

Betreft: Informatie over de EORTC 30073 studie bij patiënten met primair gemetastaseerd niercelcarcinoom

Geachte collegae,

Patiënten met een primair gemetastaseerd niercelcarcinoom kunnen met een combinatie van cytoreductieve nefrectomie en sunitinib worden behandeld. De juiste volgorde van nefrectomie en systemische behandeling is echter onbekend en de selectie van patiënten voor chirurgie moet worden verbeterd. Graag willen wij daarom uw aandacht vragen voor **een gerandomiseerde fase III-studie met directe versus uitgestelde nefrectomie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom die in aanmerking komen voor een behandeling met sunitinib, de EORTC 30073 SURTIME studie.**

Waarom deze studie ?

Jaarlijks wordt in Nederland bij 1800 mensen niercelkanker gediagnosticeerd. Een derde deel van deze patiënten is ten tijde van de diagnose al gemetastaseerd en heeft de niertumor in situ. Het primair gemetastaseerd niercelcarcinoom heeft een slechte prognose, die door chirurgie alleen niet significant kan worden beïnvloed. Wel kon in twee gerandomiseerde studies worden aangetoond, dat bij het primair gemetastaseerde niercelcarcinoom de combinatie van cytoreductieve nefrectomie en systemische behandeling met interferon-alfa de overleving met gemiddeld 6 maanden kon worden verlengd. Ofschoon het overlevingsvoordeel beperkt is, was het de eerste keer, dat een statistisch significante verlenging van de overleving bij patiënten, die ten tijde van de diagnose van een niercelcarcinoom metastasen op afstand hadden, werd beschreven. Als gevolg hiervan is de combinatie van cytoreductieve nefrectomie, gevolgd door een immunotherapie met interferon- α als de standaardbehandeling van het primair gemetastaseerde niercelcarcinoom geworden. In het tijdperk van targeted therapy werd het concept van chirurgie in combinatie met medicamenteuze therapie door veel centra's als surrogaat standaard voor de behandeling van het primair gemetastaseerd niercelcarcinoom overgenomen.

Sunitinib is sedert 2006 voor de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd niercelcarcinoom geregistreerd. Sunitinib is een tyrosinekinaseremmer met hoge affiniteit voor de Vascular Endothelial Growth Factor-receptor. Het middel wordt oraal gegeven in een dosering van 50 mg/dag gedurende 28 dagen gevolgd door 14 dagen rust (4-2 schema), en heeft bij niet voorbehandelde gemetastaseerde heldercellige niercelcarcinoompatiënten een responskans van 40%. Twintig procent van de patiënten zijn progressief onder deze behandeling. De mediane progressievrije overleving in een grote gerandomiseerde fase III studie van patiënten die met sunitinib zijn behandeld bedroeg ruim 11 maanden met een mediane totale overleving van > 2 jaar. Meer dan 90 % van de patiënten in deze studie hadden een nefrectomie ondergaan.

Vanwege de aangetoonde effectiviteit wordt in sommige centra overwogen patiënten met primair gemetastaseerd niercelcarcinoom alleen met sunitinib te behandelen. Toch zijn er voldoende aanwijzingen dat chirurgie naast systemische behandeling een plaats heeft in de therapie van het gemetastaseerde niercelcarcinoom. De vraag is tegenwoordig niet meer of chirurgie algemeen voordeel oplevert, maar bij welke patiënt en op welk moment. De juiste volgorde van chirurgie en systemische behandeling is onbekend. Het kan zijn dat systemische therapie voorafgaand aan een geplande nefrectomie het ziektebeloop gunstig beïnvloedt. Daarnaast kan uitstel van nefrectomie door eerst het effect van de behandeling met sunitinib af te wachten, leiden tot een betere selectie voor chirurgie. Tegenwoordig bereikt alleen een klein percentage van de patiënten een langdurige remissie op behandeling met de vigerende systemische therapieën en 20% zal ondanks de medicatie progressieve ziekte ontwikkelen. Als eerst een nefrectomie wordt uitgevoerd en aansluitend onder behandeling met sunitinib de metastasen een snelle progressie vertonen ondanks therapie met sunitinib, dan ondervinden deze patiënten wel de morbiditeit van de ingreep, maar zonder verlenging van hun overlevingsduur. De meerderheid van de patiënten met primair gemetastaseerd niercelcarcinoom behoort tot de grote intermediaire risicogroep. Binnen deze risicogroep is de spreiding van de te verwachten overleving aanzienlijk. Het is daarom wenselijk tot een betere patiëntselectie te komen.

Wat houdt de studie in ?

