanden (16.5-20.6) in de combinatie

arm. OS was niet verschillend (hazard ratio 1.05 95% CI: 0.90-1.21, p=0.55); absoluut verschil 0.3% (-5.1 to 5.6) na 1 jaar en 2.7% (-8.2 to 2.9) na 3 jaar. Deze studie liet dus geen overlevingsvoordeel zien voor de 'triple therapy' ten opzichte van IFN monotherapie (4).

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92:843-6
- 2 - Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, Varkarakis I, Link RE, Inagaki T, Jarrett TW, Kavoussi LR Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. *J Urol.* 2004 173: 871-3
- 3 - Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU.Int.* 2000, 85.1: 14-18 .
- 4 - Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, James N, Oliver RT, Mardiak J, Hussain T, Sylvester R, Parmar MK, Royston P, Mulders PF. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010 Feb 20;375(9715):641-8.

Voorlichting en communicatie bij palliatieve behandeling bij niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en communicatie aan de patiënt met niercelcarcinoom eruit te zien?

Aanbeveling

Geef de patiënt informatie over de voor- en nadelen van de behandelopties en de kans op succes van de behandeling en de risico's op bijwerkingen.

Bespreek samen met de patiënt de mogelijkheden tot behandeling en (psycho-sociale) begeleiding en betrek de patiënt bij de keuze.

Bespreek met de patiënt wie binnen het ziekenhuis het aanspreekpunt is.

Breng de patiënt op de hoogte van het bestaan van de patiëntenvereniging: Vereniging Leven met blaas-of nierkanker.

Overwegingen

Als genezing niet of niet meer mogelijk is, is communicatie over de fysieke én psychische status tussen patiënt en medisch-specialist essentieel. Effectieve communicatie gedurende de palliatieve fase heeft een positieve invloed op het welzijn van mensen. Het verbetert de fysieke en emotionele gesteldheid, draagt bij aan de aanpassing aan de ziekte, geeft gevoel van controle en kan uiteindelijk leiden tot een positieve ervaring rondom het sterven.

De betrokkenheid van de huisarts bij de palliatieve/ terminale fase is van belang. De huisarts hoort tijdig en adequaat te worden geïnformeerd door de specialist.

Zachariae (2003) stelt dat de communicatievaardigheden van de arts van invloed zijn op de self-efficacy van patiënten; in deze context omvat self-efficacy de inschatting van de eigen mogelijkheden om met de ziekte en gevolgen daarvan om te gaan.

Zachariae (2003) vond een positieve correlatie tussen attentheid en inleving van de arts en positieve veranderingen in self-efficacy. Bekend is dat hoge self-efficacy leidt tot gevoel van controle en tot betrokkenheid bij de behandeling. Ook Merluzzi (1997) constateerde dat mensen die hun eigen vermogen om met de ziekte te kunnen omgaan hoger inschatten, zich beter aanpassen en een hogere kwaliteit van leven ervaren, dan patiënten met een lagere inschatting van eigen mogelijkheden.

'Hoop' is belangrijk voor patiënten. Er is continu behoefte aan ' hoopvolle berichten' ook wanneer men in de terminale fase zit en er een korte levensverwachting is. Een positief vooruitzicht voor de (zeer) nabije toekomst geeft hoop. Wanneer hoop wordt weggevaagd ervaart men dit als uitermate negatief. (H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Medisch specialisten merken spanning niet of nauwelijks op. Daarom stelt Keller (2004) dat systematische screening van patiënten tot tijdige steun zal leiden bij hen die dit het meeste nodig hebben.

Onderbouwing

Achtergrond

In deze module worden de aandachtspunten voor voorlichting en communicatie besproken, voor de patiënt met niercelcarcinoom in alle fasen van het zorgproces: bij het stellen van de diagnose, bij het kiezen en doorlopen van de behandeling en gedurende follow-up.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze uitgangsvraag, omdat deze type vraag zich niet goed lijkt te omvatten door een search.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, Herfarth C, Lehnert T. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol.* 2004 Aug;15(8):1243-9
- 2 - Merluzzi TV, Martinez Sanchez MA. Perceptions of coping behaviors bij persons with cancer and health care providers. *Psycho-oncology* 1997 Sep; 6(3):197-203
- 3 - Zachariae R, Pederson CG, Jensen AB, Ehrnrooth E, Rossen PB, Maase H von der. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer* 2003; 88(5):658-65.

Niercelcarcinoom - Psychosociale zorg en voorlichting

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

De psychosociale zorg en voorlichting wordt besproken in diverse submodules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - Voorlichting en communicatie psychosociale zorg

Uitgangsvraag

Wat is van belang ten aanzien van de voorlichting en communicatie bij patiënten met (verdenking op) niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Het is van belang met informatie en steun aan te sluiten op de persoonlijke behoeften en wensen van de patiënten. Vraag de patiënten expliciet of zij alle details willen weten of vooral de hoofdlijnen. Geef patiënten de ruimte hun zorgen en emoties bespreekbaar te maken of verwijs patiënten hiervoor. Betrek de patiënten als zij dit willen in de besluitvorming t.a.v. de behandeling.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er blijkt een kloof te bestaan tussen de percepties van hulpverleners en patiënten betreffende de informatiebehoeften en emotionele behoeften van mensen met kanker.

Niveau 3: C Treacy 2000 (9), Ford 1996 (11)

Wanneer patiënten de mogelijkheid hebben hun gevoelens te bespreken met de arts vermindert dit de spanning.

