

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Beroepsvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

Vereniging Leven met Blaas- of Nierkanker

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

HERZIENING RICHTLIJN NIERCELCARCINOOM
© 2020

Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.nl

Alle rechten voorbehouden:

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding	5
Verantwoording.....	6
Module 1 Pathologisch classificatiesysteem niercelcarcinoom	15
Module 2 Beeldvorming van longmetastasen	19
Module 3 Voorlichting en communicatie.....	26
Submodule 3a Voorlichting en communicatie na stellen diagnose	26
Submodule 3b Voorlichting en communicatie bij starten behandeling.....	31
Submodule 3c Voorlichting en communicatie bij palliatieve behandeling	38
Submodule 3d Voorlichting en communicatie bij follow-up.....	40
Module 4 Pre- versus peroperatief biopt bij ablatieve behandelingen.....	43
Module 5 Behandeling niertumoren ≤ 4cm	47
Module 6 Antistollingsbeleid bij tumorthrombus.....	64
Module 7 Neoadjuvante behandeling van niercelcarcinoom	68
Module 8 Systemische therapie gemetastaseerd Niercelcarcinoom	73
Module 9 Doelgerichte therapie versus immuuntherapie.....	77
Module 10 Focale behandeling gemetastaseerd niercelcarcinoom	87
Module 11 Organisatie van Zorg	93

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep leden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Werkgroep

- Dr. A. (Axel) Bex, uroloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, NVU (voorzitter)
- Dr. D.M. (Deirdre) Bochove-Overgaauw, uroloog, Gelre Ziekenhuizen locatie Apeldoorn en Zutphen, NVU
- Dr. G.J.L.H. (Arno) van Leenders, patholoog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVvP
- C. (Corinne) Tillier, verpleegkundig specialist MANP, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, V&VN
- Dr. R. L. (Razvan) Miclea, abdomen-radioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, NVvR
- Dr. A.P. (Paul) Hamberg, internist-oncoloog, Franciscus Gasthuis en Vlietland Ziekenhuis, Rotterdam, NIV/NVMO
- Dr. R.F.M. (Rob) Bevers, uroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NVU
- Dr. R.W. (Rutger) van der Meer, interventie-radioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NVvR
- Dr. J.V. (Hans) van Thienen, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, NIV/NVMO

Namens patiëntenvereniging Leven met Blaas- of Nierkanker

- Lisa Bracht, patiënt vertegenwoordiger (tot augustus 2018)
- Guus Venderbosch, patiënt vertegenwoordiger (vanaf oktober 2018)

Klankbordgroep

- Dr. F.A (Erik) Klok, internist vasculair geneeskundige, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NIV

Met ondersteuning van

- Dr. I.M. (Irina) Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht
- Dr. H. (Hanneke) van de Lee, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Sinds de oorspronkelijke richtlijn Niercelcarcinoom uit 2010 zijn de mogelijkheden voor systemische behandeling van het gemetastaseerd niercelcarcinoom sterk veranderd. Ook is er veel literatuur verschenen over lokale behandelingsopties van het niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom. Daarnaast is inmiddels een nieuwe WHO classificatie en gradering van het niercelcarcinoom gepubliceerd. De adviezen in de NVU richtlijn van 2010 zijn hierdoor op belangrijke punten achterhaald en daardoor is de inhoud van deze richtlijn aan herziening toe.

Doel van de richtlijn

Het doel van de herziening van de richtlijn is om onderbouwde adviezen te geven over diagnostiek, behandeling en follow-up van het niercelcarcinoom. Dit dient te leiden tot de ontwikkeling van een up-to-date, evidence-based richtlijn over diagnostiek en behandeling van het niercelcarcinoom waarmee doelmatig patiëntenzorg kan worden geleverd volgens de laatste wetenschappelijke inzichten en bovendien specifiek toegespitst op de Nederlandse praktijk.

Afbakening van de richtlijn

De aard en omvang

De richtlijn betreft volwassenen met niercelcarcinoom die poliklinisch of klinisch worden gezien en is primair bedoeld als leidraad voor medisch specialisten (met name urologen en internist oncologen) in de tweede- en derdelijnszorg die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met niertumoren in Nederland.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met niercelcarcinoom.

De richtlijn geldt dus met name voor urologen en internist oncologen, maar ook voor andere medisch specialisten zoals pathologen(interventie) radiologen en voor wat betreft de lokale therapie van metastasering en hersenmetastasering, de radiotherapeuten, neurologen en neurochirurgen, orthopeden en thoraxchirurgen. Daarnaast moeten ook verpleegkundigen en patiënten aanknopingspunten kunnen vinden in de richtlijn

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar ‘tabbladen’ zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de ‘bijlagen’ aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Urologie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Urologie is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Autorisatie

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Vereniging Leven met Blaas- of Nierkanker

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel van de richtlijn

Het doel van de herziening van de richtlijn is om onderbouwde adviezen te geven over diagnostiek, behandeling en follow-up van het niercelcarcinoom. Dit dient te leiden tot de ontwikkeling van een up-to-date, evidence-based richtlijn over diagnostiek en behandeling van het niercelcarcinoom waarmee doelmatig patiëntenzorg kan worden geleverd volgens de laatste wetenschappelijke inzichten en bovendien specifiek toegespitst op de Nederlandse praktijk.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met niercelcarcinoom.

De richtlijn geldt dus met name voor urologen en internist oncologen, maar ook voor andere medisch specialisten zoals pathologen(interventie) radiologen en voor wat betreft de lokale therapie van metastasering en hersenmetastasering, de radiotherapeuten, neurologen en neurochirurgen, orthopeden en thoraxchirurgen. Daarnaast moeten ook verpleegkundigen en patiënten aanknopingspunten kunnen vinden in de richtlijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met niercelcarcinoom (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroep leden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroep leden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Achternaam werkgroep lid	Hoofdfunctie	Neven werkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Getekend op	Actie
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	geen	Consulent Roche (betaald); geven van vakinhoudelijk advies voor de interpretatie van wetenschappelijke literatuur en eventuele implementatie van immunohistochemische testen bij de behandeling van urotheelcarcinoom en niercelcarcinoom.	geen	onderzoek ondersteuning door Roche toegekend voor project 'Pathologische karakteristiek van PD-L1 expressie in blaascarcinoom'. Onderzoek ondersteuning door Astra Zeneca toegekend voor project 'Kallibratie van PD-L1 immunohistochemische bepalingen bij blaaskanker.	geen	geen	5-12-2017	Geen
Bracht	Voorzitter patiëntenvereniging Leven met blaas- of nierkanker (vrijwilligersfunctie) Lid PACO, Patiënten Adviescommissie Onderzoek, KWF (vrijwilligersfunctie).	geen	geen	geen	geen	geen	geen	5-12-2017	geen
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL	geen	geen	geen	geen	geen	geen	5-12-2017	geen
Bochove-Overgaauw	uroloog Gelre Ziekenhuizen	Lid Werkgroep Oncologische	geen	geen	geen	geen	geen	17-12-2017	Geen

	locatie Apeldoorn en Zutphen	Urologie subgroep niercelcarcinoom Deelnemer WIN O Deelnemer wetenschappelijke Advies Raad van Pro RCC (Prospectief Nederlands Nierkanker Cohort) Deelnemer werkgroep niercelcarcinoom Itemlijst							
Miclea	Radioloog Maastricht UMC	geen	geen	geen	geen	geen	geen	7-2-2018	Geen
Bex	Voorzitter Richtlijngroep Uroloog in het NKI-AvL	Voorzitter werkgroep Immunotherapie Nederland Oncologie (WIN-O) onbetaald. Vice Voorzitter EAU richtlijn Niercelcarcinoom, voorzitter EORTC groep vanaf juni 2018	Deelname adviesraad bij Pfizer, BMS, Roche, Eisai and Ipsen	geen	PL van de NeoAvAx studie in het NKI- AvL, gefinancierd door Plizer. Lid steering committee en PI van de IMMotion 010 adjuvante stie met atezolizumab bij hoog risico RCC, gefinacieerd door Roche/Genetech Lid steering committee en PI van de CheckMate 914 adjuvante studie met nivolumab plus ipilumimab bij hoog - risico RCC, gefinancierd door BMS	geen	geen	7-2-2018	Geen

