

**Richtlijn
Niercelcarcinoom**

concept



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Organisatie

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
Vereniging van Integrale Kankercentra

Mandaterende verenigingen/instanties

Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
Nederlandse Vereniging voor Immunologie
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en oncologie
Nederlandse Vereniging voor Urologie
Patiëntenvereniging Waterloop
Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen
Vereniging voor Epidemiologie

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Ontwikkelen en implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen'.

INHOUDSOPGAVE

Aanleiding	1
Doelstelling	1
Doelgroep	1
Probleemomschrijving en uitgangsvragen	1
Samenstelling werkgroep	2
Werkgroepleden	2
Werkwijze van de werkgroep	3
Wetenschappelijke bewijsvoering	3
Totstandkoming van de aanbevelingen	4
Implementatie en evaluatie	5
Juridische betekenis	5
Herziening	
1. Epidemiologische aspecten	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Etiologie	10
1.3 Classificatie	12
1.4 Voorlichting en psychosociale zorg, algemene aspecten	18
2. Screening	21
3. Diagnostiek	25
3.1. Algemeen	25
3.2 Diagnostiek primaire tumor/ metastasen	26
3.3 Voorlichting en psychosociale zorg: diagnose en prognose	48
3.4 Voorlichting en psychosociale zorg: besluitvorming	50
4. Behandeling	51
4.1 Chirurgie	51
4.2 Chemotherapie/ immunotherapie/radiotherapie	71
4.3 Voorlichting en psychosociale zorg: behandelfase	95
5. Follow-up	100
5.1 Het doel van follow-up	100
5.2 Voorlichting en psychosociale zorg; follow-up	102
Bijlage 1	105

Aanleiding

Met 1200 nieuwe patiënten per jaar maakt het niercelcarcinoom ongeveer 2% van alle oncologische tumoren uit. Er is een geleidelijke toename van de incidentie.

Door deze stijgende incidentie en stijgende aandacht neemt de vraag naar zorg voor patiënten met een niercelcarcinoom toe. De behandeling is vrijwel altijd multidisciplinair. De behandelingsmogelijkheden voor het niercelcarcinoom zijn echter beperkt. Daarbij bestaat onzekerheid over de keuze van behandelingsmodaliteiten (chirurgie en immunotherapie) en over het effect van de behandelingsmogelijkheden.

Een vroege detectie met behulp van moderne beeldvormende technieken, gevolgd door adequate behandeling, vergroot de overlevingskans van patiënten met een niercelcarcinoom aanmerkelijk. Een adequate selectie van patiënten kan de kans verhogen op een succesvolle systemische behandeling. Omdat de bij gevorderde stadia gebruikelijke chirurgie en immunotherapieën zeer kostbaar zijn is de selectie van de juiste patiënten is hierbij zeer relevant.

De geschetste knelpunten, de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling en de kostenaspecten maken een duidelijke uniforme richtlijn, waarmee tevens eenduidiger voorlichting aan de patiënt kan worden gegeven, noodzakelijk.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de Vereniging voor Integrale Kanker Centra (VIKC) en de Nederlandse Vereniging voor Urologie aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij het niercelcarcinoom. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een niercelcarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling, nazorg, follow-up en voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten, zowel mannen als vrouwen met een niercelcarcinoom.

De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. De richtlijn kan mogelijk bijdragen aan een vroege detectie en daarmee aan een betere overleving van deze patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met een niercelcarcinoom betrokken zijn: huisartsen, urologen, medisch oncologen, anesthesiologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, nucleair geneeskundigen, apothekers, psychologen, oncologieverpleegkundigen en IKC-consulenten.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire commissie die de richtlijn heeft samengesteld heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie bijlage 1) die de problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en begeleidings-beleid van patiënten met een niercelcarcinoom omschrijven.

Hierbij is beschreven wat de incidentie is, de pathogenese, de symptomatologie en factoren die het verdere beloop beïnvloeden, de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden met hun effectiviteit en invloed op kwaliteit van leven. Tevens is ook in meerdere hoofdstukken

vastgelegd wat thans wenselijk is bij de psychosociale begeleiding van patiënten met dit soort tumoren. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Daarnaast zijn enkele richtinggevend hoofdstukken opgenomen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2003 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een niercelcarcinoom betrokken medische en paramedische disciplines, epidemiologen, een vertegenwoordiger van de Patiëntenvereniging Waterloop en medewerkers van de Verenigde Integrale Kanker Centra VIKC en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie 'Samenstelling van de werkgroep').

Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkgroepleden

Dr. P.F.A. Mulders, Nederlandse Vereniging voor Urologie, Voorzitter
Prof.dr. P.H.M. de Mulder, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, Vice-Voorzitter

Dr. V.A.M. Gulmans, Vereniging van Integrale Kankercentra
Mw. S. Janssen-van Dijk, Vereniging van Integrale Kankercentra
Mw. E. Klokman, Kwaliteitsinstituut v.d. Gezondheidszorg CBO
Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, Kwaliteitsinstituut v.d. Gezondheidszorg CBO

Dr. A. Bex, Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mw. dr. V. Bongers, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Mw. dr. A. Brouwers, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Dr. K.P. Delaere, Nederlandse Vereniging voor Urologie
Prof. dr. G.C. de Gast, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Dr. G. Groenewegen, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Dr. P. Hanssens, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie
Mw. dr. C.A. Hulsbergen-v.d. Kaa, Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Dr. I. J. de Jong, Nederlandse Vereniging voor Urologie
F.H.G.M. Kersten, Patiëntenvereniging Waterloop
Dr. E.L. Koldewijn, Ned. Vereniging van Urologen
Mw. dr. P. Krijnen, Nederlandse Vereniging voor Epidemiologie
Dr. E.N.J.Th. van Lin, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie
Mw. E. de Louwere, Ned. Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Mw. J. Nogosse, Ned. Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Mw. dr. H.H. van Ojik, Werkgroep Immunotherapie/Nederlandse Vereniging voor Immunologie
Mw. dr. S. Osanto, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Dr. H.E. Schaafsma, Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Mw. K.A. Simons, Nederlandse Vereniging voor ziekenhuisapothekers
Dhr. G. Stapper, Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Mw. M.G.J. Verijdt, Vereniging voor Oncologieverpleegkundigen
Dr. P.C.M.S. Verhagen, Nederlandse Vereniging voor Urologie

Werkwijze van de werkgroep

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitters, de adviseurs van het CBO en de procesbegeleider van het VIKC, voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer twee jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is X maal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 18 oktober 2005 ter commentaar aangeboden aan de relevante wetenschappelijke verenigingen en aan de regionale werkgroepen van de verschillende IKC's. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn op (datum) door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de *Cochrane Library* en *Medline* en waar dit nodig werd geacht ook in *Embase*, *Cinahl* en *Psychinfo*. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans en Nederlands. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 1980 tot en met januari 2004. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: de MESH (Medical Subject Heading) termen carcinoma-renal-cell en kidney neoplasms, als vrije tekstwoorden werden gebruikt renal carcinoma, renal cancer, renal tumor(u)r, renal malignancy, renal neoplasm, renal adenocarcinoma, kidney carcinoma, kidney cancer, kidney tumor(u)r, kidney malignancy, kidney neoplasm, en kidney adenocarcinoma. Case reports werden geëxcludeerd. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden andere richtlijnen aangaande niercelcarcinoom geraadpleegd. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Hierna werden de artikelen geselecteerd op grond van in- en exclusie criteria: Een belangrijk selectie criterium was vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematic reviews, randomised controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voor handen waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt-controle-studies of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder: voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en gevonden resultaat vertaalbaar naar de Nederlandse situatie. De kwaliteit van de geselecteerde artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals beschreven op pagina 5. De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

- A1 systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipale, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
- 2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het relevantste bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een

afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid naar alle ziekenhuizen en oncologiecommissies, wetenschappelijke verenigingen en Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn beschikbaar gesteld op www.oncoline.nl en wordt de integrale tekst op de CBO-website geplaatst. Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal de werkgroep in een volgende stap een implementatieplan opstellen en een lijst van indicatoren ontwikkelen aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in de verschillende regio's en wetenschappelijke verenigingen, waarbij ook visitaties zullen worden georganiseerd.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Herziening

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een in 2005 samen te stellen multidisciplinaire commissie. De Nederlandse Vereniging voor Urologie zal als eerstverantwoordelijke van de huidige richtlijn de voorzitter leveren voor deze multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan er besloten worden in overleg met CBO en VIKC om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2010 zal de commissie een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

Literatuur

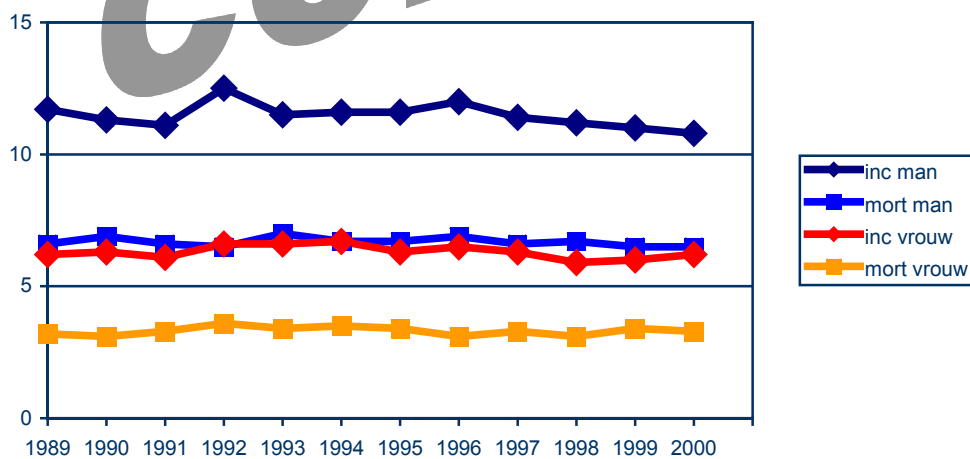
Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, april 2005.

1. Epidemiologische aspecten

1.1 Epidemiologie

Wetenschappelijke onderbouwing

Niercelkanker vormt 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker in de wereld (Parkin 1993) en in Nederland (Visser 2003). Het betreft in meer dan 90% van de gevallen niercelcarcinomen (Nederlandse Kankerregistratie 2000 en Tavani 1997). De overige 10% betreffen onder andere sarcomen en lymfomen. De incidentie en mortaliteit van niercelcarcinoom zijn in de tweede helft van de twintigste eeuw gestegen door het toenemend gebruik van afbeeldende technieken en mogelijk door een toename van etiologische factoren, zoals overgewicht (Pantuck 2001, Lindblad 2004, Murai 2004). Ook in Nederland nam de incidentie toe (Coerbergh 1995), maar sinds de jaren '90 zijn de incidentie en mortaliteit van niercelcarcinoom in Nederland stabiel (Visser 2003) (zie figuur 1.1). Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 1500 personen, waarvan 900 mannen en 600 vrouwen, niercelcarcinoom geconstateerd. In 2001 was de incidentie van niercelcarcinoom in Nederland 11 per 100.000 mannen en 6 per 100.000 vrouwen. Er worden kleine regionale verschillen gevonden: de incidentie varieerde bij mannen van 7 per 100.000 in Noord-Nederland tot 11 per 100.000 in het Noordwesten van Nederland, en bij vrouwen van 4 per 100.000 in Oost-Nederland tot 7 per 100.000 in Midden-Nederland (European Network of cancer Registries 2001). Niercelcarcinoom komt het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar (Visser 2000). Jaarlijks sterven in Nederland ongeveer 850 patiënten, 500 mannen en 350 vrouwen, met niercelcarcinoom (Visser 2003). De mortaliteit bedraagt per jaar 7 per 100.000 mannen en 3 per 100.000 vrouwen.



Figuur 1.1 Incidentie en mortaliteit van niercelcarcinoom in Nederland in de periode 1989-2000, voor mannen en vrouwen, gestandaardiseerd voor leeftijd. (K. Aben, IKO. Bron: Nederlandse Kankerregistratie)

Conclusie

Niercelkanker vormt 2% van alle kankersoorten in Nederland. Niertumoren bij volwassenen betreffen bijna altijd niercelcarcinomen. Niercelcarcinoom komt het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar.

In de tweede helft van de vorige eeuw is de incidentie van niercelcarcinoom gestegen door toenemend gebruik van diagnostische technieken. In Nederland was deze trend zichtbaar tot de jaren negentig. Daarna is de incidentie van niercelcarcinoom gestabiliseerd.

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1500 personen niercelcarcinoom geconstateerd (bij 900 mannen en 600 vrouwen). De incidentie bedraagt ongeveer 11 per 100.000 mannen en 6 per 100.000 vrouwen. Jaarlijks overlijden ongeveer 850 personen ten gevolge van niercelcarcinoom (500 mannen en 350 vrouwen).

Overige overwegingen

Er is geen literatuur gevonden over prevalentie. Daarnaast is er geen literatuur gevonden over de verwachting voor de komende 10-20 jaar. Vanwege de toenemende vergrijzing en een toename van het aantal personen met overgewicht (risicofactor voor niercelcarcinoom) is op termijn een stijging van de incidentie niet uit te sluiten. Of en binnen welke termijn een eventuele stijging zich zal aftekenen is onzeker.

Er lijken verschillen in de incidentie te bestaan tussen de afzonderlijke regio's, maar de verschillen zijn niet getoetst. Er is geen conclusie geformuleerd over mogelijke regionale verschillen. Het gaat immers om een relatief infrequente tumorsoort, waardoor de incidentie binnen regio's schommelt over incidentiejaren.

Literatuur

Coebergh JWW, van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG. Cancer incidence and survival in the Southeast of the Netherlands 1955-1994. Integraal Kankercentrum Zuid, 1995.

European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon 2001.

Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93:88-96.

Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. Curr Opin Urol 2004;14:229-233.

Nederlandse Kankerregistratie, 2000.

Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166:1611-1623.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world-wide incidence of eighteen major cancers in 1985. In J Cancer 1993;54:594-606.

Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. J Nephrol. 1997;10:93-106.

Visser O, Siesling S, van Dijck J (red). Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2003.

Visser O, et al (red). Feiten en fabels over kanker in Nederland. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.

1.1.1 Incidentie van het incidentaloom

Wetenschappelijke onderbouwing

Onder een incidentaloom wordt verstaan een maligniteit uitgaande van de nier die per toeval wordt ontdekt omdat er bij patiënten om andere redenen dan de verdenking maligniteit van de nier onderzoek wordt verricht. Screening van de algehele populatie naar de aanwezigheid van niercelcarcinoom valt hier buiten.

Naarmate een ruimte innemend proces in de nier groter is, neemt de kans toe dat de uiteindelijke PA diagnose een maligniteit van de nier betreft en er geen sprake is van een benigne afwijking. Zo beschrijft Duchene een serie van 173 patiënten waarbij bij een ruimte innemend proces (RIP) in de nier < 4 cm in 58% een maligniteit in de nier werd gevonden, terwijl alle RIPs > 7 cm altijd berustten op maligniteit (Duchene 2003).

In de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw werd een maligniteit van de nier slechts bij 10-20% van de patiënten per toeval ontdekt (Dinney 1992, Beisland 2002, Bretheau 1995). De laatste 15 jaar is dit percentage gestegen naar 35-50% (Bretheau 1995, Bretheau 1998, Beisland 2002, Duchene 2003, Lightfoot 2000). Het wijdverbreid beschikbaar komen van de diagnostische modaliteiten echografie en CT-scan verklaart de stijging in voorkomen van het incidentaloom (Bretheau 1998, Beisland 2002, Aso 1992, Lightfoot 2000). Uit dezelfde retrospectieve analyses blijkt dat de incidentalomen ten opzichte van de symptomatische tumoren kleiner zijn (Bretheau 1995, Bretheau 1998, Beisland 2002), een lager stadium hebben (Dinney 1992, Beisland 2002, Sweeney 1996, Lightfoot 2000) en de patiënten in deze groep een langere ziektevrije overleving, alsook een langere overleving tonen (Bretheau 1995, Dinney 1992, Beisland 2002, Lightfoot 2000).

Het is nog onvoldoende duidelijk of de langere overleving na behandeling van een per toeval ontdekt niercelcarcinoom te danken is aan de detectie van de tumor in een vroeger TNM stadium en/of dat deze tumoren zich intrinsiek indolenter gedragen en zo tot een langere overleving leiden. Eerder genoemde studies beweren vooral het eerste (Dinney 1992, Beisland 2002, Sweeney 1996, Lightfoot 2000), terwijl Tsui het laatste suggereert (Tsui 2000).