Niveau 3: B Devine 1995 (14)

Eenderde van de mensen met kanker krijgt problemen van psychosociale aard, waarvoor psychosociale hulp gewenst is.

Niveau 3: C Schrameijer 1992 (7)

Informatie en steun leiden tot meer bekwaamheid met betrekking tot zelfzorg, meer zelfvertrouwen, beter omgaan met bijwerkingen en symptomen, minder angst, verminderde aanslag van ziekte en behandeling op het dagelijks leven.

Niveau 3: C; Harris 1998 (4), Kerr 2003 (13), D; Treacy 2000 (9)

Samenvatting literatuur

Algemene aspecten

Patiënten ervaren vanaf het moment dat kanker wordt vermoed onzekerheid, controleverlies, heftige, negatieve emoties en verlies van gevoel van eigenwaarde. (1) (2)

Het begrip dat patiënt en naasten hebben van de ziekte kanker en van doel, gevolgen en bijwerkingen van de behandeling, beïnvloedt de mate van spanning en de mogelijkheden om met de ziekte om te gaan.

Informatie en steun zijn de belangrijkste behoeften van patiënt en familie. (3) Kankerpatiënten en naasten zien

medisch-specialisten als primaire en betrouwbare informatiebron en als bron voor emotionele steun. (4)
De informatiebehoefte van mensen met kanker variëren per fase van de ziekte, zijn afhankelijk van psychische aanpassing en van persoonlijke voorkeur, opleiding en cultuur. (5) (4)
Een grote meerderheid van de kankerpatiënten wil veel informatie over hun ziekte. (4)
Meer dan 90% wil informatie over de aard van de ziekte kanker, wil informatie over de kans op genezing en over de mogelijke bijwerkingen van de behandeling. (6)

Ongeveer eenderde van de mensen met kanker krijgt problemen van psychosociale aard, waarvoor (gespecialiseerde) psychosociale hulp wenselijk is. (7) Als sprake is van co-morbiditeit of van verminderde mentale capaciteit, zoals bij ouderen, lopen mensen met kanker risico op problemen bij het omgaan met de ziekte en de gevolgen. (8)

Er is een kloof tussen de percepties van hulpverleners en patiënten met kanker betreffende de informatiebehoefte. (9) Medisch-specialisten geven hun patiënten standaard en in hoofdzaak biomedische informatie over de ziekte en behandeling. (10) (11) Patiënten, die veel vragen stelden, kregen niet méér informatie van de medisch-specialist. De mogelijke reden hiervoor is, dat de meeste consulten gestructureerd en standaard verlopen. (10) Emotionele zaken bleven meestal onbesproken, ondanks het feit dat sommige patiënten hierover wilden praten. (11)

Resultaten uit onderzoek tonen aan dat (te) weinig informatie de angst vergroot, vooral wanneer patiënten tijd hadden om terug te kijken op het gesprek. (12) Suboptimale of onvoldoende voorlichting resulteert daarnaast in ontevredenheid, verminderde therapietrouw (compliance) en slechtere gezondheidsresultaten bij patiënten met kanker. (13)

Ford stelt dat effectieve communicatievaardigheden leiden tot positieve resultaten bij patiënten ten aanzien van het zich herinneren van informatie, tevredenheid en verbeterde psychologische aanpassing aan kanker. (11) Als patiënten de mogelijkheid hebben om hun gevoelens te bespreken vermindert dit spanning. (14) Meerdere auteurs vonden dat een goede, interpersoonlijke relatie met de medisch-specialist, gekenmerkt door zorg, medeleven, respect en vertrouwen, patiënten kan helpen zich beter aan de ziekte aan te passen en de patiënttevredenheid verhoogt.

Informatie en steun leiden tot meer bekwaamheid met betrekking tot zelfzorg, meer zelfvertrouwen, beter omgaan met bijwerkingen en symptomen, minder angst, verminderde aanslag van ziekte en behandeling op het dagelijks leven. (4) (13) (9)

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor nierkanker is dit de Vereniging Waterloop.

Verantwoording

Publicatiedatum : 05-12-2010

Beoordeeld op geldigheid : 23-10-2006

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Arora NK. Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. Social Science & Medicine 2003; 57 (5): 791-806 .
- 2 - Borne H vd, Pruyn J. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Van Gorcum, Assen, 1985
- 3 - Knobf MT, Pascreta JV, Valentine A, McCorkle R. Psychological response to treatment: 277-288; uit Holland JC, editor. Psycho-oncology. New York Oxford, Oxford University press, 1998.
- 4 - Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. Cancer practice 1998 Jan-Feb; 6(1):39-46.
- 5 - Leydon GM, Boulton M, Moynihan C, Jones A, Mossman J, Boudioni M, McPherson K. Cancer patients' information needs and information seeking behavior: in depth interview study. BMJ 2000 Apr 1;320(7239):909-13.
- 6 - Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gilles CR, Fallowfield L. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients views. BMJ 1996 Sep 21;313:724-6.
- 7 - Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker; patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. NcGv, Utrecht, 1992.
- 8 - Northhouse L, 1994 (Breast cancer in younger women, effects on interpersonal and family relations) uit: Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer.
- 9 - Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. Semin Oncol Nurs 2000 Feb;16(1):47-56.
- 10 - Ong LM, Visser MR, Van Zuuren FJ, Rietbroek RC, Lammes FB, De Haes JC. Cancer patients' coping styles and doctor-patient communication. Psycho-oncology 1999; 8 (2): 155-166.
- 11 - Ford S, Fallowfield L, Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. Soc Sci Med 1996; 42 (11): 1511-9.
- 12 - Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? J Clin Oncol 2002 15;20(2):503-13
- 13 - Kerr J, Engel J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Doctor-patient communication: results of a four-year prospective study in rectal cancer patients. Dis Colon Rectum 2003 Aug;46(8),1038-46.
- 14 - Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies: Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. Oncol Nurs Forum. 1995 Oct;22(9):1369-81.