Hamberg	Internist Oncoloog in het Franciscus Gasthuis en Vlietland	Bestuurslid werkgroep Immunotherapie Nederland Oncologie (WIN-O	Deelnemer adviesraden van BMS, IPSEN, Novartis, Eisai, Sanofi, Jansen Pfizer	nee	Lokale PI van Meerdere fase II en II studies	nee	nee	9-2-2018	Geen
Bevers	Uroloog, LUMC Leiden	geen	geen	geen	geen	geen	geen	9-3-2018	Geen
van der Meer	Interventieradioloog LUMC	geen	geen	geen	geen	geen	geen	27-5-2018	Geen
Klok	Internist Vasculair geneeskundige, LUMC, Leiden	Adjunct Professor Universiteit van Mainz, Duitsland (onbetaald)	geen	geen	Dr. F.A. Klok heeft financiële steun ontvangen voor studies (unrestricted research grants) van Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, MSD, Actelion, Trombose Stichting Nederland en de Hartstichting.	geen	geen	28-5-2019	Geen
van Thienen	Internist-oncoloog NKI-AvL	Geen	Geen	Geen	Mede PI van de NeoAvAx studie in het NKI-AvL, gefinancierd door Plizer PI van de CheckMate 914 gefinancierd door BMS	Geen	Nascholing Novartis, MSD		

Inbreng patiënten perspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door een afgevaardigde van de Vereniging Leven met Blaas- of Nierkanker. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Vereniging Leven met Blaas- of Nierkanker en de Patiëntenfederatie Nederland.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden in Module 6 Organisatie van zorg. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, om de registratielast niet toe te laten nemen.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens werden stakeholders uitgenodigd voor een knelpuntenbijeenkomst (Invitational conference). Het verslag van de Invitational Conference bevindt zich in de bijlage.

De werkgroep stelde vervolgens een *long list* met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Er was financiële ruimte om 8 uitgangsvragen uit te werken met een systematische literatuursearch. Daarom moest de werkgroep een prioritering maken van de relevante klinische knelpunten. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen zoekvragen geformuleerd. Zoekvragen werden vertaald naar PICO's (*Patient, Intervention, Control, Outcome*). Aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag

te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiënten perspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR - voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek; QUADAS II - voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'*

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het

benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroep leden maakten de balans op van elke interventie (algehele conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een algehele conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroep leden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (*patient values and preferences*), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten samen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn heeft de werkgroep overwogen om interne kwaliteitsindicatoren te ontwikkelen om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.htm.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

Module 1 Pathologisch classificatiesysteem niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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.

Samenvatting literatuur

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

Conclusies

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

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 geïnccludeerd, 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.

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Delahunt B, Chevillet 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Khor LY, Dhakal HP, Jia X, Reynolds JP, McKenney JK, Rini BI, et al. Tumor Necrosis Adds Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, 4e edition, Lyon, 2016:11-76.
- 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.
- 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.
- 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 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Pathologisch classificatiesysteem niercelcarcinoom	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe classificatiesysteem ontwikkelingen vanuit WHO

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 2 Beeldvorming van longmetastasen

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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.

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.

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 partiële 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 bipten. De sensitiviteit, fout positieven en fout negatieven werden berekend voor X-thorax ten opzichte van CT-thorax en pathologisch onderzoek van bipten.

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.

Conclusies

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.
----------------	--

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 stadiëring 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 stadiëring. 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 uitzaaingen 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 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 stadiering.

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 trombocytose. 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.

Rationale bij 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.

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.

Literatuur

- 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.
- 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
- 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.).
- 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.
- 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. 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.
- 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 *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.

Kennislacunes

Er is weinig literatuur die de initiële diagnostiek en follow-up van niercelcarcinoom onderbouwt. Daardoor is er geen schema dat evidence based aanbevolen kan worden.

Het is niet duidelijk wat de toegevoegde waarde is van de initiële diagnostiek van vroege detectie van kleine longmetastasen van de thorax middels een CT-thorax bij patiënten met niercelcarcinoom, in vergelijking met de X-thorax, ook wat betreft de kosteneffectiviteit. Dit is met name relevant voor patiënten met een kleine (T1) tumor: voor hoeverre heeft het gebruik van de CT-thorax toegevoegde waarde voor het stadiëren van niercelcarcinoom?

Het is niet duidelijk of voor patiënten met een T1a tumor na een curatieve behandeling de follow-up van de thorax gezondheidswinst oplevert. Het is niet duidelijk wat de patiëntvoorkeuren zijn met betrekking tot follow-up na een T1a tumor. Het is niet duidelijk of een deel van de follow-up van patiënten met de curatief behandelde T1a tumor door de huisarts vervolgd kunnen worden, met vergelijkbare uitkomsten als in de tweede lijn.

Het is niet duidelijk hoe de follow-up van de thorax (middels CT- of X-thorax) plaats moet vinden bij patiënten met niercelcarcinoom.

Een nuttige studie zou kunnen zijn: Het follow-up schema van de EAU vergelijken met het op risico groep ingedeelde minder intensieve follow-up schema. Hiermee zouden we over circa 5 jaar meer weten over de zin en onzin van follow-up. Hiermee zouden we te weten komen of kostenbesparing mogelijk is, door minder CT scans en consulten, met behoud van kwaliteit van zorg en overleving. Daarbij zijn te onderzoeken uitkomsten OSS / CSS, aantal metastasen en grootte van metastasen, de aanwezigheid van symptomen ten tijde van diagnosticeren van recidief of metastasen, welke behandeling wordt toegepast, kwaliteit van leven, beleving / stress bij patiënten en uiteraard ook verschil in kosten.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Beeldvorming van longmetastasen	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 3 Voorlichting en communicatie

Submodule 3a Voorlichting en communicatie na stellen diagnose

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?

Inleiding

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.

Samenvatting literatuur

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

Conclusies

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

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 (www.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 behandelmogelijkheden 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 belangrijker 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 patiënten 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 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 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 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 prostaatkanker patienten (van Stam 2018) laat tevens zien dat de meerderheid van patienten (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 hoofdstuk 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 van psychosociale zorg kan mogelijk beter door gebruik te maken van de lastmeter (zie 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.

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- 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.
- Elwyn G. et al. Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. *J Gen Intern Med.* 2012 Oct; 27(10): 1361–1367.
- Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt deceit hurts more: communication in palliative care. *Palliat Med.* 2002 Jul;16(4):297-303.
- 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
- 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>
- Soncos Normeringsrapport, 2019: <https://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2019/02/SONCOS-normeringsrapport-2019.pdf>
- 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.
- 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
- 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.ijisu.2016.06.007> PMID: 27321381 en 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

Submodule 3b Voorlichting en communicatie bij starten behandeling

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en communicatie aan de patiënt met niercelcarcinoom eruit te zien bij het starten van de behandeling?

Inleiding

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.

Samenvatting literatuur

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

Conclusies

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

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 patienten 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. Poroach (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 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 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 aanmoedigingen 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 (www.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 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 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. 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 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 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.

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- 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.
- 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
- 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
- Elwyn G. et al. Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. *J Gen Intern Med.* 2012 Oct; 27(10): 1361–1367.
- 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
- 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
- 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>
- 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
- 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.
- 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.
- 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.