In de enkele studies met (kleine) patiëntenseries over de natuurlijke groeisnelheid van kleine voor maligniteit verdachte afwijkingen in de nier die werden geanalyseerd middels seriële CT-scans, worden variabele groeisnelheden gevonden: gemiddeld tussen 0.36 cm/jaar tot 2.0 cm/jaar maar met een grote variatie tussen de individuele niercelcarcinomen (Kato 2004, Oda 2001, Bosniak 1995). Op grond van het CT beeld valt de toekomstige groeisnelheid niet te voorspellen. Om deze reden kan alleen in een selecte patientengroep een watchful waiting beleid worden gevoerd.

Conclusies

Niveau 2	De afgelopen decennia is de frequentie van het incidentaloom van de nier gestegen. Dit is het gevolg van het wijdverbreid beschikbaar komen van vooral echografie en CT-scan van het abdomen. B Bretheau 1995, Bretheau 1998, Lightfoot 2000 C Beisland 2002, Duchene 2003
----------	--

Niveau 2	De bij toeval ontdekte niercelcarcinomen zijn ten opzichte van de symptomatische tumoren kleiner, hebben een lager stadium. De patiënten in deze groep lijken een langere ziektevrije overleving en ook een langere totale overleving te hebben. B Bretheau 1995, Bretheau 1998, Lightfoot 2000 C. Beisland 2002, Dinney 1992
----------	---

Niveau 3	De langere overleving van patiënten met een incidentaloom lijkt vooral te worden veroorzaakt doordat het niercelcarcinoom in een eerder stadium wordt ontdekt. In hoeverre meespeelt of de incidentalomen een indolenter natuurlijk beloop hebben, is nog onvoldoende aangetoond.
	B Lightfoot 2000
	C Beisland 2002, Dinney 1992, Bosniak 1995, Tsui 2000

Overige overwegingen

Bovengenoemde meerendeels retrospectieve studies verschillen in meer of mindere mate in uitgangspunt voor studie inclusie en de gebruikte definities van een incidentaloom. Als inclusiecriteria dienden: 1) PA diagnose niercelcarcinoom, 2) preoperatieve klinische diagnose nierkanker, 3) verdenking maligniteit in de nier op basis van beeldvorming. Ook worden er soms uiteenlopende definities gebruikt ten aanzien van hoe de maligniteit in de nier (de overgrote meerderheid betreft niercelcarcinomen) is ontdekt: een patiënt met aspecifieke klachten of met paraneoplastische verschijnselen wordt soms in de ene studie gerekend tot de incidentalomen, terwijl deze in een andere studie tot de symptomatische uitingsvorm van niercelcarcinoom wordt gerekend. Dit maakt directe vergelijking van de resultaten van de verschillende artikelen lastig.

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Aso Y, Homma Y. A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. *J Urol* 1992; 147: 340-343.
- Beisland C, Medby PC, Beisland HO. Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol* 2002; 36: 414-418.
- Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995; 197: 589-597.
- Brethau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 27: 319-329.
- Brethau D, Koutani A, Lechevallier E, Coulange C. A French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma. *Oncology Committee of the Association Française d'Urologie. Cancer* 1998; 82: 538-544.
- Dinney CP, Awad SA, Gajewski JB, Belitsky P, Lannon SG, Mack FG, Millard OH. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Urology* 1992; 39: 122-129.
- Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman KS. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series. *Urol* 2003; 62: 827-830.
- Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004; 172: 863-866.
- Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, Prichard HM. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 37: 521-527.

Oda T, Miyao N, Takahashi A, Yanase M, Masumori N, Itoh N, Tamakawa M, Tsukamoto T. Growth rates of primary and metastatic lesions of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001; 8: 473-477.

Sweeney JP, Thornhill JA, Graiger R, McDermott TE, Butler MR. Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *Br J Urol* 1996; 78: 351-353.

Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000; 163: 426-430.

1.2 Etiologie

Wetenschappelijke onderbouwing

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

In een meta-analyse van studies uit de periode 1966 tot 1998 is gekeken naar het verschil in relatief risico tussen mannen en vrouwen en naar de kwantitatieve invloed van overgewicht (Bergstrom 2001). Er werd geen verschil tussen beide geslachten gevonden; het relatieve risico voor het krijgen van niercelcarcinoom bedraagt 1,07 (95% CI 1,05-1,09) per eenheid van toegenomen Body Mass Index (BMI) (gemiddeld gewicht +3 kg). Deze resultaten zijn bevestigd in recentere studies (Chow 1994, Hu 2003, McLaughlin 1995, Toro 1999). Vooralsnog werd geen relatie gevonden tussen BMI bij diagnose en stadium van de ziekte (Schlehofer 1995).

In een grote internationale case-control studie werd een verband gevonden tussen roken en het krijgen van niercelcarcinoom (Mellemgaard 1994). Het relatieve risico voor huidige rokers is 1,4 (95% CI 1,2-1,7) met toename door de intensiteit van het roken en het aantal jaren dat gerookt is. Dit verband werd ook in kleinere studies gevonden (Mellemgaard 1994, Shapiro 1999, Yuan 1998). Het verhoogde risico kan volgens bevindingen in andere studies beïnvloed worden door andere factoren. Door meer lichaamsbeweging en door langdurig stoppen met roken neemt het verhoogde risico op niercelcarcinoom af ((Mattioli 2002, Schips 2003).

Verschillende studies beschrijven de relatie tussen dieet en incidentie van niercelcarcinoom (Boeing 1997, Chow 1994, Handa 2002, Hu 2003, Lindblad 1997, Parker 2003, Wolk 1996, Yuan 1998). Hier komt uit naar voren dat met name hoge energie inname het risico op niercelcarcinoom verhoogt (OR in de grootste studie (Wolk 1996) 1,7 (95% CI 1,4-2,2). Er bestaat onzekerheid of dit effect alleen met de overvoeding te maken heeft, of met deelbestanden van het voedingspatroon, zoals vet, eiwit of koolhydraten (Parker 2003). Fruit en groente lijken een risico-verlagend effect te hebben (Boeing 1997, Lindblad 1997, Wolk 1996), maar dit wordt niet consistent gevonden (Parker 2003).

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

Naast bovengenoemde predisponerende factoren is duidelijk dat genetische factoren van invloed zijn op de kans op niercelcarcinoom. Het Von Hippel-Lindau syndroom is de bekendste erfelijke vorm van niercelcarcinoom. Het relatieve risico van niercelcarcinoom bij een familie-anamnese van niercelcarcinoom varieert van 2,9 (95% CI 1,4-6,3) bij een eerste of tweede graads verwante tot 4,1 (95% CI 1,1-14,9) en 4,8 (95% CI 1,0-23) voor mannen en vrouwen respectievelijk (Gago-Dominguez 2001, Mellemgaard 1996). Andere vormen van niercelcarcinoom op basis van kiembaan mutaties in het genoom zijn het type 1 papillaire niercel carcinoom (mutatie in het c-Met gen), het chromofobe carcinoom (mutatie in het Birt Hogg Dubé gen) en het type 2 papillaire carcinoom (mutatie in het fumarate hydratase gen)

(Mahabir 2004). Recent onderzoek toont meer mogelijke erfelijke invloeden (Bodmer 2001, Choyke 2003, Gudbjartsson 2002).

Slechts één studie besteedde aandacht aan schatting van bijdrage aan risico van de verschillende factoren met als parameter 'population attributable risk' (Benichou 1998). De drie belangrijkste factoren in die studie verklaren dan 49% van de gevallen (hypertensie of antihypertensiva 21%, overgewicht 21% en roken 18%). Toevoegen van drie meer speculatieve factoren verklaart niet meer dan 60% van de gevallen.

Conclusie

Niveau 2	Overgewicht, roken en het gebruik van antihypertensiva spelen een rol bij verhogen van de incidentie van het niercelcarcinoom. B Benichou 1998, Bergstrom 2001
-----------------	---

Overige overwegingen

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

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

Aanbeveling

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

Literatuur

- Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, and Fraumeni JF, Jr.: Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol* 1998; 148:424-430
- Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, and Wolk A: Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2002; 85:984-990.
- Bodmer D, van den HW, van Groningen JJ, Eleveld MJ, Martens GJ, Weterman MA, and van Kessel AG: Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2489-2498.
- Boeing H, Schlehofer B, and Wahrendorf J: Diet, obesity and risk for renal cell carcinoma: results from a case control-study in Germany. *Z Ernährungswiss* 1997; 36:3-11
- Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., and Jarvholm B: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343:1305-1311
- Chow WH, Gridley G, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Blot WJ, Niwa S, and Fraumeni JF, Jr.: Protein intake and risk of renal cell cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1131-1139
- Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, and Linehan WM: Hereditary renal cancers. *Radiology* 2003; 226:33-46
- Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, and Yu MC: Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1001-1004
- Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jonsdottir GM, Kristjansson K, Hardarson S, Magnusson K, Gulcher J, Stefansson K, and Amundadottir LT: A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 100:476-479
- Handa K and Kreiger N: Diet patterns and the risk of renal cell carcinoma. *Public Health Nutr* 2002; 5:757-767

Hu J, Mao Y, and White K: Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003; 14:705-714

Hu J, Mao Y, and White K: Overweight and obesity in adults and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Soz Praventivmed* 2003; 48:178-185

Lindblad P, Wolk A, Bergstrom R, and Adami HO: Diet and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:215-223

Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, and Taylor PR: Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. *Int J Cancer* 2004; 108:600-605.

Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C, Bacchini P, Violante FS, and Buiatti E: Occupational risk factors for renal cell cancer: a case-control study in northern Italy. *J Occup Environ Med* 2002; 44:1028-1036

McLaughlin JK, Lindblad P, Møller A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, and Adami HO: International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995; 60:194-198

Møller A, Engholm G, McLaughlin JK, and Olsen JH: Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. *Cancer Causes Control* 1994; 5:105-113

Møller A, McLaughlin JK, Overvad K, and Olsen JH: Dietary risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. *Eur J Cancer* 1996; 32A:673-682

Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, and Cantor KP: Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol* 2003; 13:245-251

Schips L, Zigeuner R, Lipsky K, Quehenberger F, Salfellner M, Winkler S, Pummer K, and Hubner G: Do patients with a higher body mass index have a greater risk of advanced-stage renal cell carcinoma? *Urology* 2003; 62:437-441

Schlehofer B, Heuer C, Blettner M, Niehoff D, and Wahrendorf J: Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. *Int J Epidemiol* 1995; 24:51-57

Shapiro JA, Williams MA, and Weiss NS: Body mass index and risk of renal cell carcinoma. *Epidemiology* 1999; 10:188-191

Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, Linehan M, and Turner ML: Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135:1195-1202

Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Møller A, Mandel JS, Wahrendorf J, McLaughlin JK, and Adami HO: International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer* 1998; 65:67-73

Yuan JM, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, and Ross RK: Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:429-433

Yuan JM, Gago-Dominguez M, Castelao JE, Hankin JH, Ross RK, and Yu MC: Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 77:211-216

1.3 Classificatie

Wetenschappelijke onderbouwing

In 1996 werd in Heidelberg de eerste classificatie van nierceltumoren opgesteld (Kovacs 1997), die gebaseerd was op de resultaten van histopathologisch onderzoek met betrekking tot morfologische overeenkomsten met delen van het nefron (Thoenes en Störkel 1986) en cytogenetisch onderzoek (Kovacs 1993, Van de Berg 1993). Deze classificatie werd in 2002 met geringe modificaties overgenomen door de WHO. Zie tabel 1.1 en figuur 1.2.

De waarde van de huidige histopathologische classificatie wordt verder bevestigd door verschillen in frequentie van cytogenetische afwijkingen (Sanders 2002, Junker 2003) en in gen-expressie profielen (Yamazaki 2003, Takahashi 2003, Furge 2004).

Naar aanleiding van deze nieuwe classificatie zijn klinisch-pathologische onderzoeken verricht naar de verschillen in biologisch gedrag van de subtypes van het niercelcarcinoom.

Verschillen in prognose worden aangetoond in relatief grote studies. Cheville (N=2385) geeft 5-jaarsoverleving percentages voor clearcell niercelcarcinoom, papillair niercelcarcinoom en chromofoob niercelcarcinoom van respectievelijk 68,9%, 87,4% en 86,7% (Cheville 2003). Ook na stratificatie voor stadium (TNM 1997) en nucleaire graad (Fuhrman) blijven de verschillen significant tussen clearcell niercelcarcinoom enerzijds en papillair niercelcarcinoom en chromofoob niercelcarcinoom anderzijds ($p < 0.001$), maar niet tussen papillair niercelcarcinoom en chromofoob niercelcarcinoom. Andere, kleinere studies komen tot vergelijkbare resultaten (Amin 2002, Lau 2002, Krejci 2003, Peyromaure 2004, Beck 2004).

Binnen de groep van het papillaire niercelcarcinoom worden op basis van histopathologische criteria twee subtypes onderscheiden. Subtype 1, basofiel fenotype toont in vergelijking met subtype 2, eosinofiele fenotype een betere prognose (Amin 1997, Jiang 1998, Moch 2000). Mejean (Mejean 2003) vindt 10-jaarsoverleving percentages van 80% tegenover 59%, maar bij multivariaat analyse blijkt dit verschil vooral te berusten op een gemiddeld hoger stadium en nucleaire graad voor subtype 2 Jiang (Jiang 1998) en Sanders (Sanders 2002) vinden wel relatieve verschillen in cytogenetische samenstelling die onafhankelijk zijn van graad en stadium ($p < 0.006$).

Een relatief gunstige prognose wordt gerapporteerd voor het multifocale cystic clearcell niercelcarcinoom, ook weer gerelateerd aan een laag stadium en lage graad (Murad 1991, Ooi 1996, Bielsa 1998, Brinker 2000 en Onishi 2001).

Een relatief ongunstige prognose met lage 5-jaarsoverlevingspercentages wordt gevonden bij de groep van niercelcarcinoom, unclassified (24% 5-jaarsoverleving), sarcomatoïde component (14,5-35% 5-jaarsoverleving) en het collecting duct carcinoma (Amin 2002). Hoewel ook deze bevindingen gerelateerd zijn aan een hoog stadium en graad, blijven ze statistisch relevant na multivariaat analyse (Wu 1998, Amin 2002, Grabowski 2002, Zisman 2002, Cheville 2003 en 2004, Leibovich 2003, Blute 2004). Het vóórkomen van focale sarcomatoïde component in nog nader te subclassificeren niercelcarcinoom blijkt op zich een onafhankelijke prognostisch ongunstige factor, onafhankelijk van histopathologisch subtype, stadium en graad, hoewel er wel een relatie is met een hoger stadium en graad (Peralta-Venturina 2001 ($p = 0.0001$), Cheville 2004 ($p = 0,037$)). Sarcomatoïde component komt zowel in clearcell niercelcarcinoom (5,2%), als papillair niercelcarcinoom (1,9%) en chromofobe niercelcarcinoom (8,7%) voor (Cheville 2004).

Hoewel niet gebonden aan een bepaald subtype niercelcarcinoom is het vóórkomen van rhabdoïde kenmerken gerelateerd aan een hoge graad en hoog stadium en een ongunstige prognose (Gokden 2000, Kuroiwo 2002).

Conclusie

Niveau 1	Subclassificatie van het niercelcarcinoom volgens de WHO 2004 wordt onderbouwd door zowel histopathologische en cytogenetische bevindingen als door verschillen in biologisch gedrag van de tumor.
	A2 Cheville 2003 en 2004, Amin 2002, Lau 2002, Krejci 2003, Peralta-Venturina 2001, Beck 2004, Moch 2000, Mejean 2003, Brinker 2000, Onishi 2001, Wu 1998, Leibovich 2003, Blute 2004

Overige overwegingen

In de pathologie praktijk is subclassificatie van het niercelcarcinoom over het algemeen goed mogelijk. Voor een gedetailleerde beschrijving van de subtypes wordt verwezen naar AFIP Atlas of Tumor Pathology, serie 4 (2004), fascicle 1 en WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, IARC Press, Lyon 2004.

Voorals clearcell niercelcarcinoom met een hoge maligniteitsgraad (zie later), zijn soms moeilijk als zodanig te classificeren door de uitgebreide eosinofiele tot rhabdoïde of

sarcomatoïde verandering, waardoor gezocht moet worden naar gebieden met herkenbare differentiatie (het clearcell aspect). Deze schaarse gebieden zijn dan wel diagnostisch voor het subtype. Papillaire niercelcarcinoom tonen meestal een diffuus papillair beeld ($\geq 75\%$) en zijn als zodanig goed te herkennen. Aanwezigheid van histiocyttaire schuimcellen in de stromakernen kunnen helpen bij het stellen van de diagnose. Focale papillaire formaties op zich zijn onvoldoende voor de diagnose papillair niercelcarcinoom. Zeldzaam zijn focale clearcell veranderingen in het papillaire niercelcarcinoom. Is de tumor geheel van clearcell aspect met papillaire groeiwijze, dan blijkt uit cytogenetisch onderzoek dit toch als clearcell niercelcarcinoom te moeten worden beschouwd (Salama 2003).