Niercelcarcinoom - Psychosociale zorg en vast aanspreekpunt

Uitgangsvraag

Heeft het benoemen van een vast aanspreekpunt voor de patiënt en/of bij het aanwijzen van de hoofdbehandelaar in de verschillende fasen van de behandeling effect op de patiënttevredenheid van patiënten met niercelkanker?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat binnen één specialisme de patiënt contact moet hebben met dezelfde professional.

De werkgroep is van mening dat het duidelijk moet zijn voor de patiënt wie het vaste aanspreekpunt is. Echter dit aanspreekpunt kan verschillende professionals betreffen afhankelijk van het stadium van de ziekte.

De werkgroep is van mening dat begeleiding van de patiënt met niercelcarcinoom (begeleiding voor en tijdens systemische behandeling en psychosociale begeleiding) door gespecialiseerde verpleegkundige een meerwaarde heeft.

Voor het onderwerp psychosociale zorg wordt verwezen naar de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Uit een enquête onder patiënten blijkt dat binnen één specialisme het merendeel van de patiënten contact heeft met dezelfde professional en dat dit tevens hun voorkeur is.

Niveau 4: verpleegkundigen en patiënten enquête, 2010

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben. Uit een enquête onder patiënten blijkt dat 87% (68 van de 79 patiënten) weet wie hun vaste aanspreekpunt is. Een deel van de patiënten (27%) geeft aan dat er meerdere aanspreekpunten zijn, afhankelijk van het stadium van de ziekte.

Niveau 4: IGZ rapport (1), Kwaliteitscriteria, Verpleegkundigen en patiënten enquête, 2010

Uit een enquête blijkt dat zowel de patiënten als de verpleegkundigen een meerwaarde zien van verpleegkundige begeleiding in het ziekenhuis.

Niveau 4: verpleegkundigen enquête, 2010

Uit de patiënten enquête blijkt dat patiënten die behoefte hebben aan psychosociale zorg dit grotendeels krijgen.

Niveau 4: verpleegkundigen en patiënten enquête, 2010

Samenvatting literatuur

Er is een systematisch literatuuronderzoek verricht voor de uitgangsvraag 'heeft het benoemen van een vast aanspreekpunt voor de patiënt en/of bij de aanwezigheid van de hoofdbehandelaar in de verschillende fasen van de behandeling effect op de patiënttevredenheid van patiënten met niercelcarcinoom? Hiervoor is geen literatuur gevonden door middel van systematisch literatuuronderzoek. Besloten is om een enquête op te stellen voor patiënten en verpleegkundigen over de onderwerpen vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding. Als achtergrondliteratuur is gebruikt gemaakt van het IGZ rapport over oncologische ketenzorg (1), de Kwaliteitscriteria van NFK/Vereniging Waterloop (2) en de richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg (3).

Vast aanspreekpunt

Tot nu toe is elke specialist verantwoordelijk voor zijn eigen communicatie met de patiënt. Er is nu geen sprake van een vast aanspreekpunt voor de gehele behandeling.

De behoefte aan een vast aanspreekpunt in de oncologische ketenzorg werd uitgedrukt in het rapport van de inspectie voor de Gezondheidszorg (1). De inspectie verwacht dat de instellingen die oncologische zorg verlenen een duidelijk aanspreekpunt aanwijzen voor patiënten met kanker in alle stadia van de ziekte. Het aanspreekpunt moet bekend zijn voor de patiënt en moet zichtbaar zijn in het medisch dossier. Het is van belang dat de continuïteit van zorg gewaarborgd is.

De Vereniging Waterloop (patiëntenvereniging voor mensen met blaas- of nierkanker) beschrijft verschillende kwaliteitscriteria bij elke behandel fase (2). In de behandelingsfase en begeleiding wordt er benadrukt dat er vastgesteld moet zijn wie in een zorginstelling eindverantwoordelijk is voor de kwaliteit van de zorg. Het moet tevens duidelijk zijn voor de patiënt wie de hoofdbehandelaar is en op welke wijze deze persoon te bereiken is.

Psychosociale begeleiding

Hierbij wordt verwezen naar de richtlijn 'detecteren behoefte psychosociale zorg' waarin de lastmeter wordt aangeboden. Een van origine Amerikaans gevalideerd instrument. De Lastmeter bestaat uit 2 onderdelen. Ten eerste een lastschaal waarop met een cijfer van 0 tot 10 de patiënten kunnen aangeven hoeveel last zij ervaren van hun ziekte. Ten tweede een probleeminventarisatie op diverse onderwerpen; praktisch, gezin/sociaal, emotioneel, religieus/spiritueel en lichamelijk. Gebruik van de Lastmeter kan als communicatiehulpmiddel ook de kwaliteit van de gespreksvoering tussen zorgverleners en patiënten met kanker verbeteren. Zie de richtlijn detecteren psychosociale zorg.