- 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
- 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 en 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
- Wallace 2001 ref 410 Wallace P. Improving palliative care through effective communication. *Int J Palliat Nurs*. 2001 Feb;7(2):86-90.
- 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.

Submodule 3c Voorlichting en communicatie bij palliatieve behandeling

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en communicatie aan de patiënt met niercelcarcinoom eruit te zien?

Inleiding

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.

Samenvatting literatuur

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

Conclusies

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

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.

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- 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
- 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
- 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.

Submodule 3d Voorlichting en communicatie bij follow-up

Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en communicatie aan de patiënt met niercelcarcinoom eruit te zien bij follow-up?

Inleiding

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.

Samenvatting literatuur

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

Conclusies

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

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).

Aanbevelingen

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.

Literatuur

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

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.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Voorlichting en communicatie	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur, of wijzigingen in consensus over wijze van communicatie met patiënt

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Module 4 Pre- versus peroperatief biopt bij ablatieve behandelingen

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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.

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 systematic 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 selectie criterium: 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 evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

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).

Conclusies

zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Wells, 2017)</i>
----------------------------	---

- GRADE	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.
--------------------	--

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 bioteren 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 bioteren toonden maligniteit in 63 %, waren benigne in 20 % en inconclusief in 17 %. Voor de bioteren tijdens een ablatie waren deze getallen respectievelijk: 67,5 %, 16,8 % en 15,7 %.

Het nemen van bioteren tijdens de ablatieve behandeling is aangenamer voor de patiënt. Daar tegenover staat dat patiënten mogelijk worden behandeld terwijl er bij bioteren 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 bioteren van kleine niertumoren: hetzij preoperatief, hetzij peroperatief.

Voordeel van preoperatief bioteren kan zijn dat soms een behandeling achterwege kan blijven, indien bioteren 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 bioteren kan een situatie ontstaan waarbij patiënten in follow-up moeten blijven voor een maligniteit die nooit is aangetoond. Daartegenover staat dat preoperatief bioteren een onaangename extra procedure voor een patiënt is, die ook weer eigen complicaties met zich mee brengt. De keuze tussen preoperatieve bioteren of peroperatieve bioteren betreft daarom een keuze die op grond van patiëntkarakteristieken, samen met patiënt zal moeten worden gemaakt.

Aanbeveling

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

Literatuur

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.

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).

Kennislacunes

Wat zijn de voor- en nadelen van een pre-operatief biopt versus per-operatief biopt bij de ablatieve behandeling van patiënten met niertumoren ≤ 4 cm?

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Pre- versus peroperatief biopt bij ablatieve behandelingen	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 5 Behandeling niertumoren ≤ 4cm

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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 ≤4cm (partiële nefrectomie, ablatieve technieken, afwachtend beleid)?

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 geïncludeerd.

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.

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 geïnccludeerd waarin een of andere vorm van ablatie werd onderzocht.

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

Er zijn 9 studies geïnccludeerd waarin RFA (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 geïnccludeerd 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 uitsluitsel 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) (Uhlir, 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 **(L)RFA** 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 Klatter (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).

Conclusies

Overleving. Ziektevrije overleving. Mortaliteit.

Zeer laag GRADE	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 ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Alam, 2019)</i>
Laag GRADE	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 ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Xing, 2018; Uhlig, 2018)</i>
Laag GRADE	Uitgestelde therapie zou kanker-specifieke overleving kunnen verlagen ten opzichte van cryo-ablatie en ten opzichte van thermo-ablatie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Uhlig, 2018)</i>

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Kim, 2015)</i>
------------------------	--

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

Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende evidence over het effect van cryo-ablatie op mortaliteit ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Thompson, 2015; Desai, 2005)</i>
------------------------	---

Laag GRADE	Percutane ablatie, cryo- of thermo-ablatie zou overall mortaliteit kunnen verhogen ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Talenfeld, 2018; Zhou, 2018)</i>
-------------------	---

Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende evidence over het effect van percutane ablatie op niercelcarcinoom- specifieke mortaliteit ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Talenfeld, 2018; Zhou, 2018)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	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 ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Larcher, 2017)</i>
------------------------	--

Disease-free survival, recurrence-free survival, metastasen

Redelijk GRADE	Er lijkt geen verschil in recurrence free survival te zijn tussen thermo-ablatie en partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Guan, 2012)</i>
-----------------------	---

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

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Guillotreau, 2012)</i>
------------------------	---

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

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Desai, 2005)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Guillotreau, 2012)</i>
------------------------	---

Complicaties

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Ramirez, 2016; Kim, 2015; Guillotreau, 2015; Maurice, 2017)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Maurice, 2017)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Maurice, 2017)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: (Maurice, 2017)</i>
------------------------	---

Redelijk GRADE	Het risico op postoperatieve complicaties lijkt lager te zijn na thermo-ablatie dan na partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm.
-----------------------	---

	<i>Bronnen: (Guan, 2012)</i>
--	------------------------------

Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende evidence over het effect van cryo-ablatie op major complications ten opzichte van RFA bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Atwell, 2013)</i>
------------------------	--

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

Laag GRADE	Locale tumorablatie lijkt de kans op overall complicaties binnen 30 dagen te verlagen ten opzichte van partiële nefrectomie bij mensen met een niertumor ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Larcher, 2017)</i>
-------------------	--

Kwaliteit van Leven

Zeer laag GRADE	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 ≤ 4 cm. <i>Bronnen: (Alam, 2019)</i>
------------------------	--

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 ≤ 4 cm.

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 vergelijk 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 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.

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Freifeld, Y., & Lotan, Y. (2020). Financial Considerations in the Management of Small Renal Masses. In *Renal Mass Biopsy* (pp. 31-40). Springer, Cham.
- 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.
- 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.

- 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.
- Khalifeh, A., Autorino, R., Hillyer, S. P., Laydner, H., Eyraud, R., Panumatrassamee, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Waldert, M., & Klatte, T. (2014). Nephrometry scoring systems for surgical decision-making in nephron-sparing surgery. *Current opinion in urology*, 24(5), 437-440.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.

Kennislacunes

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

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Behandeling van niertumoren ≤ 4cm	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regi voerende vereniging, gedeelde regi voerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 6 Antistollingsbeleid bij tumorthrombus

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?

Inleiding

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.

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.

Samenvatting literatuur

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

Conclusie

- 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.
-------------------	---

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 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 geupload in de richtlijndatabase*].

De kosten van DOAC en LWMH, wegens 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 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 geupload in de richtlijndatabase*].

Aanbevelingen

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.

Literatuur

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

Kennislacunes

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot duur en type antistolling bij patiënten met een tumorthrombus bij RCC

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Antistollingsbeleid bij tumorthrombus	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur of wijziging in richtlijn antitrombotisch beleid

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 7 (Neo-)adjuvante behandeling van niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van (neo-)adjuvante behandeling van niercelcarcinoom, vergeleken met follow-up?

Inleiding

Hoog-risico niercelcarcinoom heeft een 50% kans op recidief binnen 5 jaar. Er heerst een *unmet clinical need* om deze hoge recidieffrequentie te verlagen door (neo)adjuvante therapie.

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 (neo) adjuvante behandeling van niercelcarcinoom, vergeleken met follow-up?