Het chromofobe subtype is zeldzamer en een lastiger te onderscheiden subtype. Belangrijke criteria voor de diagnose zijn monotoon solide aspect met toename in cel- en kerngrootte langs smalle fibrovasculaire septa en de perinucleaire halo. Hale's ijzerkleuring blijkt in de praktijk weinig bruikbaar. Er bestaat een eosinofiele variant die goed onderscheiden moet worden van het oncocytoom, een benigne tumor.

Indien subtypering niet mogelijk lijkt is niercelcarcinoom, unclassified, een geaccepteerd alternatief.

Ondersteunende immunohistologie is meestal niet nodig, maar kan soms helpen in lastige gevallen (zie tabel 1.2). Met nadruk wordt hier opgemerkt dat de interpretatie met voortschrijdend inzicht dient te geschieden.

Aanbeveling

De term Grawitz tumor is obsoleet en dient vervangen te worden door niercelcarcinoom met subtype aanduiding volgens de WHO 2004.

Literatuur

AFIP Atlas of Tumor Pathology, serie 4 (2004)

Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1997 21[6], 621-635.

Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Peralta-Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 2002 26[3], 281-291.

Beck JL, Hopman AH, Feitz WF, Schalken J, Schaafsma HE, Van de Kaa CA, Ramaekers FC, Hanselaar AG, De Wilde PC. Numerical aberrations of chromosomes 1 and 7 in renal cell carcinomas as detected by interphase cytogenetics. *J Pathol.* 1995 Jun;176(2):123-35

Bielsa O, Lloreta J, Gelabert-Mas A. Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment. *Br.J.Urol.* 1998 82[1], 16-20.

Brinker DA, Amin MB, Peralta-Venturina M, Reuter V, Chan DY, Epstein JI. Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers. *Am.J.Surg.Pathol.* 2000 24[7], 988-995

Blute 2004, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse, Zincke H, A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma *J. Urol* 2004, 172(2): 465-469

Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 2003 27[5], 612-624.

Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004 Apr;28(4):435-41

Furge KA, Lucas KA, Takahashi M, Sugimura J, Kort EJ, Kanayama HO, Kagawa S, Hoekstra P, Curry J, Yang XJ, Teh BT. Robust Classification of renal cell carcinoma based

on gene expression and predicted cytogenetic profiles, *Cancer res.* 2004 Jun 15; 64(12):4117-21

Gokden N, Nappi O, Swanson PE, Pfeifer JD, Vollmer RT, Wick MR, et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *Am.J.Surg.Pathol.* 2000 24[10], 1329-1338.

Grabowski M, Huzarski T, Lubinski J, Sikorski A. Survival in patients with rare subtypes of renal cell carcinoma. *BJU.Int.* 2002 89[6], 599-600.

Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am.J.Pathol.* 1998 153[5], 1467-1473.

Junker K, Weirich G, Amin MB, Moravek P, Hindermann W, Schubert J. Genetic subtyping of renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization. *Recent Results Cancer Res.* 2003 162, 169-175.

Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997 Oct;183(2):131-3

Krejci KG, Blute ML, Cheville JC, Sebo TJ, Lohse CM, Zincke H. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. *Urology* 2003 62[4], 641-646.

Kuroiwa K, Kinoshita Y, Shiratsuchi H, Oshiro Y, Tamiya S, Oda Y, et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm. *Histopathology* 2002 41[6], 538-548.

Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 2002 59[4], 532-537.

Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 98[12], 2566-2575.

Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 97[7], 1663-1671.

Mejean A, Hopirtean V, Bazin JP, Larousserie F, Benoit H, Chretien Y, et al. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. *J.Urol.* 2003 170[3], 764-767.

Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000 89[3], 604-614.

Murad T, Komaiko W, Oyasu R, Bauer K. Multilocular cystic renal cell carcinoma. *Am.J.Clin.Pathol.* 1991 95[5], 633-637.

Onishi T, Oishi Y, Goto H, Tomita M, Abe K, Sugaya S. Cyst-associated renal cell carcinoma: clinicopathologic characteristics and evaluation of prognosis in 27 cases. *Int.J.Urol.* 2001 8[6], 268-274.

Ooi GC, Sagar G, Lynch D, Arkell DG, Ryan PG. Cystic renal cell carcinoma: radiological features and clinico-pathological correlation. *Clin.Radiol.* 1996 51[11], 791-796.

Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 2001 25[3], 275-284.

Peyromaure M, Misrai V, Thiounn N, Vieillefond A, Zerbib M, Flam TA, Debre B. Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 61 cases. *Cancer.* 2004 Apr 1;100(7):1406-10

Salama ME, Worsham MJ, DePeralta-Venturina M. Malignant papillary renal tumors with extensive clear cell change: a molecular analysis by microsatellite analysis and fluorescence in situ hybridization. *Arch.Pathol.Lab Med.* 2003 127[9], 1176-1181.

Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, Barr FG. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am.J.Pathol.* 2002 161[3], 997-1005.

Takahashi M, Yang XJ, Sugimura J, Backdahl J, Tretiakova M, Qian CN, et al. Molecular subclassification of kidney tumors and the discovery of new diagnostic markers. *Oncogene* 2003 22[43], 6810-6818.

Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract.* 1986 May;181(2):125-43.

Van den Berg E, van der Hout AH, Oosterhuis JW, Storkel S, Dijkhuizen T, Dam A, et al. Cytogenetic analysis of epithelial renal-cell tumors: relationship with a new histopathological classification. *Int.J.Cancer* 1993 55[2], 223-227.

WHO classificatie 2004

www.immunoquery.com

Wu J, Caliendo G, Hu XP, Dutcher JP. Impact of histology on the treatment outcome of metastatic or recurrent renal cell carcinoma. *Med.Oncol.* 1998 15[1], 44-49.

Yamazaki K, Sakamoto M, Ohta T, Kanai Y, Ohki M, Hirohashi S. Overexpression of KIT in chromophobe renal cell carcinoma. *Oncogene* 2003 22[6], 847-852.

Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J.Urol.* 2002 168[3], 950-955.

Tabel 1.1 WHO classificatie 2004 niercelcarcinomen.

<i>Subtype</i>	<i>Relatieve frequentie* (%)</i>
Clearcell (<i>synoniem</i> : common or conventional) RCC	80 (50-85)
Multilocular cystic clearcell RCC	5
Papillairy RCC	11
Chromophobe RCC	4
Collecting duct carcinoma (Bellini)	0,5
Renal medullary carcinoma	rare
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	rare
Renal cell carcinoma, unclassified	1,4

RCC = renal cell carcinoma

*#Ref.: Cheville 2003, Amin 2002, Graboushi 2002, Lau 2002, Lohse 2002, Onishi 2001, Moch 2000, Bielsa 1998, McKiernan 2002.

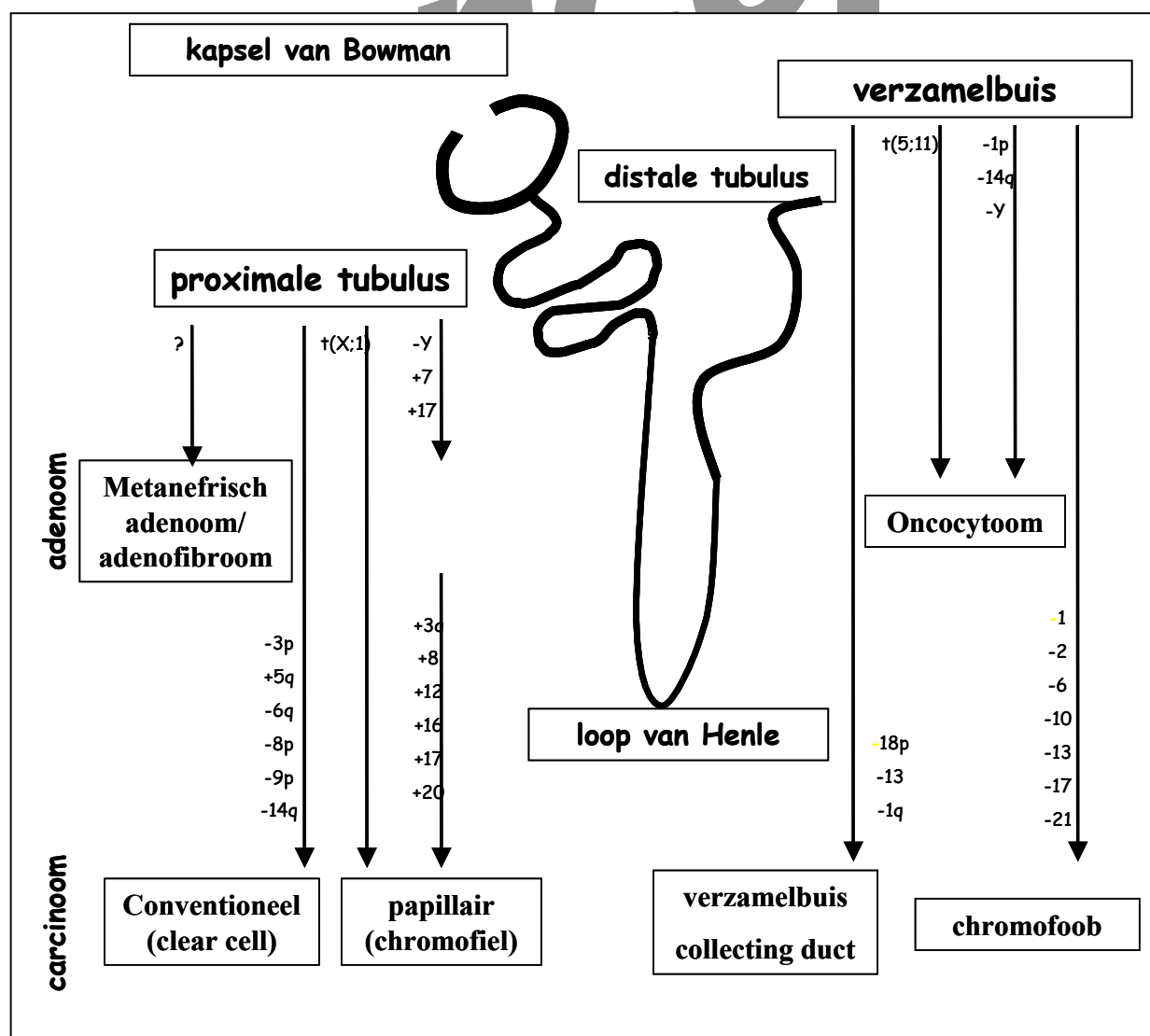
Tabel 1.2 Immunotypering van het niercelcarcinoom

<i>antilichaam</i>	<i>Clearcell RCC</i>	<i>Papillair RCC</i>	<i>Chromophobe RCC</i>
CD 117	-	+/-	+
Parvalbumin	-	-	+
AMACR	-/+	+	-
N-cadherin	+	+	-
RCC MA	+/-	+/-	-
CD 15	+/-	+	-/+
CK 7	-/+	+	+/-
CD 10	+	+	-
vimentin	+	+	-

-: < 0-25% + -/+: 25-50% + +/-: 50-75% + +: 75-100% + van aantal
 onderzochte casus.

Figuur 1.2

histopathologisch onderzoek met betrekking tot morfologische overeenkomsten met delen van het nefron (Thoenes en Störkel, 1986) en cytogenetisch onderzoek



1.4 Voorlichting en psychosociale zorg, algemene aspecten

Wetenschappelijke onderbouwing

Patiënten ervaren vanaf het moment dat kanker wordt vermoed onzekerheid, controleverlies, heftige, negatieve emoties en verlies van gevoel van eigenwaarde (Arora 2003, Borne 1985). Het begrip dat patiënt en naasten hebben van de ziekte kanker en van doel, gevolgen en bijwerkingen van de behandeling beïnvloedt de mate van spanning en de mogelijkheden om met de ziekte om te gaan. Informatie en steun zijn de belangrijkste behoeften van patiënt en familie (Knopf 1998). Kankerpatiënten en naasten zien medisch-specialisten als primaire en betrouwbare informatiebron en als bron voor emotionele steun (Harris 1998).

De informatiebehoeften van mensen met kanker variëren per fase van de ziekte, zijn afhankelijk van psychische aanpassing en van persoonlijke voorkeur, opleiding en cultuur (Leydon 2000, Harris 1998). Een grote meerderheid van de kankerpatiënten wil veel informatie over hun ziekte (Harris 1998). Meer dan 90% wil informatie over de aard van de ziekte kanker, wil informatie over de kans op genezing en over de mogelijke bijwerkingen van de behandeling (Meredith 1996).

Ongeveer eenderde van de mensen met kanker krijgt problemen van psychosociale aard, waarvoor (gespecialiseerde) psychosociale hulp wenselijk is (Schrameijer 1992). Als sprake is van co-morbiditeit of van verminderde mentale capaciteit, zoals bij ouderen, lopen mensen met kanker risico op problemen bij het omgaan met de ziekte en de gevolgen (Northouse 1994).

Er is een kloof tussen de percepties van hulpverleners en kankerpatiënten betreffende de informatiebehoeften (Treacy 2000). Medisch-specialisten geven hun patiënten standaard en in hoofdzaak biomedische informatie over de ziekte en behandeling (Ong 1999, Ford 1996). Patiënten, die veel vragen stelden, kregen niet méér informatie van de medisch-specialist. De mogelijke reden hiervoor is, dat de meeste consulten gestructureerd en standaard verlopen (Ong 1999). Emotionele zaken bleven meestal onbesproken, ondanks het feit dat sommige patiënten hierover wilden praten (Ford 1996).

Resultaten uit onderzoek tonen aan dat (te) weinig informatie de angst vergroot, vooral wanneer patiënten tijd hadden om terug te kijken op het gesprek (Gattellari 2002). Suboptimale of onvoldoende voorlichting resulteert daarnaast in ontevredenheid, verminderde therapietrouw (compliance) en slechtere gezondheidsresultaten bij kankerpatiënten (Kerr 2003).

Ford stelt dat effectieve communicatievaardigheden leiden tot positieve resultaten bij patiënten ten aanzien van het zich herinneren van informatie, tevredenheid en verbeterde psychologische aanpassing aan kanker (Ford 1996). Als patiënten de mogelijkheid hebben om hun gevoelens te bespreken vermindert dit spanning (Devine 1995).

Meerdere auteurs vonden dat een goede, interpersoonlijke relatie met de medisch-specialist, gekenmerkt door zorg, medeleven, respect en vertrouwen, patiënten kan helpen zich beter aan de ziekte aan te passen en de patiënttevredenheid verhoogt (Arora 2003, Lee 2002).

Informatie en steun leiden tot meer bekwaamheid met betrekking tot zelfzorg, meer zelfvertrouwen, beter omgaan met bijwerkingen en symptomen, minder angst, verminderde aanslag van ziekte en behandeling op het dagelijks leven (Harris 1998, Kerr 2003, Treacy 2000).

Conclusies

Niveau 3	Er blijkt een kloof te bestaan tussen de percepties van hulpverleners en patiënten betreffende de informatiebehoeften en emotionele behoeften van mensen met kanker. C Treacy 2000, Ford 1996
Niveau 3	Wanneer patiënten de mogelijkheid hebben hun gevoelens te bespreken met de arts vermindert dit de spanning. B Devine, 1995
Niveau 3	Eenderde van de mensen met kanker krijgt problemen van psychosociale aard, waarvoor psychosociale hulp gewenst is. C Schrameijer 1992
Niveau 3	Informatie en steun leiden tot meer bekwaamheid met betrekking tot zelfzorg, meer zelfvertrouwen, beter omgaan met bijwerkingen en symptomen, minder angst, verminderde aanslag van ziekte en behandeling op het dagelijks leven C Harris 1998, Kerr 2003 D Treacy 2000

Aanbeveling

Het is van belang met informatie en steun aan te sluiten op de persoonlijke behoeften en wensen van de patiënt. Vraag expliciet: wil men alle details weten of vooral de hoofdlijnen, wil men de kale feiten horen of verkiest men een omzichtige benadering, wil patiënt emoties en zorgen bespreken of zoekt hij hiervoor elders steun, wil patiënt meebeslissen of de arts volgen.