Uitkomsten enquête Psychosociale zorg en vast aanspreekpunt

De patiënten die de enquête hebben ingevuld zijn verworven via de Vereniging Waterloop en via de ziekenhuizen (academische en perifere). Het enquête formulier is door 113 patiënten ingevuld. Hiervan waren er 79 bruikbaar. De patiënten zijn afkomstig uit verschillende ziekenhuizen; 60% van de patiënten werd behandeld in academische ziekenhuizen, 30% in perifere ziekenhuizen en 10% van de patiënten werd in zowel academisch als perifeer ziekenhuis behandeld. De meerderheid van de patiënten is man (76%). En de meeste patiënten (68%) zijn ouder dan 60 jaar.

De verpleegkundigenenquête werd digitaal verspreid via de V&VN (beroepsvereniging Verpleegkundige en

Verzorgenden Nederland), sectie oncologie. De enquête is door 72 verpleegkundigen ingevuld. Hiervan waren er 50 bruikbaar.

De enquête werd ingevuld door verpleegkundigen die in bezit zijn van de oncologie aantekening (64%) en andere gespecialiseerde verpleegkundigen (38%), zoals verpleegkundig specialisten, research-verpleegkundigen en verpleegkundig consulenten. Bijna al deze verpleegkundigen (92%) verlenen zorg aan patiënten met niercelcarcinoom.

Van de verpleegkundigen werkt 44% in de klinische zorg (waarvan 6% op een chirurgische afdeling) en 42% op een polikliniek of op de dagbehandeling).

Ondanks het feit dat de meerderheid van de verpleegkundigen gespecialiseerd is (of in bezit van een oncologische aantekening), vindt de meerderheid (52%) dat ze niet genoeg kennis hebben van niercelcarcinoom. De verpleegkundigen hebben dus behoefte aan aanvullende bijscholing (76%), ze willen graag de congressen/symposia bijwonen (63%). De aanwezigheid van vakliteratuur op de afdeling heeft weinig animo bij de verpleegkundigen (30%).

Vast aanspreekpunt

Aan de patiënten is gevraagd of zij regelmatig contact hebben of hadden met dezelfde behandelaar en wat hun voorkeur zou zijn hierin. De meeste patiënten (70%) hebben contact met een uroloog (gehad), 88% van de patiënten heeft contact met een internist-oncoloog (gehad), 47% heeft contact met een radiotherapeut (gehad), 66% heeft contact met een verpleegkundige in het ziekenhuis (gehad). Dit komt overeen met de voorkeur die patiënten hebben (respectievelijk 79%, 93%, 59% en 77%). De patiënten hebben het meeste contact met dezelfde internist-oncoloog en geven ook aan dat dit hun voorkeur heeft.

De meerderheid van de patiënten (87%) weet bij wie ze terecht kunnen met vragen. Bij 21% betreft dit de uroloog, 33% betreft dit de internist-oncoloog, 14% de verpleegkundige in het ziekenhuis, 4% de huisarts en 27% geeft een combinatie van personen aan. Dit komt overeen met de gewenste aanspreekpunten (22% uroloog, 31% internist-oncoloog, 13% de verpleegkundige in het ziekenhuis, 6% huisarts en 28% combinatie van personen). De voorkeur voor een vast aanspreekpunt en wie dat zou moeten zijn, verschilt in de fase van de behandeling. De meerderheid van de verpleegkundigen denkt dat de patiënten met niercelcarcinoom terecht kunnen met vragen bij de internist-oncoloog en dat de internist-oncoloog het vaste aanspreekpunt voor deze patiënt is (41%). Verder geeft 22% van de verpleegkundigen aan dat de patiënten bij hen terecht kunnen met vragen, dat zij dus het vaste aanspreekpunt kunnen zijn voor de patiënten. Van de verpleegkundigen denkt 13% dat het vaste aanspreekpunt meer een kwestie is van een multidisciplinaire samenwerking. De meerderheid van de verpleegkundigen (87%) vindt dat ze het vaste aanspreekpunt voor de patiënt kunnen zijn omdat ze goed bereikbaar zijn (77%), ze hebben tijd voor de patiënt (82%) en ze zijn laagdrempelig te bereiken (12%).

Begeleiding door verpleegkundigen

Door 82% van patiënten die de enquête heeft ingevuld wordt aangegeven dat zij goed begeleid zijn door de verpleegkundigen in het ziekenhuis. Deze begeleiding heeft voor 66% van de patiënten meerwaarde, die vooral bestaat uit uitleg over diverse onderwerpen: de behandeling/medicatie (63%), omgaan met bijwerkingen (60%), voorkomen van bijwerkingen (57%) en de aandoening (50%).

De verpleegkundigen zien de meerwaarde in van verpleegkundige zorg bij patiënten met niercelcarcinoom (96%). De meerwaarde van de verpleegkundige zorg bestaat volgens hen uit optimale voorlichting en

begeleiding van de patiënten (95%), psycho-sociale begeleiding (88%) en optimale multidisciplinaire samenwerking (82%). Een positieve ontwikkeling van de verpleegkundige is belangrijk (61%) om verpleegkundige zorg op niveau te verlenen. Voorlichting over de behandeling (78%), en de bijwerkingen van een medicament (76%), zijn naast de psychosociale zorg (85%) de voornaamste taken die de verpleegkundige aangeven te hebben voor patiënten met niercelcarcinoom.

De patiënten met niercelcarcinoom worden regelmatig door de arts naar de verpleegkundige doorverwezen (61%). 24% wordt altijd doorverwezen naar de verpleegkundige. Als de patiënt toch doorverwezen wordt, is dit meestal om voorlichting te geven over een systemische behandeling (77%), over de bijwerkingen (74%), over het omgaan met bijwerkingen (74%) of over het voorkómen van bijwerkingen (69%).