- P:** patiënten met niercelcarcinoom (zonder metastasen);
- I:** (neo-)adjuvante behandeling;
- C:** expectatief beleid; geen behandeling
- O:** (ziektevrije) overleving, bijwerkingen, kwaliteit van Leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte algehele overleving en ziektevrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en kwaliteit van leven een 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 gezocht vanaf 1998 naar studies waarin adjuvante of neoadjuvante behandeling werd vergeleken met placebo of afwachtend beleid. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 538 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: het onderzoek betrof patiënten met niercelcarcinoom zonder metastasen, bij wie een vorm van adjuvante of neoadjuvante therapie liefst gerandomiseerd werd vergeleken met placebo of afwachtend beleid en waarbij de uitkomstmaten overall survival, ziektevrije overleving of kwaliteit van leven werden gerapporteerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 26 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 5 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén systematic review en 3 RCT's zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden waarin neoadjuvante therapie werd onderzocht. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de (vrij summier gerapporteerde, niet commercieel gesponsorde) systematic review van Bai (2018) werden 12 RCT's geïncludeerd met in totaal 5193 deelnemers. Het risico op bias van de SR

was laag. De interventies in de geïncludeerde RCT's betroffen sunitinib, sorafenib, thalidomide, Vitespen®, Active specific immunotherapy (ASI – autologe met radiotherapie behandelde tumorcellen gemengd met Bacillus Calmette-Guèrin), Tumor Cell Vaccine, girentuximab, Interferon alfa-NL (Wellferon, Burroughs-Wellcome, Research Park, NC), de combinatie IL-2 en Interferon-alfa, Alfa-2b, Interferon-alfa, en de combinatie van 5-fluorouracil, interferon-alfa en IL-2. In 2 van de geïncludeerde studies werd de interventie met placebo vergeleken; in de andere studies was de vergelijking observatie. De methodologische kwaliteit van de individuele studies werd door de reviewers beoordeeld als voldoende. Er werden meta-analyses gepresenteerd van Algehele overleving, ziektevrije overleving en bijwerkingen.

Naast de RCT's in de SR zijn er 3 RCT's opgenomen in de literatuuranalyse. Eén hiervan (Stahler, 2018) beschreef een uitkomstmaat (Kwaliteit van Leven, gemeten met de EORTC QLQ-C30) uit een trial (Ravaud, 2016) die ook was geïncludeerd in de SR van Bai (2018). Hierin werd sunitinib (50 mg/dag oraal in een cyclus van 4 weken op, 2 weken af) gedurende maximaal een jaar vergeleken met placebo. Er werden internationaal 610 patiënten geïncludeerd. In de RCT van Gross-Goupil (2018), werd bij 724 patiënten het effect van axitinib (5 mg 2 maal daags gedurende 1 tot 3 jaar) vergeleken met placebo op DSF en OS. Deze trial werd voortijdig beëindigd vanwege futiliteit. Motzer (2017) beschreven een trial waarin het effect van pazopanib op DFS werd vergeleken met placebo. Aanvankelijk was de dosering 800 mg/dag, maar nadat 198 patiënten die dosis hadden ontvangen werd besloten om de dosering te verlagen naar 600 mg/dag, hetgeen als de patiënt het verdroeg na 8 tot 12 weken werd verhoogd tot 800 mg/dag. In de fase van 600 mg/dag werden 1135 patiënten geïncludeerd. Alle 3 RCT's waren gesponsord door een farmaceutisch bedrijf. De methodologische kwaliteit was goed.

Resultaten

1. Algehele overleving

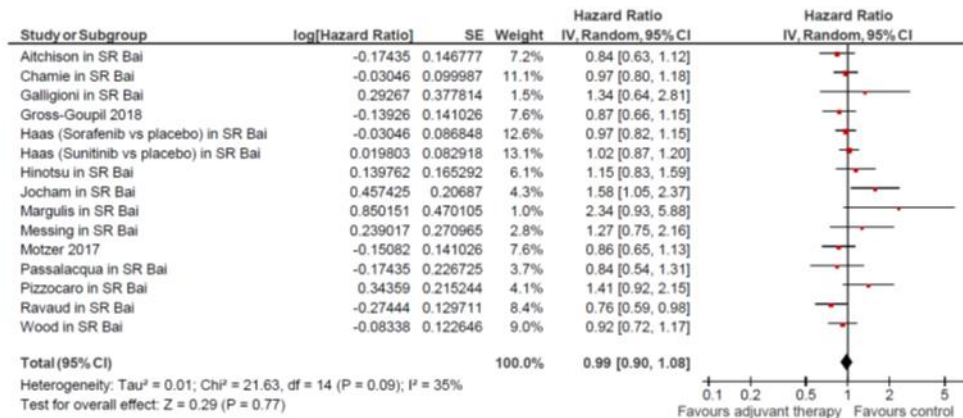
De algehele overleving was niet significant lager in de adjuvante therapie groep vergeleken met de placebo/observatie groep. Deze werd gerapporteerd in de SR van Bai (2018). In de vroegtijdig gestopte RCT van Gross-Goupil (2018) was OS wel een uitkomstmaat, maar de data hadden geen maturiteit bereikt. Hoe lang de follow-up was in de trials geïncludeerd Door Bai (2018) werd in die SR niet gerapporteerd. De gepoolde HR (95% CI) over 9 trials was niet significant lager in de adjuvante therapie groep, maar 1.04 (0.95 to 1.15), in het voordeel van placebo, I^2 : 0.0%.

2. Ziektevrije overleving.

De ziektevrije overleving was niet significant lager in de adjuvante therapie groep vergeleken met de placebo/observatie groep. Deze uitkomstmaat werd gerapporteerd in de SR van Bai, door Gross-Goupil (2018) en door Motzer (2017). De S-TRAC studie is de enige studie waarin een significant langer DFS werd geconstateerd na 1 jaar sunitinib versus placebo (Ravaud, 2016) ten koste van een hogere toxiciteit. De resultaten zijn te zien in onderstaande forest plot; de gepoolde HR (95% CI) is 0.99 (0.90; 1.08); I^2 35%. Georde (2018) rapporteerde ook resultaten van een jaar later: HR (95% CI) 0.94 (0.77; 1.14), $p=0.51$. In de SR van Bai (2018) werd ook subgroepanalyses gedaan op typen adjuvante medicijnen, met ziektevrije overleving als uitkomst; de resultaten hiervan waren als volgt:

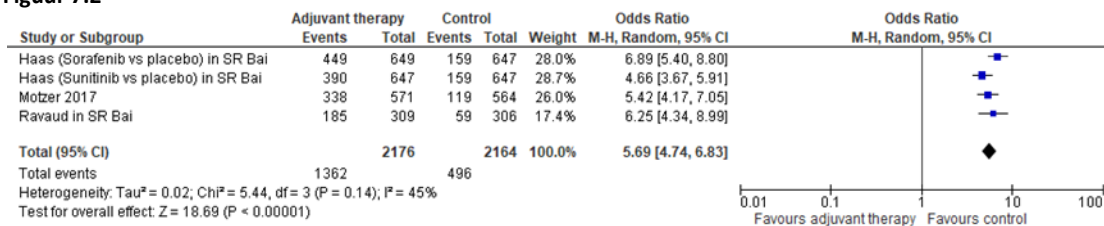
- Doelgerichte therapie (sunitinib, sorafenib): 1.07 (0.90 to 1.26); I^2 5.6%.
- Vaccine therapie (Vitespen, ASI): 0.98 (0.84 to 1.16); I^2 0.0%.
- Immunotherapie (girentuximab, interferon alfa-NL combinatie IL-2 + Interferon-alfa, alfa-2b, en interferon-alfa): 1.08 (0.92 to 1.28); I^2 0.0%.

Figuur 7.1



3. *Bijwerkingen*. In de SR van Bai (2018) werden alleen data gerapporteerd over specifieke bijwerkingen, bijvoorbeeld hypertensie, hand- voetsyndroom, diarree. In de SR van Sun (2018), die overigens niet gebruikt is om de algehele overleving en ziektevrije overleving te rapporteren omdat de SR van Bai (2018) meer studies omvatte, werden wel data van graad 3 of 4 bijwerkingen gerapporteerd. Deze zijn gebruikt voor onderstaande forest plot. In alle geïncludeerde vergelijkingen was het risico op bijwerkingen aanzienlijk hoger bij adjuvante therapie dan bij placebo. De gepoolde OR (95% CI) is 5.69 (4.74 – 6.83); I² 45%.