Literatuur

- Arora NK. Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. *Social Science & Medicine* 2003; 57 (5): 791-806.
- Borne H vd, Pruyn J. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. van Gorcum, Assen, 1985
- Devine 1995 (The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies) uit : *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer*.
- Ford S, Fallowfield L, Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. *Social Science & Medicine* 1996; 42 (11), 1511-1519.
- Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 503-13.
- Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. *Cancer practice* 1998; 6 (1): 39-46.
- Knopf MT, Pasacreta JV, Valentine A, McCorkle R. Chapter 23: chemotherapy, hormonal therapy and immunotherapy; uit Holland JC, editor. *Psycho-oncology*. New York Oxford, Oxford University press, 1998.
- Kerr J, Engel J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Doctor-patient communication: results of a four-year prospective study in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(8), 1038-46.

Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. *Am Soc Hematol* 2002; 464-83.

Leydon GM, Boulton M, Moynihan C, Jones A, Mossman J, Boudioni M, McPherson K. Cancer patients' information needs and information seeking behavior: in depth interview study. *BMJ* 2000; 320, 909-913.

Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gilles CR, Fallowfield L; Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients views. *BMJ* 1996;313: 724-726.

National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative 2003. www.nhmrc.gov.au.

Northhouse L, 1994 (Breast cancer in younger women, effects on interpersonal and family relations) uit: Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative 2003.

www.nhmrc.gov.au.

Ong LM, Visser MR, van Zuuren FJ, Rietbroek RC, Lammes FB, de Haes JC. Cancer patients' coping styles and doctor-patient communication. *Psycho-oncology* 1999; 8 (2): 155-166.

Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker; patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. NcGv, Utrecht, 1992.

Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. *Semin Oncol Nurs* 2000; 16(1): 47-56.

concept

2. Screening

Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

Tot op heden zijn er geen kosteneffectiviteitsstudies gepubliceerd voor een screeningsprogramma voor de vroegtijdige detectie van het sporadische niercelcarcinoom. Toch zijn er merendeels Japanse studies gepubliceerd over de opbrengst van het screenen van (een deel van) de algemene populatie op de aanwezigheid van niercelcarcinoom middels echografie van het abdomen. Drie Japanse studies leveren detectie percentages op voor niercelcarcinoom in screeningsprogramma's met tienduizenden personen tussen de 0,02% en 0,09% (Tsuboi 2000, Tosaka 1990, Mihara 1999). Echter, in de studie van Tosaka kwam naar voren dat 62% van de initieel als ruimte innemend proces (RIP) bestempelde laesies met echografie na vervolg onderzoek (CT-scan) bleek te berusten op normale varianten (Tosaka 1990). Verder werden in het cohort van Mihara lang niet alle niercelcarcinomen ontdekt bij de eerste echo (110/192 tumoren) (Mihara 1999). De overige 82 niercelcarcinomen werden ontdekt door seriële follow-up.

Ook is er recent een Duitse studie gepubliceerd waarbij een tweejaars screeningsprogramma was opgezet voor de algemene bevolking >40 jaar in 2 steden (Mainz en Wuppertal) (Filipas 2003). Als de echografie een massa in de nier liet zien suspect voor niercelcarcinoom werd deze afgegeven als "equivocal", indien de massa typisch was voor niercelcarcinoom werd de echo als "positief" afgegeven. Hierop volgde altijd een referentie echo, zo nodig nog gevolgd door CT-scan. In de eerste ronde werden bijna 10.000 personen gescreend. Ruim een jaar later startte de vervolgronde waarbij 79% van de initiële groep terug kwam voor herscreening. Na de 1^e screeningsronde waren er 13 personen met een RIP in de nier, waarvan 9 bleken te berusten op een niercelcarcinoom (0,09%). Bij de 2^e screeningsronde werden nog 2 niercelcarcinomen ontdekt. Op basis hiervan kwam de sensitiviteit voor screening met echografie na 1 jaar follow-up uit op 82% en de specificiteit op 98%. De positief voorspellende waarde van een "positieve" screeningsecho was 50% en van een "equivocal" screeningsecho 1,8% voor niercelcarcinoom. In dezelfde periode dat het screeningsprogramma liep, werden in totaal 481 patiënten opgenomen in de ziekenhuizen van de screeningsgebieden met een RIP in de nier; slechts 2% bestond uit gescreende patiënten. De grootste groep bestond uit per toeval ontdekte laesies (64%) en 34% ten gevolge van symptomen verdacht voor niercelcarcinoom.

Een andere groep patiënten die veelvuldig gescreend wordt op het voorkomen van niercelcarcinomen zijn patiënten met een erfelijke vorm van niercelcarcinoom, zoals het meest bekende voorbeeld de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) (mutatie in het Von Hippel-Lindau gen). Ongeveer 3% van alle maligniteiten in de nier heeft een erfelijke oorsprong. Ondertussen zijn er een tiental syndromen bekend waarbij een erfelijke vorm van

niercelcarcinoom ontstaat (Zie hoofdstuk 1.2). Zo'n 35-45% van de personen met het Von Hippel-Lindau gen ontwikkelen clear cell niercelcarcinoom in hun leven, dat een belangrijke oorzaak voor mortaliteit is in deze groep (Linehan 2003). De nierceltumoren komen op een vroegere leeftijd voor, zijn vaak multipel en bilateraal met de kans op ontwikkeling van deze tumoren gedurende het hele leven. Deze patiëntengroep heeft daarom wel baat bij screeningsprogramma's.

De groep verbonden aan de National Institute of Health in Bethesda, Verenigde Staten beschrijven hun resultaten van een management strategie bij patiënten met erfelijke niertumor syndromen (Duffey 2004, Herring 2001). Deze patiënten worden frequent gescreend met CT-scan en echo, iedere 6-12 maanden, waarbij alle solide laesies worden gevolgd tot een grootte van 3 cm waarna operatieve verwijdering volgt en in dezelfde zitting ook alle benaderbare cysteuze laesies worden weggehaald. De operatieve ingrepen bestaan zoveel mogelijk uit nefronsparende chirurgie. Geen van de patiënten met een niertumor < 3 cm heeft in de follow-up periode (mediane follow-up periode 80 maanden) metastasen ontwikkeld (Herring 2001).

In Nederland heeft de stichting opsporing erfelijke tumoren (StOET) een advies uitgegeven ten aanzien van screening op niercelcarcinoom voor patiënten en mutatiedragers van het Von Hippel-Lindau gen (zie www.stoet.nl). Er wordt geadviseerd vanaf de leeftijd van 10 jaar jaarlijks een echo van de bovenbuik te laten maken en vanaf het 15^e jaar eventueel 2-jaarlijks een MRI van de bovenbuik voor onder andere een betere beoordeling van pancreas en bijnieren. Jaarlijkse screening middels CT-scans wordt ontraden in deze groep vanwege de extra stralenbelasting bij een al verhoogde aanleg op het ontwikkelen van kanker.

Voor andere erfelijke vormen van niercelcarcinoom bestaan geen Nederlandse richtlijnen. Doorgaans wordt een zelfde manier van behandelen geadviseerd als voor VHL: ingrijpen bij verdachte laesies > 3 cm (Linehan 2003, Choyke 2003).

Verder lijkt echografie voor het vroegtijdig opsporen van niercelcarcinoom minder betrouwbaar dan CT-scan of MRI (Choyke 1997).

Conclusies

Niveau 3	<p>Vanwege het ontbreken van prospectief uitgevoerde kosteneffectiviteitsanalyses, staat het nut van screening van de algehele bevolking op het voorkomen van niercelcarcinoom niet vast.</p> <p>B Filipas 2003 C Tosaka 1990, Mihara 1999</p>
Niveau 3	<p>Patiënten en familieleden met het Von Hippel-Lindau gen voor een erfelijk vorm van clear cell niercelcarcinoom hebben waarschijnlijk baat bij frequente screening (iedere 12 maanden) middels echo of MRI op het ontstaan van niercelcarcinoom. Indien solide en cysteuze laesies >3 cm met nefronsparende chirurgie zijn verwijderd, lijkt het risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen zeer laag en kan de eigen nierfunctie zo lang mogelijk behouden blijven.</p> <p>C Duffey 2004, Herring 2001, StOET</p>
Niveau 3	<p>Voor andere vormen van erfelijke niercelcarcinoom, kan waarschijnlijk eenzelfde screenings- en behandelingsbeleid worden gevoerd als bij Von Hippel-Lindau.</p> <p>C Linehan 2003, Choyke 1997, Choyke 2003</p>

Overige overwegingen

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

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

Aanbeveling

Er is geen rol weggelegd voor het routinematig screenen van (een deel van) de algemene bevolking op het voorkomen van sporadische niercelcarcinoom. Dit geldt niet voor de personen met een erfelijk niertumor syndroom; deze personen dienen jaarlijks gecontroleerd te worden middels echo of MRI op het voorkomen en ontstaan van solide of cysteuze laesies in de nieren. Vanwege de stralenbelasting dient deze laatste groep bij voorkeur niet gecontroleerd te worden middels seriële CT-scans. Indien de laesies groter worden dan 3 cm dient zoveel mogelijk nefronsparende chirurgie plaats te vinden.

Literatuur

Choyke PL, Walther MM, Glen GM, Wagner JR, Venzon DJ, Lubensky IA, Zbar B, Linehan WM. Imaging features of hereditary papillary renal cancers. J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 737-741.

Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary Renal Cancers. Radiology 2003; 226: 33-46

Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. J Urol 2004; 172: 63-65.

Filipas D, Spix C, Schulz-Lampel D, Michaelis J, Hohenfellner R, Roth S, Thuroff JW. Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study. BJU Int 2003; 91: 595-599.

Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. J Urol 2001; 165: 777-781.

Linehan WM, Walther MM, Zbar B, The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003; 170: 2163-2172

Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. Ultrasound Med Biol 1999; 25: 1033-1039.

Richard S, Lidereau R, Giraud S. The growing family of hereditary renal cell carcinoma. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2954-2958

Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H, Takehara Y, Oka K. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. J Urol 1990; 144: 1097-1099.

Tsuboi N, Horiuchi K, Kimura G, Kondoh Y, Yoshida K, Nishimura T, Akimoto M, Miyashita T, Subosawa T. Renal masses detected by general health checkup. Int J Urol 2000; 7: 404-408.

Von Hippel-Lindau Syndroom. Advies van de Stichting opsporing erfelijke tumoren (StOET), www.stoet.nl.

concept

3. Diagnostiek

3.1. Algemeen

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de diagnostiek van het niercelcarcinoom kan een onderscheid worden gemaakt tussen klachten (van veler aard, niet noodzakelijkerwijs verbandhoudend met niercelcarcinoom), symptomen (veroorzaakt door niercelcarcinoom, ter plaatse) en paraneoplastische verschijnselen (systemische verschijnselen geassocieerd met kanker).

Bij meer dan de helft van de patiënten wordt de diagnose niercelcarcinoom gesteld op grond van een toevalsbevinding, dus zonder klachten (Russo 2001). Hierbij is er geen verschil tussen patiënten jonger dan 40 jaar en patiënten boven de 40 jaar (Goetzl 2004). In de studie van Tsui was sprake van een omgekeerde verhouding; 85% van de patiënten had symptomen van niercelcarcinoom en slechts bij 15% van de patiënten werd niercelcarcinoom als toevalsbevinding vastgesteld (Tsui 2000). Leeftijd was niet van invloed op wel of niet aanwezig zijn van verschijnselen. In een hoger klinisch stadium was de aanwezigheid van symptomen hoger, wat een een slechtere prognose kan betekenen (Cindolo 2003, Patard 2003). Symptomatische presentatie correleert met een agressieve histologie en gevorderde ziekte (Lee 2002). Optredende symptomen zijn in de eerste plaats toe te schrijven aan metastasen (situatie bij ongeveer 30% van de patiënten, maar onbekend is welke fractie van deze patiënten klachten heeft) en in de tweede plaats aan de klassieke verschijnselen van hematurie, pijn in de flank (bij geschat 10% van de symptomatische patiënten) en een palpabele massa (Papac 1977). Een recente Nederlandse review noemt dat 10% van de patiënten zich met de klassieke symptomen presenteert (Steffens 2004).

Bij niercelcarcinoom kunnen verschillende paraneoplastische verschijnselen optreden (bij 20-40% van de patiënten). Het voorkomen ligt tussen 20% (Gold 1996) en 40% (Steffens 2004). De incidentie is moeilijk te bepalen omdat in veel studies allerlei verschijnselen onder één noemer worden gebracht, bijv cachexie (36%), bestaande uit hypo-albuminemie (20%), gewichtsverlies (23%), verlies van eetlust (10%) en malaise (19%) (Kim 2003). In deze studie van Kim heeft de aanwezigheid van cachexie een negatief effect op de prognose. Met enige regelmaat optredende verschijnselen zijn anemie, koorts, hypercalciemie en stijging van leverenzymen (Stauffer's syndroom). Er bestaan aanwijzingen dat Interleukine-6, geproduceerd door de tumor, een rol speelt bij het ontstaan van paraneoplastische verschijnselen (Walther 1998). Deze verschijnselen kunnen klachtgericht behandeld worden, bijvoorbeeld anemie en hypercalciemie (Gold 1996), of ziektegericht met radicale chirurgie of systeemtherapie.

Conclusie

Niveau 3	De klinische verschijnselen van het niercelcarcinoom kunnen bestaan uit de klassieke verschijnselen (hematurie, flankpijn, massa), uit symptomen veroorzaakt door metastasen en uit paraneoplastische verschijnselen. Ook kunnen verschijnselen afwezig zijn, volgend uit het per toeval stellen van de diagnose. C Steffens 2004, Gold 1996
-----------------	---

Overige overwegingen

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

Aanbevelingen

De wijze van presenteren leidend tot de diagnose niercelcarcinoom dient te worden vastgelegd.

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

Literatuur

- Cindolo L, de la TA, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, Rodriguez A, and Patard JJ: A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 92:901-905
- Goetzl MA, Desai M, Mansukhani M, Goluboff ET, Katz AE, Sawczuk IS, Benson MC, Olsson CA, and McKiernan JM: Natural history and clinical outcome of sporadic renal cortical tumors diagnosed in the young adult. *Urology* 2004; 63:41-45
- Gold PJ, Fefer A, and Thompson JA: Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14:216-222.
- Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, and Figlin RA: Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170:1742-1746.
- Lee CT, Katz J, Fearn PA, and Russo P: Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7:135-140.
- Papac RJ, Ross SA, and Levy A: Renal cell carcinoma: analysis of 31 cases with assessment of endocrine therapy. *Am J Med Sci* 1977; 274:281-290.
- Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, and Lobel B: Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 44:226-232.
- Russo P: Localized renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2:447-455
- Steffens MG, de Mulder PH, and Mulders PF: [Paraneoplastic syndromes in three patients with renal cell carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148:487-492.
- Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, and Beldegrun A: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000; 163:426-430.
- Walther MM, Johnson B, Culley D, Shah R, Weber J, Venzon D, Yang JC, Linehan WM, and Rosenberg SA: Serum interleukin-6 levels in metastatic renal cell carcinoma before treatment with interleukin-2 correlates with paraneoplastic syndromes but not patient survival. *J Urol* 1998; 159:718-722

3.2 Diagnostiek primaire tumor/ metastasen

3.2.1 Beeldvormend onderzoek

3.2.1.1. CT/MRI

Wetenschappelijke onderbouwing

De vroege diagnostiek van het niercelcarcinoom is belangrijk voor de prognose. Tumoren kleiner dan 2,5 cm hebben een 100% 5-jaarsoverleving en bij 10 cm of groter is de 5-jaarsoverleving minder dan 27% (Frank 1993). Incidenteel herkende tumoren hebben een veel betere prognose dan symptomatische tumoren (Dinney 1992, Stenzl 1989, Janus 1991). Daarbij is preoperatieve staging belangrijk voor chirurgische planning.

Bij aanwezigheid van de symptomen van het niercelcarcinoom is bij het gebruik van diagnostische middelen zoals echografie, CT-scan of MRI een kans om de tumoren in een vroeg stadium te kunnen herkennen. Echografie van nierceltumoren is weinig specifiek. Er is een verstoring van de architectuur. Tumoren kunnen een echorijk of echoarm aspect hebben. Bij grote tumoren kan er sprake zijn van een wisselend echopatroon. Zowel CT-scan als MRI zijn onnauwkeurig bij het identificeren van ingroei in het perinefritische vet (McClennan 1994, Johnson 1987, Doda 1986, Fein 1987).