Ruim de helft (56%) van de doorverwijzingen betreft de verpleegkundige zorg m.b.t. de bijwerkingen van de behandeling en in 72% van de gevallen betreft dit de psychosociale ondersteuning.

De meeste verpleegkundigen geven aan dat ze de mogelijkheid hebben om de patiënten met niercelcarcinoom te begeleiden (89%).

Psychosociale begeleiding

Door 32% van de patiënten wordt aangegeven dat hen is gevraagd of zij behoefte hadden aan psychosociale steun of begeleiding. In feite had 13% van alle ondervraagde patiënten behoefte aan psychosociale steun en begeleiding, terwijl 9% aangeeft psychosociale begeleiding te krijgen. Deze steun en begeleiding krijgen zij met name van: psycholoog (4 x), maatschappelijk werk (2 x), familie (1 x), verpleegkundige in het ziekenhuis en van de thuiszorg (1x).

De meeste verpleegkundigen (56%) vragen altijd aan de patiënten of zij behoefte hebben aan psychosociale zorg. Ze geven ook aan dat ze dat niet altijd vragen (39%) of nooit (4%).

Indien de patiënten behoefte aan psychosociale zorg hebben, krijgen zij deze zorg van de verpleegkundige zelf (78%), van de maatschappelijk werker (69%) of van de psycholoog (48%). Volgens een derde van de verpleegkundigen (32%) verleent de internist-oncoloog de psychosociale zorg. Ook de huisarts geeft volgens een derde van de verpleegkundigen (35%) psychosociale zorg aan de patiënten.

Ruim de helft van de verpleegkundigen (54%) vindt dat de patiënten met niercelcarcinoom begeleiding en/of ondersteuning missen bij de psychosociale zorg.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Inspectie voor de gezondheidszorg. Rapport zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren. 2009.

2 - Nederlandse federatie van kankerpatiënten organisaties. Kwaliteitscriteria voor de oncologische zorg. September 2009.

3 - Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie, Vereniging van Integrale Kankercentra. Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg. Okt.2009.

Organisatie van zorg bij niercelcarcinoom

In deze module worden de organisatorische aspecten van zorg beschreven, op basis van literatuur over kwaliteit en organisatorische aspecten van nierkankerzorg, het SONCOS Normeringsrapport Niercelcarcinoom 2020. De aanbevelingen volgen uit de huidige richtlijn en EAU richtlijn Niercelcarcinoom.

Oncologische zorg bij niertumoren wordt steeds complexer. Nieuwe technieken en therapeutische behandelingen eisen de betrokkenheid van meerdere disciplines bij diagnose, behandeling, follow up en palliatieve zorg in een multidisciplinair overleg.

De incidentie van niertumoren in Nederland was ongeveer 2250 nieuwe gevallen in 2015 (<https://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker/wat-is/overige-cijfers-nierkanker>). De multidisciplinaire overleggen (MDO) kunnen zowel lokaal per ziekenhuis als regionaal waarin professionals van meerdere ziekenhuizen samenwerken aangeboden worden. De uroloog is de zorgcoördinator bij lokaal beperkte en gevorderde niertumoren en de internist-oncoloog bij gemetastaseerde niertumoren. Er is steeds meer wetenschappelijk bewijs dat centralisatie de kwaliteit van zorg voor patiënten met niertumoren significant verbetert (Dudley, 2000; Goossens-Laan, 2014; Halm, 2002; Hilner, 2000; Kileen, 2005; Melvin, 2018).

Beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars zijn het erover eens dat concentratie van complexe ziekenhuisbehandelingen een belangrijke stap is in de verbetering van de kwaliteit van zorg. Door de concentratie van complexe zorg kunnen ziekenhuizen of netwerken van regionaal samenwerkende ziekenhuizen zich specialiseren en dat komt de kwaliteit en doelmatigheid van de behandeling ten goede. De wetenschappelijke beroepsverenigingen van medisch specialisten hebben daarom minimum volume- en kwaliteitsnormen opgesteld. (<https://www.nvu.nl/en-us/kwaliteit/kwaliteitsnormen.aspx>; <https://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2019/12/Kwaliteitsnormering-gemetastaseerd-niercelcarcinoom-versie-2.2-DEF.pdf> <https://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2019/12/Kwaliteitsnormering-gemetastaseerd-niercelcarcinoom-versie-2.2-DEF.pdf>)

De NVMO is voornemens de rol van landelijke tumorwerkgroep met betrekking tot systemische therapie definitief toe te wijzen aan de WIN-O.

IKNL neemt, gezien haar kerntaak 'het bevorderen van de kwaliteit van de zorg voor oncologische patiënten en hun naasten' haar verantwoordelijkheid door de verrichtingen van de verschillende centra te volgen. Met gebruikmaking van de reeds bestaande items in de Nederlandse Kankerregistratie worden de uitkomsten van alle betrokken ziekenhuizen gevolgd. Deze gegevens zijn openbaar en worden ter beschikking gesteld aan alle relevante partijen. De Federatie Medisch Specialisten biedt ondersteuning om de richtlijn te implementeren op landelijk, regionaal en lokaal niveau.