Figuur 7.2



4. *Kwaliteit van Leven* werd alleen gerapporteerd door Staehler, 2016 bij in total 610 patiënten. Kwaliteit van leven was - wel statistisch significant, maar niet klinisch relevant - lager in de adjuvante therapie groep vergeleken met de placebogroep. Het gemiddelde verschil op de EORTC QLQ-C30 van -4.76 (95% CI: -6.82, -2.71; P<0.0001) in het voordeel van placebo. Dit was een kleiner verschil dan wat klinisch relevant geacht werd (10 punten).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Algehele overleving start hoog en is niet verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziektevrije overleving start hoog en is niet verlaagd .

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is niet verlaagd

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Kwaliteit van Leven is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Hoog GRADE	Adjuvante therapie verhoogt de algehele overleving niet vergeleken met geen therapie of placebo bij patiënten die geopereerd zijn aan een niet-gemetastaseerd niercelfcarcinoom. <i>Bronnen: (Bai, 2018)</i>
-------------------	---

Hoog GRADE	<p>Adjuvante therapie verhoogt de ziektevrije overleving niet vergeleken met geen therapie of placebo bij patiënten die geopereerd zijn aan een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Bai, 2018; Gross-Goupil, 2018, Motzer, 2017)</i></p>
Hoog GRADE	<p>Adjuvante therapie leidt tot een sterk verhoogde kans op graad 3 of 4 bijwerkingen vergeleken met placebo bij patiënten die geopereerd zijn aan een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Bai, 2018; Motzer, 2017; Sun, 2018)</i></p>
Laag GRADE	<p>Adjuvante therapie heeft waarschijnlijk een klein, niet-klinisch relevant geacht, negatief effect op Kwaliteit van Leven vergeleken met placebo bij patiënten die geopereerd zijn aan een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Stahler, 2018)</i></p>
... GRADE	<p>Er is geen literatuur gevonden over de effecten van neoadjuvante therapie versus geen therapie of placebo bij patiënten die geopereerd zijn aan een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: ...</i></p>

Overwegingen

De onderstaande overwegingen gelden in principe voor het overgrote deel van de patiëntenpopulatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft. Voor de subgroep 'hoogst-risico' zijn echter afwijkende en/of aanvullende overwegingen van belang met betrekking tot de voor- en nadelen van de interventie, kwaliteit van het bewijs, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten, aanvaardbaarheid voor overige stakeholders en/of haalbaarheid en implementatie. Deze afwijkende en/of aanvullende overwegingen worden bij de betreffende aspecten expliciet benoemd maar leiden niet tot een verschil in aanbeveling.

Adjuvante therapie heeft geen klinisch relevant effect op ziektevrije interval en heeft geen effect op de overleving. Daarentegen is er een grote toxiciteit met name bij de VEGFR-tyrosine kinase remmer adjuvante therapie.

Door het aantal studies met vergelijkbare uitkomsten is de bewijskracht voor de ongunstige effecten hoog, inclusief het ontbreken van gunstige effecten.

Op basis van het ontbreken van een winst in algehele overleving zijn de kosten van adjuvante therapie het inzetten van de middelen niet waard.

Er is geen literatuur gevonden over de effecten van neoadjuvante therapie versus geen therapie of placebo bij patiënten die geopereerd zijn aan een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom. De werkgroep kan daarom geen aanbevelingen doen over neoadjuvante therapie.

Aanbeveling

Rationale voor aanbevelingen

Op dit moment worden de nadelen van adjuvante behandeling groter geacht dan de zeer beperkte en slechts in een studie aangetoonde verlenging van het ziektevrije interval zonder verlenging van de overleving. Adjuvante therapie kan niet worden aanbevolen.

Gebruik geen adjuvante therapie bij patiënten met intermediair tot en met hoog-risico niercelcarcinoom.

Literatuur

- Bai, Y., Li, S., Jia, Z., Ding, Y., Gu, C., & Yang, J. (2018, February). Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis and systematic review. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 36, No. 2, pp. 79-e1).
- George, D. J., Figlin, R., Motzer, R. J., Paty, J., Lechuga Freaan, M. J., Zanotti, G., ... & Ravaud, A. (2018). 916P Sunitinib tolerance following an initial exposure period: Results of longitudinal PRO data from S-TRAC study. *Annals of Oncology*, 29(suppl_8), mdy283-125.
- Gross-Goupil, M., Kwon, T. G., Eto, M., Ye, D., Miyake, H., Seo, S. I., ... & DeBenedetto, R. (2018). Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Annals of Oncology*, 29(12), 2371-2378.
- Motzer, R. J., Haas, N. B., Donskov, F., Gross-Goupil, M., Varlamov, S., Kopyltsov, E., ... & Zemanova, M. (2017). Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC)(PROTECT).
- Stahler, M., Motzer, R. J., George, D. J., Pandha, H. S., Donskov, F., Escudier, B., ... & Ramaswamy, K. (2018). Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. *Annals of Oncology*, 29(10), 2098-2104.

Kennislacunes

Wat zijn de (on)gunstige effecten van (neo) adjuvante behandeling van niercelcarcinoom, vergeleken met follow-up?

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Neoadjuvante behandeling van niercelcarcinoom	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Module 8 Systemische therapie gemetastaseerd Niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van het uitstellen van systemische therapie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Inleiding

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

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:** (ziektevrije) 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 (ziektevrije) 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.

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 algehele 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).

Conclusie

Ze er laag GRADE	Het is onwaarschijnlijk dat uitstel van systemische therapie bij geselecteerde patiënten met een indolent ziektebeloop invloed heeft op de overleving <i>Bronnen: (Woldu, 2018)</i>
-------------------------------------	--

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.

Aanbeveling

Rationale

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).

Overweeg met de patiënt uitstel van de start van systemische therapie voor gemetastaseerd niercelcarcinoom bij een zorgvuldig geselecteerde groep met een relatief indolent ziektebeloop.

Literatuur

Lievens, Yolande, et al. "Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document." *Radiotherapy and Oncology* (2020).

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.

Kennislacunes

Welke factoren voorspellen de duur van ziektevrije overleving of kwaliteit van leven bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom die systeemtherapie ondergaan?

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Systemische therapie gemetastaseerd niercelcarcinoom	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regi voerende vereniging, gedeelde regi voerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 9 Doelgerichte therapie versus immuuntherapie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van doelgerichte therapie vergeleken met immuuntherapie of vergeleken met een combinatie van beide bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom in de 1^e lijn?

Inleiding

Snelle veranderingen in aanbod systemische behandelingen bemoeilijken juiste timing van en keuze van eerste-, tweede- en derdelijns behandelingen van patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.

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 immuuntherapie of immuuntherapie 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;

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom
Autorisatiefase april 2021

- 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.

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 (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 behandelingscyclus 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 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 (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 9.1). 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).