De studie is een internationale, gerandomiseerde, multicenter fase III-studie en wordt vanuit Nederland gecoördineerd. Op dit moment nemen 41 centra in ondermeer België, Italië, het Verenigd Koninkrijk en Canada aan deze studie deel. In totaal worden 458 patiënten met een primair gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom gerandomiseerd tussen directe versus uitgestelde cytoreductieve nefrectomie. Alle patiënten worden standaard behandeld met sunitinib volgens het 4-2 schema, echter met het verschil, dat patiënten die gerandomiseerd zijn voor uitgestelde nefrectomie, eerst met 3 kuren sunitinib worden behandeld. Vier weken na de nefrectomie wordt in beide armen sunitinib gestart c.q. hervat en gecontinueerd tot progressie wordt aangetoond. De verwachte duur van de studie is 36 maanden. De afsluitende analyse wordt

verricht indien bij 380 patiënten progressie of overlijden is aangetoond met een minimale follow-up van 18 maanden.

Na de start van de behandeling wordt op week 16, 28 en daarna iedere 12 weken een tumorevaluatie volgens RECIST 1.1 criteria uitgevoerd met behulp van CT-scans. Het primaire eindpunt van de studie is progressievrije overleving. De sample size is berekend, om een verschil van 3 maanden in progressievrije overleving aan te kunnen tonen. De totale overleving is het secundaire eindpunt. Om uiteindelijk tot een betere patiëntselectie voor nefrectomie te komen wordt gekeken naar effecten en adverse events van chirurgie na sunitinib, de hoeveelheid niet uitgevoerde nefrectomieën in de uitgestelde arm, en de objectieve respons in de primaire tumor. Paraffine en vriesmateriaal van de tumor en serum worden verzameld voor onderzoek naar therapievoorspellende gen- en eiwit-profielen. Een Nederlandse samenvatting van de studie met de belangrijkste inclusiecriteria is deze brief bijgevoegd.

Welke centra nemen in Nederland deel ?

De volgende centra nemen in Nederland deel aan de studie en zijn al open of openen binnenkort.

NKI-AvL Amsterdam, afdeling urologie en medische oncologie, dr. A. Bex, prof. dr. J. Haanen, a.bex@nki.nl, j.haanen@nki.nl

Radbout Universiteit Medisch Centrum, Nijmegen, afdeling urologie, prof. Dr. P. Mulders, drs. S. Mulder.

Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch, afdeling urologie, dr. J. Oddens.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, afdeling urologie, dr. A. Boeken Kruger.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling urologie en medische oncologie, dr. I.J. de Jong, dr. Gietema.

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling urologie, dr. P. Laguna

Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling urologie, dr. J. van Moorselaar.

Academisch Ziekenhuis Maastricht, afdeling medische oncologie, dr. P. Soetekouw.

St. Antonius Ziekenhuis, afdeling urologie, dr. H.H.E. van Melick

Bij wie kan ik terecht bij verdere vragen over deelname, patienteninclusie en selectie ?

Dhr. dr. Axel Bex, uroloog of dhr. Prof. John Haanen, internist oncoloog

Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Afdeling Urologie en Medische Oncologie, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam

E-mailadres: a.bex@nki.nl of j.haanen@nki.nl

Tel.: 020 512 2553 (dr. A. Bex) of 020 5126979 (prof. J. Haanen)

Dhr. Prof. Peter Mulders, uroloog of mevr. Dr. Sasja Mulder, medisch oncoloog

Radbout Universiteit Medisch Centrum

Afdeling Urologie en Medische Oncologie, Geert Groteplein-Zuid 10, Nijmegen

E-mailadres: p.mulders@uro.umcn.nl of S.Mulder@onco.umcn.nl

Tel.: 024 361 3803


Voor de behandeling van patiënten met een primair gemetastaseerd niercelcarcinoom bestaat anno 2011 geen standaard beleid wat tot grote onzekerheid bij zorgverleners en patiënten en hun families leidt. Wij hopen dat deze studie voor u een mogelijkheid biedt patiënten een weloverwogen behandeling in het kader van een studie aan te bieden, die als doel heeft uiteindelijk tot een nieuwe standaardbehandeling te komen. Mocht u patiënten hebben, die mogelijk voor deelname in aanmerking komen en bereid zijn mee te doen, willen wij uw vragen met bovengenoemde personen contact op te nemen of de patiënt naar een van de deelnemende centra in uw buurt te verwijzen.

Wij hopen u met deze brief voldoende achtergrondinformatie te hebben gegeven, maar blijven natuurlijk bereikbaar voor verder advies of beantwoorden van vragen,


Met collegiale hoogachting



A. Bex



J. Haanen



P. Mulders