Het Prospectief Nederlands Nierkanker Cohort (PRO-RCC) is een multidisciplinair initiatief om meer inzicht te vergaren in klinische uitkomsten van behandelingen, maar ook in patiënt-gerapporteerde bijwerkingen en kwaliteit van leven van patiënten. De opties voor zowel chirurgische als systemische behandeling van het niercelcarcinoom nemen snel toe. In dit cohort worden resultaten van behandelingen vergeleken met behulp van data uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en aanvullende klinische dataverzameling.

Diagnostische fase

Bij verdenking van maligniteit moeten patiënten een eerste poliafspraak binnen 1 week krijgen (SONCOS 2020). Idealiter is de polikliniek op een dergelijke wijze georganiseerd, dat belangrijke diagnostische onderzoeken maximaal binnen 3 weken worden uitgevoerd. Het aantal bezoeken aan het ziekenhuis dient tot een minimum beperkt te blijven. Steeds zou moeten worden gestreefd naar het minimaliseren van het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen.

De behandeling dient te worden gestart binnen 6 weken na het eerste consult (SONCOS 2020). In geval van een maligniteit is er behoefte aan een vaste contactpersoon (bijvoorbeeld gespecialiseerd verpleegkundige) voor de patiënt (SONCOS 2020).

De keuze en locatie van behandeling wordt bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voor- en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde en mogelijke alternatieve behandelingen, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internet informatie.

Voor diagnostiek van primaire, locoregionaal recidiverende en gemetastaseerde niertumoren dient een lokaal multidisciplinair team te zijn samengesteld volgens het geldende SONCOS normeringsrapport. Het wordt aanbevolen om een nephrometry score als complexiteitsscore te gebruiken bij het vaststellen van de behandelopties van gelokaliseerd T1 niercelcarcinoom en deze score in het radiologieverslag en MDO te registreren. De richtlijncommissie is van mening dat landelijk een nephrometry score zou moeten worden gebruikt om kwaliteitsdata inzichtelijk te maken en geeft ivm gebruiksvriendelijkheid de voorkeur aan de R.E.N.A.L. score boven de PADUA score en C-index. Volgens het SONCOS normeringsrapport 2020 en de kwaliteitsnormen Niercelcarcinoom NVU 2018) dient in een multidisciplinair overleg (van expertisecentrum of een regionaal multidisciplinair netwerk) expertise aanwezig te zijn over alle behandel mogelijkheden ((partiële) nefrectomie, ablatieve behandelingen en medicamenteuze behandelingen) en worden jaarlijks minimaal 50 patiënten met niertumoren besproken. Bij dit multidisciplinaire overleg zijn tenminste vertegenwoordigd: uroloog, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut-oncoloog, patholoog, case manager en/of oncologieverpleegkundige en/of verpleegkundig specialist oncologie en eventueel andere verpleegkundigen. De afspraken binnen dit overleg worden gedocumenteerd.

Voor de initiële diagnostiek en follow-up van patiënten met niercelcarcinoom dient deze richtlijn als leidraad voor diagnostiek van de thorax. Voor algehele follow-up wordt geadviseerd de EAU richtlijn te volgen. De intensiteit van follow up dient (zoals in de richtlijn EAU richtlijn staat vastgesteld) te worden bepaald aan de hand van een risico stratificatie score. Er is weinig bewijs voor de beste en meest doelmatige follow-up en dit is als nader te onderzoeken kennislacune geduid.

In klinieken waar nefron-sparende behandelingen worden uitgevoerd, of medicamenteuze behandeling bij gemetastaseerde ziekte, dient de infrastructuur voor het nemen en beoordelen van tru-cut biopten aanwezig te zijn.

Het pathologie verslag dient de PALGA protocol module te volgen waarbij de ISUP gradering voor de gradering van heldercellig en papillair renaalcelcarcinoom dient te worden vermeld, en indien van toepassing, de aanwezigheid van sarcomatoide groei, de status van snijvlakken en de percentage tumor necrose. Pathologische stadiering dient de laatste TNM classificatie (UICC, 8^e editie) te volgen.

Om de diagnostiek en behandeling af te stemmen, worden patiënten besproken in een multidisciplinair overleg (MDO), al dan niet in aanwezigheid van een gespecialiseerde consultant. Naast de multidisciplinaire overleggen per ziekenhuis zijn er regionale multidisciplinaire overleggen waarin professionals van meerdere ziekenhuizen samenwerken.

De huisarts dient op korte termijn op de hoogte te worden gesteld na het stellen van de diagnose niertumorrecidief, of metastasen.

Behandelfase

De tijd die verstrijkt tussen eerste polikliniekbezoek en het uitvoeren van een nefrectomie of nefron-sparende behandeling dient niet langer te zijn dan 6 weken. (SONCOS 2020).

Voor elke patiënt wordt bepaald welk centrum het meest geschikt is om de behandeling uit te voeren op basis van de uitgebreidheid van de ziekte, specifieke beschikbaarheid van behandelingsmodaliteiten en expertise, en lopend wetenschappelijk onderzoek.

De uroloog dient de patiënt, bij risico op dialyse, voorafgaand aan de ingreep met een nefroloog te bespreken. Dialyse moet vanuit het behandelcentrum gecoördineerd kunnen worden.

Voorlichting

Eenduidige voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. Het verhoogde risico bij een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. Bij een belaste familieanamnese, relatief jonge leeftijd ofwel multipele carcinomen wordt met patiënt besproken dat er wellicht sprake is van een erfelijke aanleg en wordt een consult klinische genetica aangeboden. De verwijscriteria voor erfelijkheidsonderzoek zijn te vinden via www.artsengenetica.nl of de richtlijn '[erfelijk en familiair niercelcarcinoom](#)' van de STOET/VKGN.