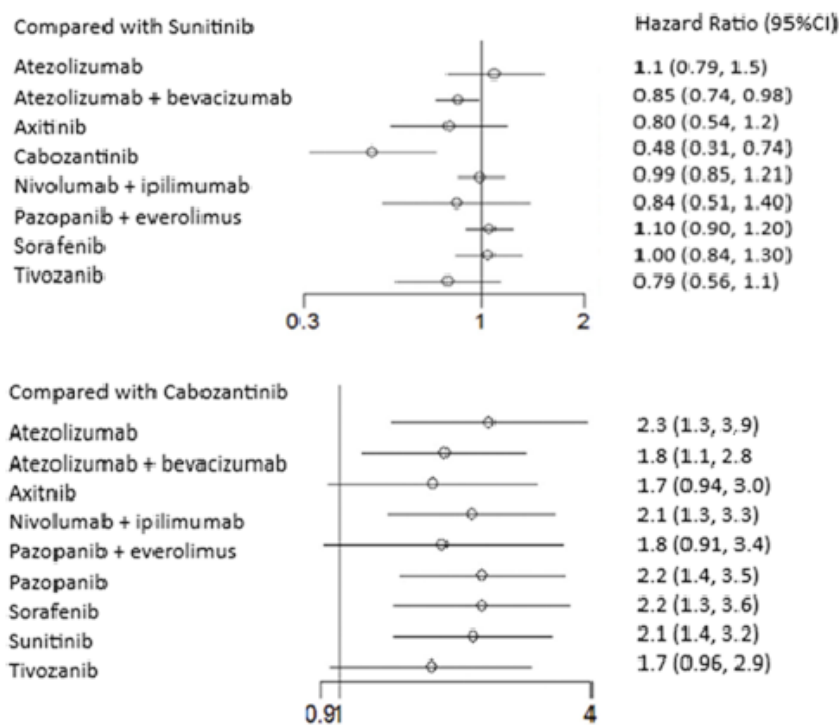
Motzer (2018) rapporteert een mediane progressievrije overleving van 11.6 maanden in de nivolumab plus ipilimumab groep vergeleken met 8.4 maanden in de sunitinib groep, HR: 0.82; $P = 0.03$, 95% CI niet genoemd voor de intermediair en slecht risicogroep; voor de gehele populatie 99.5% CI, 0.64–1.05. $P=0.03$

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 intermediair en slecht risicogroep is dit: HR 0.77 (95% CI 0.65–0.90), $p=0.0014$.

Figuur 9.1 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 9.2). 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 voorkeurbehandeling 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 intermediate- of poor risk kenmerken.

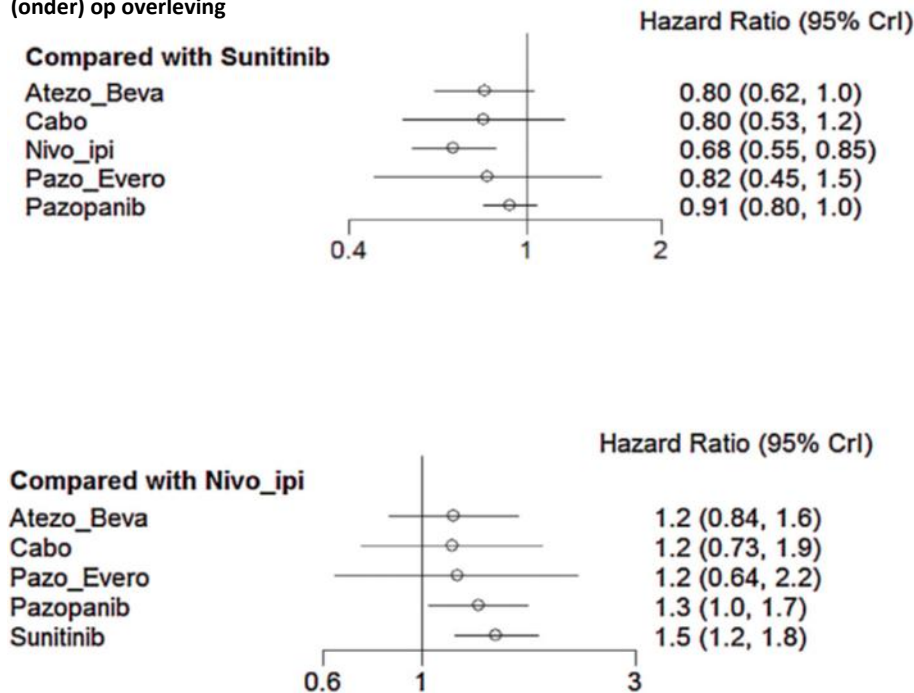
Motzer (2018) rapporteert dat een mediane overleving niet bereikt werd in de nivolumab plus ipilimumab groep vergeleken met 26.0 maanden in de sunitinib groep, HR: 0.63; P <0.001, 95% CI: **0,44 tot 0,89**). 99.8% CI, 0.44–0.89 P<0.001.

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 intermediair 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 9.2 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.

Conclusies

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	Het is waarschijnlijk dat pembrolizumab + axitinib leidt tot een langere progressievrije overlevingsduur dan sunitib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen. <i>Bronnen: (Rini, 2019)</i>
-----------------------	---

Progressievrije overleving

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat avelumab + axitinib leidt tot een langere progressievrije overlevingsduur dan sunitib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen. <i>Bronnen: (Motzer, 2019)</i>
-----------------------	--

Progressievrije overleving

Redelijk GRADE	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. <i>Bronnen: (Motzer, 2018)</i>
-----------------------	---

Overleving

Redelijk GRADE	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. <i>Bronnen: (Wallis, 2018, Tannir, 2019)</i>
-----------------------	--

Overleving

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat avelumab + axitinib leidt tot een vergelijkbare overlevingsduur als sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen. <i>Bronnen: (Motzer, 2019)</i>
-----------------------	--

Overleving

Redelijk GRADE	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. <i>Bronnen: (Motzer, 2018)</i>
-----------------------	--

Overleving

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat pembrolizumab + axitinib leidt tot een langere overlevingsduur dan sunitinib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, in alle IMDC risicogroepen. <i>Bronnen: (Rini, 2019)</i>
-----------------------	---

Kwaliteit van leven

- GRADE	Er waren geen studies die systemische therapieën onderling vergeleken of ten opzichte van immuuntherapie op de uitkomst kwaliteit van leven in patiënten met gemetastaseerde niercelcarcinoom.
------------	--

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 immuuntherapie laten zien bij verschillende typen niet-heldercellig niercelcarcinoom.

Voorstel voor conclusie: Hoewel enige effectiviteit van doelgerichte therapie en immuuntherapie 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 IMDC 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 IMDC 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.

Aanbevelingen

Rationale

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.

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 immuuntherapie hebben.

Overweeg sunitinib of pazopanib voor good risk patiënten met een contra-indicatie voor immuuntherapie.

Registreer de IMDC Risico score bij iedere pt met gemetastaseerd niercelcarcinoom in de conclusie van het multidisciplinair overleg.

Literatuur

- 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.
- Choueiri, Toni K., et al. "Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 373.19 (2015): 1814-1823.
- 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.

- 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.
- 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.
- Motzer, Robert J., et al. "Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 373.19 (2015): 1803-1813.
- 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
- 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.
- 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.
- 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).

Kennislacunes

Wat zijn de (on)gunstige effecten van doelgerichte therapie vergeleken met immuuntherapie of vergeleken met een combinatie van beiden bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Wat is de optimale 1^e lijns behandeling bij niet-heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom?

Wat is de optimale 2^e lijns behandeling bij gemet heldercellig niercelcarcinoom?

De beste vervolg van behandelingen is nog niet goed bekend.

ipi / nivo en pembro /axitinib zijn niet met elkaar vergeleken in onderzoek.

Voorstel: prospectieve registry NCC voor vergelijken van real life data en resultaten van behandelingen.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Doelgerichte therapie versus immuuntherapie	NVU	2021	2023	2 jaarjaar	NVU	Nieuwe literatuur

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 10 Focale behandeling gemetastaseerd niercelcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van focale behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, vergeleken met afwachtend beleid?

De uitgangsvraag omvat de volgende subvraag:

- Wat is de toegevoegde waarde van lymfadenectomie bij verdachte klieren op CT-scan?