De multislice spiraal CT in een meerfase onderzoek en reconstructie opnames in coronale richting geeft tegenwoordig een exact beeld van de anatomie van de nier. Voordeel is dat dit onderzoek sneller verloopt dan een MRI onderzoek, waarbij rekening gehouden moet worden met de ademfrequentie en waardoor het onderzoek een langere tijd inneemt.

Alle Tx tumoren kunnen zowel met CT-scan als MRI worden gevisualiseerd (Miles 1991, Nishimura 1988, Myneni 1991, Krestin 1992). Door multiplenaire reconstructies kan bij de T4 tumoren de ingroei in de omliggende organen worden afgebeeld (Hricak 1985, Fritzsche 1992, Kabala 1991).

Kenmerk van alle tumoren is de toegenomen aankleuring van de tumor zowel in de corticomedullaire fase als in de excretiefase tot een gemiddelde Hounsfield waarde 106H en 62H. Op deze manier zou men zelfs subtypen kunnen diagnostiseren maar hierover zijn nog te weinig publicaties (Jeong Kon Kim 2002).

Dynamisch contrast echografie in combinatie met CT-scan kan een trombus in de vena renalis of vena cava aantonen als vullingsdefect. Voordeel is ook het aantonen van vaat anomalies. De sensitiviteit wordt beschreven als 50-100% voor een cava trombose. Met een "goede" techniek bereikt men zelfs de 85-91% (Johnson 1987, Benson 1989, Constantinides 1991, Ueda 1988). Problemen ontstaan door een inadequate contrast bolus, beweging of flow-artefacten.

MRI onderzoek heeft een sensitiviteit van 83-100% voor vena cava trombose en lijkt meer sensitief dan CT-scan (Amendola 1990, Hricak 1985, Semelka 1993). Pitfalls ontstaan door vena cava compressie door een grote tumor en flow artefacten. Intraveneus contrast kan de beeld vorming verbeteren (Cheng 1997).

Gebruik van multislice spiraal CT in een meerfase onderzoek en reconstructie opnames in coronale richting lijkt een beter beeld te geven van de vena cava en de vena hepaticae. Hierover is nog geen literatuur bekend voor wat betreft het gebruik bij cavatrombus.

Detectie van een tumorthrombus met echografie is eveneens mogelijk maar dit onderzoek laat in ongeveer 50%-75% van de tumoren de cavale thrombus zien (Dinney 1992, Benson 1989, Tamella 1991).

Lymfklieren kunnen met behulp van CT-scan en MRI worden gedetecteerd. Zelfs klieren met een korte as diameter van 7-10 mm kunnen pathologisch zijn afhankelijk van de ligging in het abdomen (Dorfman 1991).

Follow up en screening

Volgens Mickisch moeten thorax foto's worden gebruikt worden om te screenen voor metastasen (Mickisch 2001). Patiënten met een verdenking op metastasen moeten een CT-scan ondergaan. Bij grote tumoren is CT-scan van de thorax zelfs een eerste keuze. Vooral kleine metastasen in de longen kunnen met multislice CT-scan beter worden gedetecteerd. Door de 1 mm coupes kunnen zeer kleine metastasen worden aangetoond. (Lim 1993).

Decker beschrijft dat MRI van de hersenen alleen bij patiënten met neurologische symptomen moet worden toegepast (Decker 1984). Daarnaast kan MRI worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor jodiumhoudend contrast.

Conclusie

Niveau 2	De diagnostiek van niercelcarcinoom kan zowel met CT-scan als MRI onderzoek verricht worden. Waarbij met multislice spiraal CT multiplanaire reconstructies kunnen worden gemaakt waardoor chirurgische planning vereenvoudigd wordt.
	A McClennan 1994, Doda 1986
	A American college of Radiology: ACR appropriateness criteria 2002

Aanbevelingen

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

Thorax foto's moeten gebruikt worden om te screenen voor metastasen. Patiënten met een positieve opname moeten een CT-scan ondergaan. Bij grote primaire tumoren is CT-scan van de thorax zelfs een eerste keuze.

MRI van de hersenen moet gebruikt worden bij patiënten met neurologische symptomen en bij patiënten die overgevoelig zijn voor contrast.

Literatuur

- Benson MA, Haaga JR, Resnick MI. Staging renal carcinoma. What is sufficient? Arch Surg 1989; 124(1):71-73.
- Decker D.A., Decker V., Herkovic, A. Cummings G.D.; Brain Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma: Prognosis and Treatment. J Clin Oncol. 1984 Mar;2(3):169-73
- Dinney CP, Awad SA, Gajewski JB, et al. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators for renal cell carcinoma. Urology 1992; 39(2):122-129.
- Doda SS, Mathur R, Buxi TS. Role of CT in staging of renal cell carcinoma. Comput Radiol 1986; 10(4):183-188.
- Fein AB, Lee JKT, Balfe DM. Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. AJR 1987; 148(4):749-753.
- Fritzsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. Urol Radiol 1992; 14(1):3-7.
- Frank W, Guinan P, Stuhldreher D, Saffrin R, Ray P, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: the size variable. J Surg Oncol 1993; 54(3):163-166.
- Hricak H, Demas BE, Williams RD, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. Radiology 1985; 154(3):709-715.
- Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging 1991; 32(2):69-118.
- Jeong Kon Kim¹, Tae Kyoung Kim¹, Han Jong Ahn², Chung Soo Kim², Kyu-Rae Kim³ and Kyoung-Sik Cho¹. Differentiation of Subtypes of Renal Cell Carcinoma on Helical CT Scans AJR 2002; 178:1499-1506
- Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. AJR 1987; 148(1): 59-63.
- Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. MRI in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol 1991; 64(764):683-689.
- Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. Radiology 1992; 32(3):121-126.

Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 150(4):1112-1114.

McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am* 1994; 32(1):55-69.

Mickisch G., Carballido J., Hellsten S., Schulze H., Mensink H. Guidelines on renal cell cancer; *Eur. Urol.* 2001;40;252-255

Miles KA, London NJ, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991; 13(1):37-42

Myneni L, Hricak H, Carroll PR. Magnetic resonance imaging of renal carcinoma with extension into the vena cava: staging accuracy and recent advances. *Br J Urol* 1991; 68(6):571-578.

Nishimura K, Hida S, Okada K, Yoshida O, Nishimura K. Staging and differential diagnosis of renal cell carcinoma: a comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). *Hinyokika Kyo* 1988; 34(8):1323-1331

Radiology. 1991 Aug;180(2):319-22. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT.

Stenzl A, deKernion JB. The natural history of renal cell carcinoma. *Semin Urol* 1989; 7(3):144-148.

Stenzl A, de Kernion JB. Pathology, biology, and clinical staging of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1989; 16(1 Suppl 1):3-11.

Thrasher JB, Paulsen DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20(2):247-262.

Tammela TL, Leinonen AS, Kontturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25(4):283-286.

3.2.1.2. Skeletscintigrafie

Wetenschappelijke onderbouwing

Ossale metastasen van een niercelcarcinoom worden gekenmerkt door een predominant osteolytisch groeipatroon (Motzer 1996). Skeletscintigrafie is sensitiever dan routine radiologische onderzoekstechnieken voor de detectie van osteoblastische ossale metastasen. Skeletscintigrafie onderschat echter de uitbreiding van osteolytische metastasen. Dientengevolge is de sensitiviteit van het skeletscintigram (uitgevoerd met een ^{99m}Techneetium gelabeld difosfaat) voor de detectie van ossale metastasen relatief laag, afhankelijk van de beoordelingscriteria, ten hoogste 60% (Staudenherz 1999, Seaman 1996).

Conclusie

Niveau 3	De sensitiviteit van een skeletscintigram voor de detectie van ossale metastasen van een niercelcarcinoom is laag (ten hoogste 60%), gezien het overwegend osteolytische groeipatroon van deze metastasen.
	C Staudenherz 1999

Overige overwegingen

De lage sensitiviteit van het skeletscintigram verbetert niet overtuigend na preselectie van patiënten met een hoge pretest probability voor botmetastasen op grond van botpijnen, afwijkende biochemie (met name een verhoogd alkalisch fosfatase) of de aanwezigheid van extra-ossale metastasen (Staudenherz 1999).

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

Eerste rapportages over de gevoeligheid van 18F-FDG PET diagnostiek voor de detectie van ossale metastasen laten opvallend hoge sensitiviteit en specificiteit getallen zien (zowel sensitiviteit als specificiteit 100% bij 52 geëvalueerde laesies, Wu 2002). Wanneer deze gunstige sensitiviteits- en specificiteits- getallen ook in grotere studies overeind blijven verdient 18F-FDG PET diagnostiek wellicht de voorkeur boven skeletscintigrafie voor de detectie van ossale metastasen.

Aanbeveling

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

Literatuur

Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *New Engl J Med* 1996;19:865-875.
Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48:692-695.

Staudenherz A, Steiner B, Puig S, et al. Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma? *Cancer* 1999;85:153-155.

Wu HC, Yen RF, Shen YY, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas – a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:503-506.

3.2.1.3. Fluorodeoxyglucose-positronemissietomografie (FDG-PET)

Wetenschappelijke onderbouwing

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

De stralenbelasting van een onderzoek met 18F-FDG bedraagt 4-8 mSv afhankelijk van de toegediende dosis FDG (IRCP 80).

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

De gevoeligheid van 18F-FDG PET diagnostiek voor de primaire stadiëring van het niercelcarcinoom is gebaseerd op een beperkt aantal studies met een overwegend klein aantal patiënten. De sensitiviteit van 18F-FDG PET voor het niercelcarcinoom varieert in deze studies sterk (32-90%), evenals de specificiteit (70-100%) (Kang 2004, Ramdave 2001, Aide 2003). Op grond van deze bevindingen heeft PET geen superieure waarde boven de conventionele diagnostische modaliteiten (CT-scan en MRI). Meerwaarde van PET boven CT-scan/MRI kan wel verwacht worden vanwege het routinematig toepassen van deze techniek als een whole-body onderzoek, waardoor PET van potentiële waarde is gebleken

voor het opsporen van afstandsmetastasen, mede omdat met de whole-body techniek locaties in kaart gebracht worden, die met conventionele diagnostiek zonder orgaanspecifieke klachten niet routinematig worden afgebeeld. 18F-FDG PET lijkt bovendien superieur aan conventionele skeletscintigrafie voor de diagnostiek van ossale metastasen met een osteolytisch groeipatroon, zoals bij patiënten met niercelcarcinoom het geval is (Wu 2002) (zie ook hoofdstuk 3.2.1.2.).

Conclusie

Niveau 2	Op grond van de momenteel nog beperkte literatuur heeft 18F-FDG PET geen superieure waarde boven de conventionele diagnostische modaliteiten voor de initiële stadiering van het niercelcarcinoom.
	A2 Kang 2004
	B Aide 2003, Ramdave 2001, Wu 2002

Overige overwegingen

18F-FDG PET toont in de tot nu toe beschikbare, kleine studies vergelijkbare resultaten met conventionele beeldvorming voor het opsporen van afstandsmetastasen, maar detecteert in een aantal gevallen nieuwe laesies, die niet eerder met conventionele diagnostische technieken werden opgespoord (Ramdave 2001, Aide 2003). Dit laatste gegeven maakt 18F-FDG PET mogelijk tot een interessant diagnosticum voor de stadiering van het niercel carcinoom. Gezien de tot op heden beschikbare studies over 18F-FDG PET voor de stadiering van het niercel carcinoom zou dit diagnosticum verder onderzoek verdienen alvorens een definitieve plaats voor 18F-FDG PET in de richtlijn te bepalen.

Aanbeveling

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

Literatuur:

Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F, Sobrio F, Bouvard G, Agostini D. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT-SCAN. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Sep;30(9):1236-45.

ICRP publication 80. Pergamon Press.

Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. J Cancer Res Clin Oncol. 2002 Sep;128(9):503-6.

Kang DE, White RL, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol. 2004; 171: 1806-1809.

Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM.. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166: 825-830.

Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. Sem Nuc Med 2004;34:274-292.

3.2.1.4. 18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

Wetenschappelijke onderbouwing

Een lokaal recidief in het nierbed treedt bij ca. 5% van de behandelde patiënten op, maar is potentieel curabel. Conventionele diagnostiek kan potentiële problemen hebben met differentiatie tussen littekenweefsel na eerdere operatieve ingrepen en recidief tumorweefsel. FDG-PET heeft deze beperking niet. Hoh en Ramdave toonden initieel in kleine patiëntenseries van respectievelijk 10 en 8 patiënten een superieure waarde van FDG-PET boven CT-scan in de follow-up van het niercelcarcinoom (Hoh 1998, Ramdave 2001). Waarbij wel aangetekend moet worden dat dit zeer kleine patiëntengroepen betreft. FDG-PET heeft een hogere specificiteit in vergelijking met CT-scan voor de detectie van recidief carcinoom (100% versus 88%). Kang komt met zijn studie uit 2004 echter tot een lagere sensitiviteit van 18F-FDG-PET voor de detectie van een lokaal recidief niercelcarcinoom in vergelijking met CT-scan (75 versus 100%). De specificiteit van 18F-FDG-PET was wel weer hoger dan van de CT-scan (100 versus 98%) (Kang 2004). Daarnaast heeft FDG-PET potentiële meerwaarde boven anatomische beeldvorming voor het detecteren van afstandsmetastasen bij patiënten met een recidief niercelcarcinoom vanwege de whole body techniek, waardoor symptoomloze metastasen kunnen worden opgespoord op die localisaties, waarvan geen standaard CT-scan verricht wordt (Majhail 2003, Brouwers 2002). Ook kan 18F-FDG-PET van aanvullende waarde zijn wanneer een CT-scan of skeletscintigram inconclusief is (Kang 2004, Schöder 2004).

Conclusie

Niveau 2	Er bestaat voorsnog onvoldoende bewijs om 18F-FDG PET een vaste plaats toe te kennen voor de detectie van een lokaal tumor recidief in de follow-up van het niercelcarcinoom. Door de hoge specificiteit kan 18F-FDG PET aanvullende waarde hebben in die gevallen waarbij conventionele diagnostiek inconclusief is.	
	A1	Schöder 2004
	A2	Kang, DE 2004
	B	Brouwers 2002, Hoh 1998, Majhail 2003, Ramdave 2001

Overige overwegingen

Op grond van de momenteel beschikbare 18F-FDG PET literatuur aangaande therapierespons predictie en evaluatie, kan er in de nabije toekomst ook een plaats voor PET diagnostiek bij therapie evaluatie van het niercelcarcinoom ontstaan. Specifieke therapie respons studies met 18F-FDG PET ontbreken echter tot op heden voor het niercelcarcinoom.

Metastasen <1 cm kunnen gemist worden met 18F-FDG PET diagnostiek. FDG-PET geeft beperkte anatomische informatie, waardoor dit onderzoek een CT-scan niet kan vervangen in de follow-up van het niercelcarcinoom. Een gecombineerde FDG-PET/CT-scan kan in die gevallen, waarbij FDG-PET meer laesies detecteert dan conventionele beeldvorming, van aanvullende waarde zijn. Er kan dan bovendien geprofiteerd worden van de hoge sensitiviteit van CT-scan en de hoge specificiteit van FDG-PET bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Naar de wijze van fuseren van deze verschillende beeldvormende technieken zal echter eveneens nog nader onderzoek moeten volgen.

Aanbeveling

18F-FDG PET kan in individuele gevallen van aanvullende waarde zijn op (inconclusief CT-scan) onderzoek. Dit is gebaseerd op de hoge specificiteit van 18F-FDG PET en de mogelijkheid van de detectie van tumor onafhankelijk van de aanwezigheid van littekenweefsel of anatomische veranderingen ten gevolge van voorafgaande behandelingen. Dit geldt voor zowel de detectie van het locoregionale recidief niercelcarcinoom, wanneer dit een verandering van beleid met zich meebrengt.

Literatuur:

Brouwers AH, Dörr U, Lang OC, et al. 131I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy versus 18F-FDG-PET imaging in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study. Nucl Med Comm 2002;23:229-236.

Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, et al. Positron emission tomography in urological oncology. J Urol 1998;159:347-356.

ICRP publication 80. Pergamon Press.

Kang DE, White RL, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol. 2004; 171: 1806-1809.

Majhail NS, Urbain JL, Albani JM et al. F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2003;21:3995-4000.

Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM.. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166: 825-830.

Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. Sem Nuc Med 2004;34:274-292.

Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. J Cancer Res Clin Oncol. 2002 Sep;128(9):503-6.

3.2.2 Pathologisch-anatomisch onderzoek

3.2.2.1. Biopsie of cytologie bij primaire tumor

Wetenschappelijke onderbouwing.