Het is van belang patiënten te wijzen op een gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren. Ook leefstijl en beroep/werk moeten aan de orde worden gesteld.

Afwegingen bij behandelkeuzes

De keuze van behandeling wordt mede bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd, comorbiditeit, BMI en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken.

De uitkomsten van een recente studie van Britse en Nederlandse onderzoekers met data van ziekenhuizen uit het Verenigd Koninkrijk uit 2012 en 2016 ondersteunen de hypothese dat centralisatie van nierkankeroperaties in gespecialiseerde centra bijdraagt aan het verbeteren van de uitkomsten voor patiënten met T1-niertumoren (Patiënten met T1-tumoren die behandeld zijn in centra met een hoog behandelvolume kregen vaker een partiële nefrectomie en hadden minder complicaties) (Tran, 2019). Dit werd ook al eerder gezien in Nederlandse data, maar hierbij ontbraken detailgegevens over comorbiditeit- en complexiteitscore en gegevens over complicaties, die in de Britse data wel ter beschikking stonden (Aben, 2016). In de

Nederlandse setting is er aandacht voor centralisatie van de behandeling van T1 tumoren, zowel in academische centra als in regionale oncologische netwerken. Door het opzetten van de PRO-RCC database is de verwachting dat er meer inzicht komt in de behandeling van niercelcarcinoom in de Nederlandse setting.

Wanneer gekozen wordt voor chirurgische resectie bij een niertumor ≤ 4 cm dient indien technisch mogelijk en medisch verantwoord een tumorresectie via een partiële nefrectomie verricht te worden in plaats van een radicale nefrectomie. Bij voorkeur wordt de partiële nefrectomie laparoscopisch /robotgeassisteerd uitgevoerd. Volgens de NVU kwaliteitsnormen dienen er per locatie jaarlijks minimaal 10 oncologische ingrepen aan de nier uitgevoerd te worden. Wanneer partiële nefrectomieën worden uitgevoerd geldt: per locatie dienen jaarlijks minimaal 10 partiële nefrectomieën uitgevoerd te worden, gemiddeld over 3 jaar. (<https://www.nvu.nl/en-us/kwaliteit/kwaliteitsnormen.aspx>).

Bij een (functionele) mononier met een niercelcarcinoom dient behandeling plaats te vinden in een centrum met ervaring op het gebied van nefronsparende chirurgie in een mononier. Patiënten met een supradiafragmatische tumorthrombus dienen behandeld te worden in een centrum met faciliteiten en expertise op het gebied van cardiopulmonale chirurgie.

Bij gemetastaseerde niertumoren dienen patiënten te worden behandeld in een centrum waar ruime ervaring aanwezig is op het gebied van immunotherapie of doelgerichte therapie. Zie hiervoor ook het SONCOS normeringsrapport (<https://demedischspecialist.nl/normeringsrapport-van-soncos>). Focale behandeling van metastasen bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom dient te worden overwogen bij patiënten met een ziektevrij interval van > 1 jaar, minder dan 4 metastasen en een goede performance score.

De nazorg voor gelokaliseerde en gemetastaseerde niertumoren

Ketenzorg

Voor elke patiënt dient een individueel nazorgplan gemaakt te worden dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen.

Met de huisarts moet gekeken worden of de nazorg het beste door de huisarts of door de casemanager in het ziekenhuis gecoördineerd kan worden.

Nazorginterventies

Er moet aandacht zijn voor psychosociale begeleiding.

Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd.

Artsen en verpleegkundig specialisten, casemanagers en oncologieverpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden voor psycho-oncologische zorg, sociale steungroepen/lotgenotencontact en revalidatieprogramma's en dienen patiënten hierover te informeren.

Patiënten horen geïnformeerd te worden over de mogelijke nazorginterventies.

Duur van de nazorg

De duur van de nazorg dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. Er dient te worden afgesproken wie de contactpersoon in het ziekenhuis blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden doorgegeven.

Het effect van nazorgplannen op een reductie van kanker gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, op een verbetering in kennis over de ziekte en behandeling en kwaliteit van leven en op het naleven van een gezondere leefstijl is nog niet onderzocht.

Ondersteunende zorg

Bij het verlenen van ondersteunende zorg dient aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften van de patiënt die behandeld wordt voor nierkanker en zijn naasten.

Vanaf het moment van de diagnose nierkanker kan een contactpersoon voor de patiënt aan worden gesteld die als casemanager kan functioneren en laagdrempelig te consulteren is gedurende het zorgtraject.

Er wordt geadviseerd om patiënten met nierkanker standaard, structureel en bij voorkeur op meerdere momenten in het hele zorgproces te screenen op 'distress', door middel van een gevalideerd meetinstrument als de Lastmeter.

Verantwoording

Publicatiedatum : 08-07-2021

Beoordeeld op geldigheid : 07-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Niercelcarcinoom - Indicatoren

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicatoren ter ondersteuning van de implementatie van de richtlijn niercelcarcinoom?

Aanbeveling

Aanleiding

De indicatorenset niercelcarcinoomis opgesteld ter ondersteuning van de implementatie van aanbevelingen uit de richtlijn niercelcarcinoom 2.0 en voor de evaluatie van het richtlijngebruik. Registratie van de indicatoren niercelcarcinoom vindt plaats bij de richtlijnimplementatie vanaf 2012. Deze wordt projectmatig ingezet door IKNL en bij voorkeur met online monitoring. Met als uiteindelijk overstijgend doel dat elke oncologische patiënt die daarvoor op basis van signalering in aanmerking komt tijdig en 'op maat', conform de aanbevelingen in de richtlijn, niercelcarcinoom aangeboden krijgt.