Inleiding

Uit retrospectieve data blijkt een gunstig effect op overleving en progressievrije overleving na focale therapie van metastasen van het niercelcarcinoom. In deze module wordt besproken wat de rol is van focale behandeling van metastasen bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom.

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 het focaal behandelen (operatieve behandeling, stereotactisch bestralen, ablatieve technieken) van gemetastaseerd niercelcarcinoom, vergeleken met afwachtend beleid?

- P: patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom;
I: focale behandeling van minstens één metastase van de Niercelcarcinoom (operatieve behandeling, stereotactisch bestralen, ablatieve technieken);
C: expectatief beleid;
O: ziektevrije overleving, overleving, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije overleving en overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en kwaliteit van leven een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)) is vanaf 1988 tot februari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies die het gebruik van verschillende focale behandelingen behandelen (operatieve behandeling, stereotactisch bestralen, ablatieve technieken) vergeleken met expectatief beleid of een trombectomie bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 342 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 gemetastaseerd niercelcarcinoom.
- Focale behandeling behandelen (operatieve behandeling, stereotactisch bestralen, ablatieve technieken) werd vergeleken met expectatief beleid.
- De volgende uitkomstmaten worden gerapporteerd: ziektevrije overleving, overleving, kwaliteit van leven.

Op basis van titel en abstract werd in eerste instantie 7 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten

De systematische review van Dabestani (2014) is opgenomen in de literatuuranalyse. Uit deze review zijn er 7 retrospectieve observationele studies opgenomen die aan de PICO voldeden. 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.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Eén systematische review is opgenomen in de literatuursamenvatting (Dabestani, 2014). In deze review werd de effectiviteit van verschillende locale behandelingen van gemetastaseerd niercelcarcinoom bestudeerd. In de review werden 16 studies opgenomen. Een aantal studies voldeden niet aan de inclusiecriteria van deze zoekvraag omdat de controlegroep geen expectatief beleid kreeg, maar een andere locale behandeling. In totaal zijn 7 retrospectieve observationele studies (Brinkmann, 2007; Eggener, 2008; Kwak, 2007; Russo, 2007; Staehler, 2009; Staehler, 2010; Zerbi, 2008) uit de review van Dabestani, 2014 gehaald, die wel aan de inclusiecriteria van deze zoekvraag voldeden.

Alle retrospectieve observationele studies waren klein (34 tot 240 patiënten). In de interventiegroep werd in alle studies een metastasectomie uitgevoerd. Bij 3 studies werd er naast de metastasectomie ook adjuvante chemotherapie gegeven (Brinkmann, 2007; Staehler, 2010; Zerbi, 2008); bij de andere studies werd dit niet gerapporteerd (Eggener, 2008; Kwak, 2007; Russo, 2007; Staehler, 2010). Vooraf aan de metastasectomie ondergingen de patiënten in alle studies een nefrectomie. De patiënten werden gedurende 26 tot 43 maanden gevolgd.

Het risico op bias werd in de studies ingeschat als hoog. Omdat het retrospectieve studies waren, was de kans op selectie bias (dat patiënten met een betere prognose eerder een metastasectomie kregen) aanwezig. Zo waren er in meerdere studies verschillen in de Fuhrman grade, de grootte en het aantal metastasen, , eerdere behandelingen, de functionele status van de patiënten, het aantal behandelde lokaties en tumor histologie tussen de interventie groep en behandel groep.

Resultaten

Overleving

Zes retrospectief observationele studies lieten allen een langere overleving zien in de metastasectomie groep vergeleken met de controlegroep (Eggener, 2008; Kwak, 2007; Russo, 2007; Staehler, 2009; Staehler, 2010; Zerbi, 2008). Bij alle studies, behalve Russo (2007) was de p-waarde vermeld en kleiner dan 0,05.

Tabel 10.1

Referentie	Metastasectomie Overleving in maanden*	Expectatief beleid Overleving in maanden*	P-waarde en Hazard Ratio (indien gerapporteerd)
Eggener, 2008	Mediaan: 45 N=45	Mediaan: 21 N=85	P<0,001 HR: 2.70 (95%CI: 1,6 – 4,5)
Kwak, 2007	Mediaan: 38 N=21	Mediaan: 8 N=41	P<0,001 HR: 2,57 (95% CI: 1,21 – 5,44)
Russo, 2007	Mediaan: 30 N=61	Mediaan: 12 N=30	-
Staehler, 2009	Gemiddelde overleving na 5 jaar: 58% ± 6 Mediane overleving: 122 N=57	Gemiddelde overleving na 5 jaar: 35% ± 9 Mediane overleving: 56 N=183	Gemiddelde overleving: p<0,001 Mediane overleving p<0,001 HR: 2,14 (95% 1,6 – 4,5)
Staehler, 2010	Mediaan: 142 N=68	Mediaan: 27 N=20	P=0,003 HR: 2,23 (95%CI: 1,05 – 4,72)
Zerbi, 2008	Na 2 jaar: 95% Na 5 jaar: 88% Mediane overleving: langer dan follow-up van 5 jaar N=13	Na 2 jaar: 59% Na 5 jaar: 47% Mediane overleving: 27 (95% CI – 17 – 50) N=23	Voor mediane overleving: p=0,03

*tenzij anders vermeld

Indien de (95% betrouwbaarheidsinterval, standaarddeviatie en p-waarde niet in de tabel staan, waren ze niet gerapporteerd.

Ziektevrije overleving

Brinkmann(2007) rapporteerde dat er geen statistisch significant verschil was in ziektevrije overleving (p=0,22) tussen de groep die een metastasectomie kreeg (58 maanden, range 9 tot 104, n=16) versus de groep die geen metastasectomie kreeg (50 maanden, range 18 tot 104, n=18).

Bewijskracht van de literatuur

Het risico op bias werd in de studies ingeschat als hoog. Omdat er enkel retrospectieve studies zijn gevonden was de kans op selectie bias (dat patiënten met een betere prognose eerder een metastasectomie kregen) aanwezig. Zo waren er in meerdere studies verschillen in de Fuhrman grade, de grootte en het aantal metastasen, eerdere behandelingen, de functionele status van patiënten, het aantal behandelde lokaties en in tumor histologie tussen de interventie groep en behandel groep.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziektevrije overleving is met 1 niveau verlaagd (start: laag bij observationele studie naar zeer laag) gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overall survival is met 1 niveau verlaagd (start: laag bij observationele studie naar zeer laag) gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of een metastasectomie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom leidt tot een langere ziektevrije overleving dan expectatief beleid. <i>Bronnen: (Brinkmann, 2007; Dabestani, 2014)</i>
Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of een metastasectomie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom leidt tot een langere overleving dan expectatief beleid. <i>Bronnen: (Brinkmann, 2007, Dabestani, 2014; Eggener, 2008; Kwak, 2007; Russo, 2007; Staehler, 2009; Staehler, 2010; Zerbi, 2008)</i>
- GRADE	Het is onbekend of een metastasectomie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom leidt tot een beter kwaliteit van leven dan expectatief beleid. <i>Bronnen: (Dabestani, 2014)</i>

- GRADE	Het is onbekend of de focale behandelingen stereotactische bestralen en ablatieve technieken bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom leiden tot een betere overleving, ziektevrije overleving en kwaliteit van leven dan expectatief beleid.
-------------------	---

Overwegingen

De beschikbare literatuur is helaas van lage kwaliteit. De enige studies met een controlegroep zijn kleine retrospectieve observationele studies met een selectiebias. Met andere woorden, de patiënten bij wie focale metastasectomie wordt toegepast zijn, waarschijnlijk, gezonder met een beperkter metastasering dan de controlegroep, en hebben daarom een betere prognose. Het is onduidelijk of een metastasectomie/ focale behandeling bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom leidt tot een langere overleving, een langere ziektevrije overleving of verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met expectatief beleid. Naast metastasectomie is stereotactische radiotherapie een in retrospectieve en prospectieve studies beschreven focale behandeling voor oligometastasering, al is dit niet specifiek uitgezocht voor niercelcarcinoom (Li, 2020).