In de literatuur zijn slechts weinig gegevens gevonden ten aanzien van vergelijkende onderzoeken tussen de radiologische/CT-scan en histopathologische diagnose, gebaseerd op een of meerdere naaldbipten (Dechet 2003). Dechet noemt een nauwkeurigheid van de biopsie van meer dan 72% en van de CT-scan van meer dan 60%. Echter de specificiteit was laag door de respectievelijke percentages zonder diagnose van 31% en 20%. Ook voor de cytopathologische benadering is er geen winst ten op zichte van de beeldvormige technieken (Brierly 2000).

Er zijn wat meer gegevens over de resultaten van alleen histologische naaldbipten, gerelateerd aan tumorgrootte of enkele groepen van de Bosniak classificatie. Het percentage bipten zonder adequate weefselopbrengst of zekere diagnose varieert van 0% tot 37%.

Bij een overall sensitiviteit van 90% en een negatief voorspellende waarde van 64% worden 2 groepen, te weten tumoren van kleiner dan 3cm en groter dan 6cm, er negatief uitgelicht vanwege hun negatief voorspellende waarde van respectievelijk 60% en 44% (Rybicki 2003). Voor cytologie worden respectievelijk 7% en 16% inadequaet genoemd met respectievelijke sensitiviteit 92,5%, specificiteit 91,9%, bij een positieve voorspellende waarde van 89,9% en een negatieve voorspellende waarde van 94% (Zardawi 1999) versus een sensitiviteit van

4% voor tumoren kleiner en 89% voor tumoren groter dan 5cm (Brierly 2000). Zelfs een percentage van 26% zonder klassificerende diagnose (17 niet-adequate en 11 onzekere diagnoses) wordt genoemd (Truong 1999).

In een serie met 28 Bosniak groep 3 tumoren worden alle bipten als adequaat en juist geklassificeerd door Harinsinghani (Hanrinsinghani 2003); echter in een serie met 199 Bosniak groep 2F en 3 laesies was het percentage histopathologische onjuiste diagnoses onder 116 bipten 2,5% en het percentage inadequaate materiaal 12% (Lang 2002). Ook klinisch chemische bepaling van het cystevocht op amylase, lipase, LDH, vet, eiwit, ureum en kreatine, wordt daarbij als diagnostische parameter genoemd (Lang 2002).

Resultaten met het bepalen van het subtype niercelcarcinoom en de differentiaal diagnose met oncocytoom komen naar voren in de cytologische artikelen waarbij veelal nog additionele (immunologische) kleuringen worden verricht ((Liu 2001, Renshaw 1997), met sarcomatoïde nierceltumoren (Auger 1993), en papillaire tumoren (Dekmezian 1991, Renshaw 1997).

Er zijn geen gegevens aangetroffen over het risico op het ontstaan van entmetastasen bij naaldbipten of cytologische naaldaspiraten van primaire of metastatische niertumoren.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat een routine histologisch naaldbipt of cytologisch naaldaspiraate een toegevoegde waarde heeft voor de keuze van de primaire behandeling van het niet gemetastaseerd niercelcarcinoom na(ast) beeldvormende technieken. C Dechet 2003, Brierly 2000
----------	---

Overige overwegingen

De aard van een tumoreuze laesie kan in voorkomende gevallen desgewenst via naaldbipt of naaldaspiraate histologisch of cytologisch aangetoond worden. De meest voorkomende redenen kunnen zijn om deze diagnose als enig bewijs te hebben bij irresectabel of gemetastaseerd proces (zonder volgende nefrectomie) en bij patiënten met een bewezen primaire tumor elders en een ruimte innemend proces in de nier. Daarnaast kan een radiologische differentiaal diagnose nader uitgewerkt worden met oncocytoom, angiomyolipoma en collecting duct carcinoom (Gattuso 1999, Lechevallier 2000, Renshaw, 1997, Renshaw 1997, Liu 2001, Caoili 2002, Bonzanini 1994, Caraway 1995).

Er zijn ontwikkelingen dat in geval van behandeling van gemetastaseerd niet clearcell niercelcarcinoom er geen bewezen toegevoegde waarde is van tumornefrectomie bij de systemische behandeling. Indien de histologie mede leidend wordt voor de keuze van de systemische therapie dan zal dit moeten worden meegenomen in de keuze van de lokale behandeling.

Aanbevelingen

Histologische naaldbipten of cytologische naaldaspiraten, afhankelijk van de lokale cytologische expertise, kunnen goed gebruikt worden om in individuele gevallen de aard van een tumoreus nierproces vast te stellen. In beperktere mate kan de morfologie van een tumoreus nierproces worden vastgesteld. Bij zowel naaldbipten als cytologische naaldaspirate spelen immunologische kleuringen een belangrijke rol.

Het beschikken over een histo- of cytopathologische diagnose is belangrijk bij gemetastaseerd of irresectabel niercelcarcinoom en bij patiënten met een bewezen primaire tumor elders en een ruimte-innemend proces in de nier.

Literatuur

- Auger, M. et al. 'Fine-needle aspiration cytology of sarcomatoid renal cell carcinoma: a morphologic and immunocytochemical study of 15 cases.' *Diagn.Cytopathol.* 1993, 9.1: 46-51
- Bonzanini, M. et al. 'Preoperative diagnosis of renal angiomyolipoma: fine needle aspiration cytology and immunocytochemical characterization.' *Pathology* 1994, 26.2: 170-75
- Brierly, R. D. et al. 'Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses.' *BJU.Int.* 2000, 85.1: 14-18.
- Caraway, N. P. et al. 'Cytologic findings of collecting duct carcinoma of the kidney.' *Diagn.Cytopathol.* 1995, 13.4: 304-09
- Caoili, E. M. et al. 'Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses.' *AJR Am.J.Roentgenol.* 2002, 179.2: 373-78
- Dechet, C. B. et al. 'Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults.' *J.Urol.* 2003, 169.1: 71-74
- Dekmezian, R., N. Sneige, and N. Shabb. 'Papillary renal-cell carcinoma: fine-needle aspiration of 15 cases.' *Diagn.Cytopathol.* 1991, 7.2: 198-203
- Gattuso, P. et al. 'Utilization of fine-needle aspiration in the diagnosis of metastatic tumors to the kidney.' *Diagn.Cytopathol.* 1999, 21.1: 35-38
- Harisinghani, M. G. et al. 'Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery?' *AJR Am.J.Roentgenol.* 2003, 180.3: 755-58
- Lang, E. K. et al. 'CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management.' *Eur.Radiol.* 2002, 12.10: 2518-24
- Lechevallier, E. et al. 'Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance.' *Radiology* 2000, 216.2: 506-10
- Liu, J. and C. V. Fanning. 'Can renal oncocytomas be distinguished from renal cell carcinoma on fine-needle aspiration specimens? A study of conventional smears in conjunction with ancillary studies.' *Cancer* 2001, 93.6: 390-97
- Neuzillet, Y. et al. 'Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses.' *J.Urol.* 2004, 171.5: 1802-05
- Renshaw, A. A. et al. 'Accuracy of fine needle aspiration in distinguishing subtypes of renal cell carcinoma.' *Acta Cytol.* 1997, 41.4: 987-94
- Renshaw, A. A., S. R. Granter, and E. S. Cibas. 'Fine-needle aspiration of the adult kidney.' *Cancer* 1997, 81.2: 71-88
- Rybicki, F. J. et al. 'Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses.' *AJR Am.J.Roentgenol.* 2003, 180.5: 1281-87
- Truong, L. D. et al. 'Fine-needle aspiration of renal masses in adults: analysis of results and diagnostic problems in 108 cases.' *Diagn.Cytopathol.* 1999, 20.6: 339-49
- Zardawi, I. M. 'Renal fine needle aspiration cytology.' *Acta Cytol* 1999, 43.2: 184-90.

3.2.2.2 Een biopsie of cytologie bij metastase

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is geen specifieke literatuur over de rol van biopsie of cytologische punctie bij metastase aangetroffen. Het niercelcarcinoom komt in series van (metastatische) tumoren slechts voor als een kleine (sub)groep (Qin 2001, Wedin 2000): (sub)cutis – 1 op 146 (Gupta 1999); voor long ten aanzien van spoelcellige laesies – 1 op 61 (Hummel 2001). In de differentiaal diagnose is er wel sprake van het cytologisch beeld en interpretatie van heldercellige tumoren of cellen voor het thuisbrengen van de localisatie van het primaire proces (Hughes

1999, Layfield 1993). Hierbij wordt ook de differentiaal diagnose met sinushistiocyten bij lymfklierpunctaat en met bijniercellen gevonden. Immunologische kleuringen zijn vaak essentieel, juist ook bij cytologie (Singh 2001, Yang 2002).

Conclusie

Niveau 3	Indien klinisch gewenst is het mogelijk om histo- of cytopathologisch de diagnose niercelcarcinoom(metastase) te stellen. C Hughes 1999, Qin 2001
----------	--

Overige overwegingen

In de differentiaal diagnostische overwegingen van metastastisch niercelcarcinoom versus andere laesies spelen (basale) immunologische kleuringen een belangrijke rol. Het beschikken over de histologische beelden van de primaire niercelcarcinoom is een voordeel bij het stellen van de diagnose op een eventuele metastatische laesie.

Aanbevelingen

Er is een voorkeur voor histologische diagnostiek bij het aantonen van metastatisch niercelcarcinoom. Bij aanwezigheid van goede cytopathologische expertise kan deze diagnose ook cytopathologisch gesteld worden.

Indien voor cytologische onderzoek gekozen wordt bij de diagnostiek van metastatisch niercelcarcinoom is het belangrijk dat een afdeling pathologie beschikt over een afdoende methode om op cytologisch materiaal diverse immunologische kleuringen te verrichten; hierbij is het gebruik van ingeblokt celmateriaal met daarvan gesneden coupes voor immunohistologie een beproefde en geschikte methode.

Literatuur

- Gupta, R.K. and S. Naran. 'Fine needle aspiration cytology of cutaneous and subcutaneous metastatic deposits from epithelial malignancies. An analysis of 146 cases.' *Acta Cytol.* 1999, 43.2: 126-30
- Hummel, P. et al. 'Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary spindle cell and mesenchymal lesions: a study of 61 cases.' *Cancer* 2001, 93.3: 187-98
- Hughes, J.H. et al. 'The role of fine-needle aspiration cytology in the evaluation of metastatic clear cell tumors.' *Cancer* 1999, 87.6: 380-89.
- Layfield, L.J. and B.J. Glasgow. 'Aspiration cytology of clear-cell lesions of the parotid gland: morphologic features and differential diagnosis.' *Diagn.Cytopathol.* 1993, 9.6: 705-11
- Qin, D.X. et al. 'Nonaspiration puncture biopsy for suspected thoracic cavum tumor: experience of 2,010 clinical cases.' *Am.J.Clin.Oncol.* 2001, 24.2: 135-37
- Wedin, R. et al. 'Cytological diagnosis of skeletal lesions. Fine-needle aspiration biopsy in 110 tumours.' *J.Bone Joint Surg.Br.* 2000, 82.5: 673-78
- Singh, M., E. Wu, and K. R. Shroyer. 'Macrophage-rich reaction in lymph nodes as a mimic of metastatic renal cell carcinoma on fine needle aspiration. A case report.' *Acta Cytol.* 2001, 45.3: 454-58
- Yang, B., S. Z. Ali, and D. L. Rosenthal. 'CD10 facilitates the diagnosis of metastatic renal cell carcinoma from primary adrenal cortical neoplasm in adrenal fine-needle aspiration.' *Diagn.Cytopathol.* 2002, 27.3: 149-52

3.2.2.3. Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

Wetenschappelijke onderbouwing

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

- diagnostiek van de aard van de laesie (zie hoofdstuk 3.2.2.4),
- sneevlak onderzoek t.a.v radicaliteit van de partiële excisie,
- stadiëring.

Er is in de literatuur geen consensus aangetroffen over de marge in millimeters om van oncologische radicaliteit te kunnen spreken bij nefronsparende chirurgie (Harmon 2000). Vriescoupes worden gebruikt voor het intra-operatief beoordelen van het sneevlak (Krishnan 2003). Er worden geen cijfers gevonden over onderzoek over foutpositieve of foutnegatieve sneevlakpercentages, behoudens één casus in 48 laparoscopische partiële resecties (Allaf 2004). Wel worden enkele histologische pitfalls besproken (McHale 2002). Indien macroscopisch een laag normaal ogend parenchyme om de tumor zichtbaar is, heeft het verrichten van vriescoupe-onderzoek geen toegevoegde waarde (Kubinski 2004).

Multicentriciteit is afhankelijk van de (pre-operatieve) verwachte/uiteindelijke morfologische subtypering, patiënt-eigenschappen (o.a. von Hippel-Lindau, leeftijd) en tumorgrootte/stadium (Honma 2002, Campbell 1996, Kletschner 1995). Multifocaliteit wordt tot 20% van de gevallen genoemd, maar speelt na klinische screening nog in slechts 6% van de gevallen als onverwachte bevinding een rol (Kletscher 1995).

Conclusies

Niveau 3	Vriescoupe-onderzoek van sneevlakken lijkt een bruikbare methode voor intra-operatieve radicaliteitsbepaling bij partiële nefrectomie.
C	Krishnan 2003

Niveau 3	Vriescoupe-onderzoek van sneevlakken geeft geen extra informatie wanneer macroscopisch normaal parenchyme om de tumor zichtbaar is.
C	Kubinski 2004

Overige overwegingen

Het kan effectiviteitsverhogend werken voor het pathologisch onderzoek en daarbij voor de ingreep dat preparaten door de chirurg gemarkeerd worden ten aanzien van anatomische verhoudingen en juist ook, indien van toepassing, het verwachte meest bedreigde gebied in het resectievlak. Dit verlaagt tevens de kans dat bij het na de operatie volgende routine onderzoek alsnog een tegengestelde (positief resectievlak) definitieve uitslag volgt. Goede, dus ook leesbare, klinische informatie met eventuele extra telefonische/mondelijke communicatie direct bij het aanbieden van het weefsel is kwaliteitsbevorderend.

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

Aanbeveling

Het doeltreffend markeren en benoemen van (gecompliceerde) resectiepreparaten voor pathologisch onderzoek wordt aanbevolen omdat dit de pathologische evaluatie en waarde van de operatieve ingreep bij niercelcarcinoom bevordert.

Literatuur

- Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, Varkarakis I, Link RE, Inagaki T, Jarrett TW, Kavoussi LR 'Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome'. J Urol. 2004 173: 871-3
- Campbell, S. C. et al. 'Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections.' J.Urol. 155.4 (1996): 1191-95.
- Harmon, W. J., L. R. Kavoussi, and J. T. Bishoff. 'Laparoscopic nephron-sparing surgery for solid renal masses using the ultrasonic shears.' Urology 56.5 (2000): 754-59
- McHale, T. et al. 'Potential pitfalls in the frozen section evaluation of parenchymal margins in nephron-sparing surgery.' Am.J.Clin.Pathol. 118.6 (2002): 903-10
- Honma, I. et al. 'Lymphangioma of the kidney.' Int.J.Urol. 9.3 (2002): 178-82
- Kletscher, B. A. et al. 'Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy.' J.Urol. 153.3 Pt 2 (1995): 904-06.
- Krishnan, B. et al. 'Intraoperative consultation for renal lesions. Implications and diagnostic pitfalls in 324 cases.' Am.J.Clin.Pathol. 120.4 (2003): 528-35.
- Kubinsky DJ, Clark PE, Assimos DG, Hall MC 'Utility of frozen section analysis margins during partial nephrectomy' Urology, 2004 64:31-4.

3.2.2.4 Vriescoupe bij differentiaal diagnose

Wetenschappelijke onderbouwing

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

In geval van solide laesies in ongebruikelijke klinische of radiologische context is classificatie binnen de groep van maligniteiten niet goed mogelijk, veelal door het vóórkomen van ongewone typen tumoren (Krishnan 2003). In geval van meer gebruikelijke beelden is de diagnose oncocytoma versus niercelcarcinoom niet altijd stelbaar (Krishnan 2003). Indien er gebruik gemaakt wordt van vriescoupes van naaldbiopten komen onzekere en onjuiste beoordelingen tussen benigne en maligne in belangrijke mate voor (30/103; Dechet 1999). Complexe cysteuze tumoren (circa 10% van de tumoren verdienen aparte vermelding, gezien de aanzienlijke problemen om te differentiëren tussen cysteus niercelcarcinoom of benigne cysteuze laesie, waarbij geen klassiferende dan wel incorrecte vriescoupe uitslagen genoemd worden respectievelijk in negen van de vijftien en in drie van de acht gevallen (Krishnan 2003, Bielsa 1998).