Methodiek

De indicatorset niercelcarcinoom is opgesteld door de werkgroep indicatorset niercelcarcinoom. Dit is een subwerkgroep van de gehele richtlijnwerkgroep niercelcarcinoom aangevuld met een expert vanuit het IKNL op het gebied van de Nederlandse Kankerregistratie. Deze kerngroep heeft potentiële indicatoren geïdentificeerd en in een vergadering zijn deze potentiële indicatoren bediscussieerd en op basis van consensus is een conceptset vastgesteld. De besluitvorming vond plaats op basis van praktische relevantie en de mogelijkheid gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) te gebruiken voor de analyses. Na verdere uitwerking van deze set door de procesbegeleiders is de set vastgesteld door de werkgroep indicatorset niercelcarcinoom en vervolgens door de gehele richtlijnwerkgroep.

Indicatorset Niercelcarcinoom

Indicator	
1.	<ul style="list-style-type: none"> a) Percentage patiënten met een niercelcarcinoom ≤ 4 cm (cT1a) die geen nefrectomie hebben ondergaan waarbij minstens 2 histologische naaldbiopten van de primaire tumor zijn genomen b) Percentage patiënten met synchroon gemetastaseerd niercelcarcinoom waarbij minstens 2 histologische naaldbiopten van de primaire tumor zijn genomen c) Percentage patiënten met synchroon gemetastaseerd niercelcarcinoom waarbij een histologisch naaldbiopt van een metastase(n) is/zijn genomen
2	<ul style="list-style-type: none"> a) Percentage patiënten met een cT1a niercelcarcinoom dat is behandeld met open/laparoscopische partiële nefrectomie, cryoablatie of radiofrequente ablatie b) Percentage patiënten met een cT1b niercelcarcinoom dat is behandeld met open/laparoscopische partiële nefrectomie of open/laparoscopische radicale nefrectomie c) Percentage patiënten met een cT2 niercelcarcinoom dat is behandeld met open dan wel laparoscopische radicale nefrectomie
3	<ul style="list-style-type: none"> a) Percentage patiënten met een niercelcarcinoom dat behandeld is met targeted therapie b) Percentage patiënten met een metachroon niercelcarcinoom dat behandeld is met targeted therapie

Deze indicatoren worden in het volgende aanverwante product: Indicatoren evaluatie project richtlijn Niercelcarcinoom nader beschreven.

Overwegingen

Aanleiding

De indicatorenset niercelcarcinoomis opgesteld ter ondersteuning van de implementatie van aanbevelingen uit de richtlijn niercelcarcinoom 2.0 en voor de evaluatie van het richtlijngebruik. Registratie van de indicatoren niercelcarcinoom vindt plaats bij de richtlijnimplementatie vanaf 2012. Deze wordt projectmatig ingezet door IKNL en bij voorkeur met online monitoring. Met als uiteindelijk overstijgend doel dat elke oncologische patiënt die daarvoor op basis van signalering in aanmerking komt tijdig en 'op maat', conform de aanbevelingen in de richtlijn, niercelcarcinoom aangeboden krijgt.

Methodiek

De indicatorset niercelcarcinoom is opgesteld door de werkgroep indicatorenset niercelcarcinoom. Dit is een subwerkgroep van de gehele richtlijnwerkgroep niercelcarcinoom aangevuld met een expert vanuit het IKNL op het gebied van de Nederlandse Kankerregistratie. Deze kerngroep heeft potentiële indicatoren geïdentificeerd en in een vergadering zijn deze potentiële indicatoren bediscussieerd en op basis van consensus is een conceptset vastgesteld. De besluitvorming vond plaats op basis van praktische relevantie en de mogelijkheid gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) te begruiken voor de analyses. Na verdere uitwerking van deze set door de procesbegeleiders is de set vastgesteld door de werkgroep indicatorenset niercelcarcinoom en vervolgens door de gehele richtlijnwerkgroep.

Onderbouwing

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Niercelcarcinoom - Samenvattingskaartje

Bekijk het [samenvattingskaartje](#) van de richtlijn.

U kunt het samenvattingskaartje bestellen via iknl.nl.

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 10-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Niercelcarcinoom - TNM classificatie

TNM 7 classificatie 2010 van niercel carcinoom

T- Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	Tumour 4 cm or less
T1b	Tumour more than 4 cm but not more than 7 cm
T2	Tumour more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	Tumour more than 7 cm but not more than 10 cm
T2b	Tumour more than 10 cm, limited to the kidney
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota Fascia
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle containing) branches, or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic) fat but not beyond Gerota Fascia
T3b	Tumour grossly extends into vena cava below diaphragm
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)

N- Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single regional lymph node
N2	Metastasis in more than one regional lymph node

M- Distant

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological Classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories.

For pM: pM1 = Distant metastasis microscopically confirmed

Note: pM0 and pMx are not valid categories. If a cM1 (e.g., liver met) is biopsied and is negative, it becomes cM0, not pM0

G-Histopathological Grading

GX	Grade of differentiation cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3-4	Poorly differentiated/undifferentiated

Stage grouping

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Prognostic Grouping

T, N and M plus other prognostic factors.

A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://www.uicc.org>

Verantwoording

Publicatiedatum : 30-09-2014

Beoordeeld op geldigheid : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.