Verwijdering van metastasen leidt tot een afname van de tumorload en mogelijk uitstel van systemische therapie. Dit zou mogelijk de overleving en kwaliteit van leven kunnen doen toenemen. Het risico is dat de patiënt de schadelijke effecten van de behandeling (metastasectomie, focale radiotherapie of ablatie) ondervinden, maar dat het niet duidelijk of dit hen ook gezondheidswinst oplevert.

Aangezien de effectiviteit van focale behandeling van metastasen niet duidelijk is dienen de voor- en nadelen van deze behandeling vooraf besproken te worden met de patiënt.

Het is belangrijk dat de behandelaar een patiënt informeert dat focale behandeling niet leidt tot genezing van de ziekte.

Er zijn geen kosten-baten of kosteneffectiviteitsanalyses bekend van het toepassen van focale behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom versus expectatief beleid.

De werkgroep voorziet geen bezwaren vanuit het veld of overige relevante stakeholders om het toepassen van focale behandeling van metastasen van niercelcarcinoom te overwegen bij een specifieke groep patiënten.

De werkgroep verwacht geen problemen met de implementatie. In de praktijk wordt focale behandeling al toegepast bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en weinig metastasen. Hiervoor is geen verwijzing naar een expertisecentrum noodzakelijk.

Metastasectomie, stereotactische radiotherapie en ablatie zijn behandel mogelijkheden.

Aanbevelingen

Rationale bij aanbeveling

De expert opinion van de werkgroep is dat focale behandeling van metastasen overwogen kan worden bij patiënten met een goede performance score en een relatief lang ziektevrij interval (meer dan 1 jaar), met weinig metastasen (< 4). Dit betreft een groep met een relatief trage tumorgroei.

Overweeg focale behandeling van metastasen bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom indien er sprake is van:

- een ziektevrij interval van > 1 jaar;
- minder dan 4 metastasen;
- goede performance score.

Bespreek de voor- en nadelen van de focale behandeling van metastasen met de patiënt.

Literatuur

- Brinkmann OA, Semik M, Goshgerger G, Hertle L. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunochemotherapy. *Eur Urol* 2007; **6** (suppl): 641–45.
- Dabestani, S., Marconi, L., Hofmann, F., Stewart, F., Lam, T. B., Canfield, S. E., ... & Bex, A. (2014). Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *The lancet oncology*, *15*(12), e549-e561.
- Eggerer SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; **180**: 873–78.
- 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**: 145–51.
- Li, G. J., Arifin, A. J., Al-Shafa, F., Cheung, P., Rodrigues, G. B., Palma, D. A., & Louie, A. V. (2020). A review of ongoing trials of stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic disease in the context of new consensus definitions. *Annals of Palliative Medicine*.
- Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Scientific World J* 2007; **7**: 768–78.
- Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol* 2010; **28**: 543–47.
- Staehler M, Kruse J, Haseke N, et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2009; **8**: 181
- Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 1161–68.

Kennislacunes

Wat zijn de (on)gunstige effecten van het focaal behandelen (operatieve behandeling, stereotactisch bestralen, ablatieve technieken) van gemetastaseerd niercelcarcinoom, vergeleken met afwachtend beleid en systemische therapie?

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Focale behandeling van metastasen	NVU	2020	2025	5 jaar	NVU	Nieuwe literatuur

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Herziening Richtlijn Niercelcarcinoom

Autorisatiefase april 2021

Module 11 Organisatie van Zorg

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. De aanbevelingen volgen uit de huidige richtlijn en EAU richtlijn Niercelcarcinoom.

Oncologische zorg 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 verbeterd (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 zijn 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 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 van tru-cut biopsen 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 sarcomatoïde 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, aangeboren genetische factoren, zeer jeugdige leeftijd ofwel multipele carcinomen wordt met patiënt besproken dat er wellicht sprake is van een familiale, erfelijke aanleg en wordt een consult klinische genetica aangeboden. Het is van belang patiënten te wijzen op 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.

Bij T1a niertumoren dienen alle mogelijke behandelopties - (robot / laparoscopische / open) partiële nefrectomie, ablatie danwel actief volgen - met een patiënt - met inachtneming van alle voor- en nadelen - te worden besproken.

Behandelfase T1 tumoren

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 omtrent comorbiditeit- en complexiteitsscore en gegevens over complicaties, die in de Britse data ter beschikking stonden (Aben, 2016). In de Nederlandse setting is hier aandacht voor zowel in academische centra als in regionale oncologische netwerken. Middels de PRO-RCC database, is de verwachting dat er meer inzicht over en beter onderzoek naar behandelkeuzes en uitkomsten van de behandeling van niercelcarcinoom in de Nederlandse setting.

Bij keuze voor chirurgische resectie bij een niertumor van ≤ 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) mono-nier met een niercelcarcinoom dient behandeling plaats te vinden in centra met ervaring op het gebied van nefron-sparende chirurgie in een mono-nier.

Patiënten met een supradiafragmatische tumorthrombus, dienen behandeld te worden in een centrum met faciliteiten voor en expertise op het gebied van cardiopulmonale chirurgie.

Er is een gestructureerde indicatiestelling voor verwijzing naar medisch oncoloog of radiotherapeut aanwezig, dan wel overleg met een externe consulent voorhanden.

Bij gemetastaseerde niertumoren dienen patiënten te worden behandeld in centra waar ruime ervaring aanwezig is op het gebied van immuuntherapie of doelgerichte therapie. Zie hiervoor ook het SONCOS normeringsrapport (<https://www.soncos.org/kwaliteit/normeringsrapport/>). 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 en wanneer 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 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 en structureel en bij voorkeur op meerdere momenten in het hele zorgproces te screenen op 'distress', door middel van een gevalideerd meetinstrument als de Lastmeter.

Literatuur

- Aben, K. K., Osanto, S., Hulsbergen-van de Kaa, C. A., et al. Adherence to guideline recommendations for management of clinical T1 renal cancers in the Netherlands: a population-based study. *World journal of urology*, 34(8), 1053-1060 (2016).
- Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *Jama*. 2000;283(9):1159–66.
- Goossens-Laan, A.M. Leliveld, R.H.A. Verhoeven, P.J.M. Kil, G.H. de Bock, M.C.C.M. Hulshof, I.J. de Jong en J.W.W. Coebergh: 'Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle invasive bladder cancer. *International journal of cancer* 135.4 (2014): 905-912.
- Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med*. 2002;137(6):511–20.
- Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2327–40. doi: 10.1200/JCO.2000.18.11.2327
- Killeen SD O 'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *The British journal of surgery*. 2005;92(4):389–402. doi: 10.1002/bjs.4954
- Melvin J Kilsdonk , Sabine Siesling², Boukje A C van Dijk, Michel W Wouters , Wim H van Harten. What drives centralisation in cancer care? *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0195673. doi: 10.1371/journal.pone.0195673. eCollection 2018.
- SONCOS Normeringsrapport versie 8, 2020
- Tran MGB, Aben KKH, Werkhoven E, Neves JB, Fowler S, Sullivan M, Stewart GD, Challacombe B, Mahrous A, Patki P, Mumtaz F, Barod R, Bex A; British Association of Urological Surgeons. 'Guideline adherence for the surgical treatment of T1 renal tumours correlates with hospital volume: an analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit.' *BJU Int*. 2019 Jul 11.