Conclusie

Niveau 3	Vriescoupe onderzoek van een pre-operatief moeilijk te duiden solide nierlaesie lijkt een toegevoegde waarde te hebben, doch een naaldbiopt is hiervoor onbetrouwbaar.
	C Dechet 1999, Krishnan 2003

Aanbeveling

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

Literatuur

- Bielsa, O., J. Lloreta, and A. Gelabert-Mas. 'Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment.' *Br.J.Urol.* 1998, 82.1 : 16-20.
- Dechet, C. B. et al. 'Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults.' *J.Urol.* 1999, 162.4 : 1282-84.
- Krishnan, B. et al. 'Intraoperative consultation for renal lesions. Implications and diagnostic pitfalls in 324 cases.' *Am.J.Clin.Pathol.* 2003 120.4 : 528-35.

3.2.2.5 Gradering

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel aanvankelijk geen onafhankelijke prognostische relatie wordt gemeld voor nucleaire gradering (Eskelinen 1993, Marroncle 1994 en Uhlman 1994), blijkt uit recentere studies met een veelal grotere studiegroep wel een duidelijk verband, waarbij ook met multivariaat analyse nucleaire gradering overeind blijft als onafhankelijke prognostische factor (Koutami 1996, Usubutum 1998, Dupre 1998, Moch 2000, Oh 2000, Ficarra 2001 en 2002, Frank 2002, Lau 2002, Lohse 2002, Cheville 2003, Krejci 2003, Leibovich 2003, Patard 2003). Ficarra geeft in zijn studie (N=333) een differentiële 5-jaarsoverleving voor de Fuhrman gradering G1, G2, G3 en G4 van respectievelijk 94%, 86%, 59% en 31% (Ficarra 2003).

Conclusie

Niveau 1	Er is een onafhankelijk verband aangetoond tussen nucleaire gradering (volgens Fuhrman) en prognose van het niercelcarcinoom.	
	A2	Koutami 1996, Usubutum 1998, Dupre 1998, Moch 2000, Oh 2000, Ficarra 2001 en 2002, Frank 2002, Lau 2002, Lohse 2002, Cheville 2003, Krejci 2003, Leibovich 2003, Patard 2003

Overige overwegingen

Er is weinig vergelijkend onderzoek gedaan, hoewel er verschillende nucleaire graderingsystemen zijn beschreven. Al Aynati vindt in zijn studie (N=99) gebaseerd op het Fuhrman systeem een grotere inter- en intra-observer agreement bij een twee-schalig systeem (G1-G2 versus G3 –G4) dan bij een 4-schalig systeem (Al Aynati 2003). Lanigan (N=84) vergeleek verschillende graderingsystemen en vond de hoogste interobserver agreement in het drie-schalig systeem van Syrjanen en Helt (Lanigan 1994). Uit vergelijkend gezichtspunt met het oog op verschillende behandelstrategieën is het belangrijk om één systeem te hanteren. Het Fuhrman systeem is goed omschreven, wordt in de meeste grotere studies gebruikt, waaruit de bovenvermelde resultaten voorkomen en is overgenomen door de WHO. Zie tabel 3. De Mayo Clinic Group stelt voor om de gradering te baseren op het meest atypische focus met een omvang van tenminste 1 high power field (HPF, x400, diameter veld 0,55mm) (True 2002).

Aanbeveling

Nucleaire gradering bij niercelcarcinoom dient te worden aangegeven volgens Fuhrman.

Tabel 3.1 Fuhrman Graderings Systeem.

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

Ref.: *Fuhrman 1982*

Literatuur

Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 2003; 27[5], 612-624.

Dupre F, Guyetant S, Chautard D, Burtin P, Saint-Andre JP. Valeur pronostique du grade de Fuhrman dans le carcinome a cellules renales. [Prognostic value of Fuhrman's grade in renal cell carcinoma. A study of 170 cases]. *Ann.Pathol.* 1998; 18[2], 88-97

Eskelinen M, Lipponen P, Aitto-Oja L, Hall O, Syrjanen K. The value of histoquantitative measurements in prognostic assessment of renal adenocarcinoma. *Int.J.Cancer* 1993; 55[4], 547-554.

Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur.Urol.* 2002; 41[2], 190-198

Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'amico A, Piloni S, Rubilotta E, et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol.Int.* 2001; 67[2], 130-134.

Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J.Urol.* 2002; 168[6], 2395-2400.

Koutani A, Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Rampal M, Coulange C. Les facteurs pronostiques de l'adenocarcinome renal: Etude d'une serie de 233 patients. [Prognostic factors of renal adenocarcinoma: study of a series of 233 patients]. *Prog.Urol.* 1996; 6[6], 884-890

Krejci KG, Blute ML, Cheville JC, Sebo TJ, Lohse CM, Zincke H. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. *Urology* 2003; 62[4], 641-646.

Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59[4], 532-537

Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97[7], 1663-1671

Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 98[12], 2566-2575.

Lohse CM, Blute ML, Zincke H, Weaver AL, Cheville JC. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. *Am.J.Clin.Pathol.* 2002; 118[6], 877-886

Marroncle M, Irani J, Dore B, Levillain P, Goujon JM, Aubert J. Prognostic value of histological grade and nuclear grade in renal adenocarcinoma. *J.Urol.* 1994; 151[5], 1174-1176.

Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000; 89[3], 604-614

Oh WK, Manola J, Renshaw AA, Brodtkin D, Loughlin KR, Richie JP, et al. Smoking and alcohol use may be risk factors for poorer outcome in patients with clear cell renal carcinoma. *Urology* 2000; 55[1], 31-35

Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2003 Aug;44(2):226-32

Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC, Aeppli D, Resnick JM, Fraley EE, et al. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 1994; 86[19], 1470-1475

Usubutun A, Uygur MC, Ayhan A, Toklu C, Sahin A, Ozen H, et al. Comparison of grading systems for estimating the prognosis of renal cell carcinoma. *Int.Urol.Nephrol.* 1998; 30[4], 391-397

3.2.2.6. Stadiëring

Wetenschappelijke onderbouwing

Bewijs voor directe en onafhankelijke relatie tussen stadium en ziekte-overleving blijkt uit vele recente grote studies (N>250), die zijn uitgegaan van de TNM stadiëring van 1997 (Moch 2000, Gettman 2001, Amin 2002, Frank 2002, Ficarra 2002, Lau 2002, Cheville 2003, Leibovich 2003, Krejci 2003, Pantuck 2003, Patard 2003). Ficarra vond in zijn studiegroep (N=625) 5-jaarsoverlevingspercentages voor pT1 van 91,4 %, voor pT2 van 84,8 %, voor pT3a van 57,4 %, voor pT3b-c van 47,2 % en voor pT4 van 29,6 % (p<0.0001) (Ficarra 2002). Een onafhankelijke relatie tussen ziekte-vrije overleving en tumorgrootte wordt aangetoond door Lau (N=840)(Lau 2002), waarbij scheiding werd gemaakt tussen tumoren kleiner en groter dan 5 cm (p<0.001), en door Leibovich (N=1671; p<0.001) (Leibovich 2003). In 2002 is een nieuwe TNM stadiëring tot stand gekomen, die verder onderscheid in tumorgrootte maakt in stadium pT1 (< of > dan 4 cm). Zie tabel 3.2 Wunderlich vond een correlatie tussen tumordiameter en graad en tussen tumordiameter en het optreden van lymfogene en hematogene metastasen (Wunderlich 2004). Statistische significantie werd niet gevonden bij een grens van tumordiameter van 7 cm, maar wel bij 3,5 cm (p< 0,001). Hsu vond deze grens bij 5 cm (p<0,001) (Hsu 2004).

Belangrijke toevoeging bij de 2002 TNM stadiëring is de benoeming van invasie van het peripelvaire of renale sinus vetweefsel, dat gelijk wordt gesteld met kapselpenetratie (pT3a). In een prospectieve studie constateert Bonsib dat renale sinus invasie vaker voorkomt dan en voorafgaat aan perirenale kapselpenetratie, leidend tot een opstadiëring van 28% van de pT1/pT2 TNM 1997 tumoren naar pT3a TNM 2002 tumoren (Bonsib 2004). Frequentie van renale sinus invasie was gerelateerd aan tumortype (8,7 % van papillaire en chromofobe niercelcarcinoom versus 60% van clearcell niercelcarcinoom), Fuhrman graad (17% G1/G2 versus 71% G3/G4) en tumordiameter waarbij een significante toename van renale sinus invasie wordt gezien vanaf 4-5 cm tumordiameter (16% < 4 cm versus 38 – 82% vanaf 4 cm - > 7cm).

Conclusie

Niveau 1	TNM stadiëring heeft consequenties voor de prognose van het niercelcarcinoom en kan derhalve van invloed zijn op de behandeling.
	A2 Moch 2000, Gettman 2001, Amin 2002, Frank 2002, Ficarra 2002, Lau 2002, Cheville 2003, Leibovich 2003, Krejci 2003, Pantuck 2003, Patard 2003, Bonsib 2004

Aanbeveling

Bij de stadiëring van het niercelcarcinoom moet de TNM 2002 of een recentere versie worden toegepast.

Literatuur

- Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Peralta-Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 2002; 26[3], 281-291.
- Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2004 Dec;28(12):1594-600
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 2003; 27[5], 612-624
- Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J.Urol.* 200;2 168[6], 2395-2400.
- Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur.Urol.* 2002; 41[2], 190-198
- Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001; 91[2], 354-361
- Hsu RM, Chan DY, Siegelman SS. Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade, and histologic subtype. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Mar;182(3):551-7
- Krejci KG, Blute ML, Cheville JC, Sebo TJ, Lohse CM, Zincke H. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. *Urology* 2003; 62[4], 641-646.
- Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59[4], 532-537
- Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 98[12], 2566-2575
- Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000; 89[3], 604-614
- Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003; 97[12], 2995-3002
- Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2003 Aug;44(2):226-32

Tabel 3.2 TNM classificatie 2002 van niercelcarcinoom

T- Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
TO	No evidence of primary tumour
T1	Tumour 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	Tumour 4 cm or less
T1b	Tumour more than 4 cm but not more than 7 cm
T2	Tumour more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T3	Tumour extends into major veins or directly invades adrenal gland or perinephric tissues but not beyond Gerota fascia
T3a	Tumour directly invades adrenal gland or perinephric tissues ^a but not beyond Gerota fascia
T3b	Tumour grossly extends into renal vein(s) ^b or vena cava or its wall below diaphragm
T4	Tumour directly invades beyond Gerota fascia

Notes ^a Includes renal sinus (peripelvic) fat
^b Includes segmental (muscle-containing) branches

N- Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single regional lymph node
N2	Metastasis in more than one regional lymph node

M- Distant

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage grouping

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	N0,N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://www.uicc.org/tnm>

3.2.2.7. Overige histopathologische prognostische factoren

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn vele factoren die geassocieerd lijken te zijn met ziektevrije overleving, maar deze blijken meestal niet consistent onafhankelijk te zijn van gradering en stadiëring. Er is één uitzondering, en wel het percentage necrose, dat in meerdere grote studies (N>400) als onafhankelijke prognostische ongunstige factor wordt gevonden (Moch 2000, Amin 2002, Frank 2002, Leibovich 2003, Blute 2004, Cheville 2003 en 2004). Necrose is echter geen prognostische factor bij het papillaire niercelcarcinoom. Tumoren die in de categorie vallen van 'almost completely necrotic' of 'few tumor cells left' zouden daarentegen juist een betere prognose hebben (Brinker 2000).

Microvaatinvasie (MVI) wordt ook als prognostisch ongunstige factor gevonden (Van Poppel 1997, Mrstik 1992, Goncalves 2004), maar niet altijd onafhankelijk van stadium of graad (Amin 2002, Ishimura 2004). Ishimura en Goncalves vinden MVI als onafhankelijke prognostische factor bij patiënten met een pT1 of pT2 ziekte (Ishimura 2004, Goncalves 2004). Microvaatinvasie komt voor in ongeveer 25-45% van de onderzochte patiënten. In alle studies blijkt er een duidelijke associatie te zijn met TNM stadium, tumor diameter en nucleaire graad.

Van Poppel heeft 180 patiënten onderzocht met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT1-4 (Van Poppel 1997). Progressie komt voor in 39,2% van de patiënten met MVI versus 6,2% zonder MVI ($p < 0.00001$). Bij multivariaat analyse bleek MVI een onafhankelijke prognostische factor te zijn ($p < 0.00001$). Goncalves onderzocht 95 patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT1-3 (Goncalves 2004). Progressie werd gevonden bij 50% van de patiënten met MVI versus 6% zonder MVI ($p < 0.001$). Hierbij werd ook een duidelijke associatie met sarcomatoïde component gevonden, maar niet met histologisch subtype. Bij multivariaat analyse blijkt MVI ook een onafhankelijke prognostische factor te zijn.

Ishimura vindt bij 157 patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT1-4, een progressie van 45,8% bij MVI en 10,1% zonder MVI (Ishimura 2004). Bij multivariaat analyse blijkt MVI geen onafhankelijke prognostische factor te zijn in de hele studiepopulatie, maar wel bij de patiënten met pT1-2 stadium.

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

Mrstik heeft een relatief kleine populatie van 58 patiënten onderzocht met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT2-4 (Mrstik 1992). Tumorprogressie over 5 jaar vond plaats bij 75% van de patiënten met MVI versus 10% van de patiënten zonder MVI ($p < 0.0001$). Bij stratificatie blijft MVI significant ($p = 0.01$).

Conclusies

Niveau 1	Tot nu toe is het percentage necrose de enige histopathologische prognostische factor voor het niercelcarcinoom, uitgezonderd het papillaire subtype, die consistent onafhankelijk van stadium en graad scoort.
	A2 Moch 2000, Amin 2002, Frank 2002, Leibovich 2003, Blute 2004, Cheville 2003 en 2004

Niveau 1	Microvaatinvasie heeft vooral bij de lage stadia (pT1 en pT2) een onafhankelijke prognostische waarde voor het niercelcarcinoom.	
	A2	Van Poppel 1997, Amin 2002, Ishimura 2004
	B	Goncalves 2004
	C	Mrstik 1992

Overige overwegingen

De artikelen van Frank, Leibovich, Blute en Cheville betreffen dezelfde onderzoeksgroep en waarschijnlijk ook dezelfde patiëntenpopulatie. Cheville vindt geen relatie met de uitbreidbaarheid van de tumornecrose (Cheville 2004). In de overige artikelen wordt alleen gesproken over tumornecrose en niet over het percentage daarvan. Het gaat hierbij om tumor coagulatie necrose en niet om degeneratieve veranderingen zoals bloedingen, fibrose of hyalinisatie. Het opgegeven percentage tumoren met necrose varieert in de artikelen van 26-90%. In alle gevallen gaat het om retrospectieve studies, waarbij in ogenschouw moet worden genomen dat bij het uitnemen van weefsel voor histologisch onderzoek de necrotische delen meestal worden vermeden. Nadere uitwerking van deze prognostische marker en consolidatie van de onderzoeksresultaten door andere onderzoeksgroepen lijkt dus nog wel gewenst.

Ditzelfde geldt ook voor microvaatinvasie. Het percentage MVI kan gemakkelijk onderschat zijn door sampling error. Bij het clearcell niercelcarcinoom is bloedvatinvase toe ook lastig te bepalen, omdat, inherent aan een hoge VEGF expressie, de tumor veel sinusoidale vaten heeft waar tumor in uitpuilt.

Zolang deze prognostische factoren niet verder geconsolideerd zijn en er geen behandelstratificatie op basis hiervan plaats vindt, is rapportage misschien wel aan te bevelen, maar (nog) niet noodzakelijk.

Aanbeveling

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

Rapportage Pathologie

Macroscopie

- 1) Specimen
 - a) Fixatie / vers (optioneel)
 - b) Organen aanwezig met afmetingen (nier – geheel (gewicht) of partieel, links/rechts; bijnier; ureter met lengte)
 - c) Perirenaal vet, fascia van Gerota (verdikt ventraal gelegen fascie-peritoneum blad, dat niet altijd meegereseceerd wordt)
 - d) Andere weefsels met afmetingen
- 2) Tumor
 - a) Aantal, locatie en afmetingen
 - b) Aspect (kleur, percentage necrose, cysteus)
 - c) Mate van uitbreiding (kapseldoorgroei, ingroei vena renalis en/of segmentale vertakkingen in de hilus, ingroei peripelvaire renale sinus vetweefsel, ingroei fascia van Gerota en/of aangrenzende organen)
- 3) Resectieranden
 - a) Renale vene(n)
 - b) Ureter (optioneel)
 - c) Perirenaal inkten van gebieden verdacht voor doorgroei in resectievlak (cave nierhilus)

- 4) Regionale lymfklieren
 - a) Aantal, afmetingen
 - b) Locatie
- 5) Separaat meegestuurd ander weefsel.
- 6) Uitnemen voor histologisch onderzoek
 - a) Tumor (1 sectie per 1-2 cm tumor diameter afhankelijk van verschillend macroscopisch aspect)
 - b) Resectievlakken renale vene(n) en eventueel ureter
 - c) Overig (bedreigde) resectieranden
 - d) Ter documentatie tumoruitbreiding
 - 1) renale sinus
 - 2) perirenaal weefsel inclusief fascia van Gerota
 - 3) verdachte gebieden van bloedvatinvase, pyeluminvasie, kapsel door groei, doorgroei fascia van Gerota, ingroei bij nier of andere organen
 - e) Pre-existente nier
 - f) Alle lymfeklieren
 - g) Bij nier
 - h) Eventuele andere weefsels of organen geëxcideerd

Microscopie

- 1) Tumor
 - a) Histologisch type
 - b) Secundaire veranderingen, zoals sarcomatoïde component (percentage) en uitgebreidheid necrose (optioneel)
 - c) Nucleaire graad volgens Fuhrman (uiteindelijke graad wordt bepaald door hoogste graad van tenminste een HPF)
 - d) Uitbreiding buiten kapsel of in renale sinus (stadium), in calyces-pyelum systeem (optioneel), in bloedvaten in hilus (stadium), in bij nier
 - e) Bloed/lymfefvat invasie (optioneel)
- 2) Resectieranden
 - a) Renale vene(n)
 - b) Perirenaal
 - c) Fascia van Gerota
- 3) Regionale lymfklieren
 - a) Aantal
 - b) Aantal met metastasen
- 4) Metastasen / uitbreiding naar andere organen

Conclusie PA rapport

In de conclusie moeten tenminste de volgende items vermeld worden:

- 1) Diameter tumor (NB stadiëringsgrenzen liggen bij 4 cm en 7 cm)
- 2) Histologisch type volgens WHO 2002
- 3) Fuhrman graad
- 4) Eventuele secundaire veranderingen die van belang zijn voor prognose en adjuvante therapie, zoals sarcomatoïde component. Uitgebreidheid necrose en microvaatinvasie zijn vooralsnog optioneel
- 5) Bloedvatinvase in renale vene of intrahilaire segmentale vertakkingen daarvan
- 6) Extrarenale uitbreiding (kapseldoorgroei, ingroei peripelvaire renale sinus vetweefsel, bijnieren, fascia van Gerota, eventueel aangrenzende organen)
- 7) Status resectieranden
- 8) Regionale lymfklieren
- 9) Voorstel pathologie stadium volgens TNM 2002 of recentere versie

Literatuur

- Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Peralta-Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 2002; 26[3], 281-291
- Brinker DA, Amin MB, Peralta-Venturina M, Reuter V, Chan DY, Epstein JI. Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers. *Am.J.Surg.Pathol.* 2000; 24[7], 988-995
- Blute 2004, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse, Zincke H, A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma *J. Urol* 2004, 172(2):465-469
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 2003; 27[5], 612-624
- Cheville J.C. Lohse CM, Zincke H, Wezver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML, Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004 Apr;28(4):435-41
- Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J.Urol.* 2002; 168[6], 2395-2400
- Goncalves PD, Srougi M, Dall'lio MF, Leite KR, Ortiz V, Herig F, Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):470-4
- Ishimura T, Sakai I, Hara I, Etot H, Miyake H, Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. *Int J Urol.* 2004 May;11(5):264-
- Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000; 89[3], 604-614
- Mrstik C, Salamon J, Weber R, Stogermayer F, Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1992 Aug;148(2 Pt 1):271-4
- Van Poppel, VandendriesscheH, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158:45-49

3.3 Voorlichting en psychosociale zorg: Diagnose en prognose

Wetenschappelijke onderbouwing

De meerderheid van de kankerpatiënten in de westerse wereld verwacht volledig te worden geïnformeerd, niet alleen over de diagnose, ook over behandelopties en prognoses (Ellis 1999). Men verwacht en wenst niet alleen positieve, maar óók negatieve informatie (Fallowfield 2002).

Patiënten beleven de diagnosemededeling met een variatie aan emotionele reacties zoals schok 54%, vrees 46%, acceptatie 40%, verdriet 24% en verwardheid. Verwardheid kan in belangrijke mate bijdragen aan spanning. De patiënt moet daarom het advies krijgen om een naaste mee te nemen naar het gesprek over de onderzoeksuitkomsten, zeker als bij echografie vermoeden op niercelcarcinoom tot nader onderzoek noopt.

Vaardigheden die belangrijk zijn bij het communiceren van de diagnose zijn respect, openheid, eerlijkheid, flexibiliteit, empathie en het exploreren van gevoelens en verwachtingen bij patiënten (Ellis 1999). De combinatie van empathie en exploreren is een van de krachtigste manieren om steun te geven (Kirk 2004). Goede communicatie over de diagnose bevordert de aanpassing aan de ziekte en heeft een positief effect op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid (Shilling 2003, Butow 1996).

De kwaliteit van de communicatie bij de diagnose zet de toon voor de toekomstige gesprekken (Mohr 1999). Een belangrijke bron van misverstanden tijdens het slechtnieuwsgesprek is het gebruik van jargon (Lee 2002). Als, in het slechtnieuwsgesprek, het vertrouwen van de patiënt wordt geschaad, dan blijft dit geschaadde vertrouwen vaak aanwezig gedurende de volgende fases in het ziekte-traject, zelfs wanneer men van hulpverlener verandert (Kirk 2004).

Slecht nieuws geven blijft overweldigend, hoe goed de zorgverlener zich ook voorbereidt (Mohr 1999). 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). Lee stelt dat deze stress de vaardigheden van de arts om zich te richten op de behoeften van de patiënt, (negatief) zal beïnvloeden (Lee 2002).

Voor veel patiënten zijn prognose en levensvooruitzichten belangrijkere gespreksonderwerpen dan de diagnostische uitkomsten (Lee 2002). In volgorde van belangrijkheid:

- 80% kwalitatieve prognose (is de ziekte dodelijk) (Kaplowitz 2002, Fallowfield 2002)
- 50% kwantitatieve prognose (levensduurverwachting) (Lee 2002, Butow 1996, Kaplowitz 2002)
- 50% levensvooruitzichten (gevolgen voor het dagelijks leven) (Lee 2002, Butow 1996)
- 18% behandeling (Lee 2002, Butow 1996)
- 14% diagnostische uitkomsten (Lee 2002, Butow 1996)

In diverse studies werd aangetoond dat patiënten zelden informatie over de (kwantitatieve) prognose ontvangen (Lee 2002). Artsen bespreken in de meeste gevallen de prognose niet als patiënten er niet zelf naar vragen. Artsen staan aarzelend tegenover het geven van een prognose, omdat niet met precisie te voorspellen is wat er gaat gebeuren en genoemde termijnen met een absoluut karakter worden geïnterpreteerd. Uit verschillende studies blijkt dat artsen geneigd zijn de overlevingsduur eerder te overschatten dan te onderschatten (Fallowfield 2002, Glare 2003), maar de voorspellingen wijken niet in extreme mate af van de werkelijke overleving. Verder blijkt: hoe korter de overlevingstijd hoe juister de voorspelling (Glare 2003).

Het merendeel van de kankerpatiënten heeft tijdens het slechtnieuwsgesprek weinig oor voor informatie over de behandeling (Treacy 2000). Een uitgebreidere bespreking van de behandelopties zou dan ook op een ander moment gepland moeten worden.

Schriftelijke informatie, zoals de brochure Nierkanker van KWF Kankerbestrijding en de folder van de Vereniging Waterloop, patiëntenvereniging voor mensen met blaas- of nierkanker, vult de mondelinge informatie aan. Het boek Nierkanker van A. Krabben 2004 is aanbevelenswaardig. In studies is aangetoond dat het meegeven op cassetteband van het eigen slechtnieuwsgesprek, gewaardeerd wordt door patiënten en bijdraagt aan een beter begrip van de informatie en stress en angst reduceert (Ellis 1999).

Conclusies

Niveau 3	Patiënten vinden informatie over de prognose en levensvooruitzichten de belangrijkste onderwerpen die ter sprake moeten komen in het slechtnieuwsgesprek. C Kaplowitz 2002, Fallowfield 2002, Butow 1996, Lee 2002
Niveau 3	Een meerderheid van de kankerpatiënten wil zoveel mogelijk informatie (zowel negatief als positief) over diagnose-prognose. C Ellis 1999, Fallowfield 2002
Niveau 3	De communicatieve vaardigheden, respect, empathie, openheid, eerlijkheid, exploratie van gevoelens en verwachtingen van de patiënt zijn belangrijk tijdens het slechtnieuwsgesprek. C Ellis 1999, Shilling 2003, Mohr 2004

Overige overwegingen

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

Aanbevelingen

Het is van belang ruimte te geven aan de beleving door de patiënt van het slechte nieuws.

Geef de genezingskansen eenduiding aan. Schets de vooruitzichten (wel of niet genezen, levensduur, gevolgen op het dagelijks leven) bij gunstig en minder gunstig verloop.

Het merendeel van de kankerpatiënten wil zoveel mogelijk informatie over de diagnose en prognose. Een uitgebreidere bespreking van de behandelopties kan beter op een ander moment gepland worden. Geef vooraf wel aan dat patiënt betrokken wordt bij besluitvorming.

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

Literatuur

- Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, Griffin AM, Dunn SM, Tattersall MH. When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences. *Cancer*, 1996, 77 (12) 2630-7.
- Ellis PM, Tattersall MH. How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients? *Ann Med*, 1999; 31(5): 336-341.
- Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt deceit hurts more: communication in palliative care. *Palliat Med*, 2002; 16(4): 297-303.
- Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003; 327: 195-198
- Kaplowitz SA, Campo S, Chiu WT. Cancer patients' desires for communication of prognosis information. *Health Commun*, 2002; . 14(2): 221-41.
- Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. *BMJ*, 2004, 328: 1343-1347
- Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. *Am Soc Hematol* 2002; 464-83.
- Mohr C, Milgrom J, Griffiths M, Nomikoudis K. Breaking the bad news: dilemmas in shared decision-making in medical practice. *Aust. Psychol*, 1999; 34(1): 45-48.
- Shilling C, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: can communication skills training for clinicians improve satisfaction? *Psychoncology*, 2003; 12(6): 599-611.
- Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. *Semin Oncol Nurs* 2000; 16(1): 47-56.

3.4 Voorlichting en psychosociale zorg: Besluitvorming

Wetenschappelijke onderbouwing

Het is voor besluitvorming noodzakelijk dat de patiënt aard en doel van de behandeling en de keuzemogelijkheden kent en begrijpt. Er bestaan en ontstaan veel misverstanden, zowel over de aard als over het doel van de behandeling. Hiervan is de medisch-specialist zich meestal niet bewust (Butow 1995). Daarnaast dienen de eerste reacties en emoties op de diagnose enigermate te zijn weggeëbd, voordat de patiënt kan openstaan voor nieuwe informatie (Treacy 2000).

De voorkeuren van de meeste patiënten gaan uit naar participatie in de besluitvorming. Dowsett vond dat 36% van de patiënten de voorkeur gaf aan een gelijke rol in de besluitvorming voor arts en patiënt, dat 25% van de patiënten zelf wilde beslissen, rekening houdend met advies van de arts en dat 29% wilde dat de arts een beslissing nam, rekening houdend met mening van patiënt (Dowsett 2000). Lee vond dat 67% van de patiënten een actieve rol wilde in de besluitvorming variërend van alléén beslissen tot gezamenlijk besluit (Lee 2002).

De schok 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 (Harris 1998). 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 (Stiggelbout 1997, Tamburini 2003).

Elke patiënt moet weten dat er altijd keuzemogelijkheden zijn en moet gestimuleerd worden om actief te participeren in de besluitvorming. Harris constateert dat patiënten die samen met

de medisch-specialist een rol willen in de besluitvorming niet altijd weten hoe ze deze rol kunnen realiseren (Harris 1998). 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 (Dowsett 2000). Tamburini heeft vastgesteld dat bij kankerpatiënten de subjectieve evaluatie van hun ziekte meer bepalend is voor het besluit dan de wetenschappelijke feiten (Tamburini 2003). 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 (Lee 2002).

De tevredenheid van patiënten met betrekking tot het bespreken van behandelopties houdt positief verband met aanpassing aan de ziekte. Communicatie die patiënten helpt zich te richten op positieve aspecten zoals behandelopties, waarbij hoop en controle teruggewonnen worden, kunnen een belangrijke rol spelen in de ondersteuning van patiënten om met hun ziekte om te gaan. Uit onderzoek van Fallowfield kwam naar voren dat patiënten die zelf een keuze krijgen met betrekking tot hun operatieve behandeling, beter met hun ziekte kunnen omgaan, dan patiënten bij wie de arts een besluit neemt. Dit effect was 3 jaar later nog steeds significant (Butow 1995, Fallowfield 2002).

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% (Maassen 2001).

Conclusies

Niveau 3	Driekwart van de patiënten wil participeren in de besluitvorming rondom de behandeling. De voorkeuren voor de mate van participatie verschillen. C Harris 1998, Dowsett 2000, Lee 2002 (review)
----------	--

Niveau 3	Patiënten die een keuze krijgen m.b.t. hun operatieve behandeling kunnen beter met hun ziekte omgaan dan patiënten bij wie de arts een besluit neemt. C Butow, 1995
----------	--

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling om bij iedere kankerpatiënt tijdig de mogelijkheden tot participatie in de besluitvorming aan te bieden en de voorkeur voor 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 patiënt hierin zoveel mogelijk te stimuleren en ondersteunen.

Het verdient aanbeveling om bij iedere kankerpatiënt tijdig de mogelijkheden tot participatie in de besluitvorming aan te bieden en de voorkeur voor 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 patiënt hierin zoveel mogelijk te stimuleren en ondersteunen.

Literatuur

Butow PN, Dunn SM, Tattersall MH. Communication with cancer patients: does it matter? *Palliat Care*, 1995; 11(4): 34-8.

Dowsett SM, Saul JL, Butow PN, Dunn SM, Boyer MJ, Findlow R, Dunsmore J. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology*, 2000; 9(2): 147-156.

Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt deceit hurts more: communication in palliative care. *Palliat Med*, 2002; 16(4): 297-303.

Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. *Cancer practice* 1998, 6 (1) 39-46.

Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. *Am Soc Hematol* 2002; 464-483.

Maassen H,. Kansen voor patiënten. *Medisch Contact* 2001; 56 (43) 1567-1569

Stiggelbout AM, Kiebert GM. A role for the sick role. Patient preferences regarding information and participation in clinical decision-making. *CMAJ* 1997, 157 (4) 383-389.

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, 3:12.

Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. *Semin Oncol Nurs* 2000; 16(1): 47-56.

concept

4. BEHANDELING

4.1 Chirurgie

4.1.1. Technische aspecten van de radicale nefrectomie

Wetenschappelijke onderbouwing

Robson beschreef de techniek van de radicale tumornefrectomie (Robson 1969). De radicale 'en bloc' nefrectomie volgens Robson omvat de volgende chirurgisch oncologische principes:

- vroeg onderbinden van de niervaten om spreiding van tumorcellen via tumorale emboli te voorkomen,
- excisie van nier en bijnier te samen met perirenaal vetweefsel en de fascia van Gerota, (adrenalectomie),
- uitgebreide lymfklierdissectie met meenemen van de para-aortale en paracavale klieren, vanaf het crus van het diafragma tot aan de bifurcatie van de aorta (lymfadenectomie).

Het vroeg onderbinden van de vaten voorafgaand aan de manipulatie van de nier, zou spreiding van tumorcellen voorkomen. Dit is nooit wetenschappelijk bewezen in gecontroleerde studies (Mickisch 1998). Vergelijkende studies tussen de transperitoneale en de extraperitoneale (translumbale) benadering voor T1 –T3 tumoren tonen geen verschil in overleving en minder complicaties na lumbotomie (Sugao 1991, Ditonno 1997, Kageyama 1994). In geval van een tumor kleiner dan 7 cm (T1) kan evengoed gekozen worden voor de lumbotomie.

Ruim 10 jaar geleden heeft de laparoscopische nierchirurgie zijn intrede gedaan en de laparoscopische radicale nefrectomie blijkt bij gelocaliseerde tumoren een waardevol alternatief te zijn voor de open chirurgie. Vooral door de verminderde morbiditeit wint de laparoscopische benadering steeds meer terrein (Abbou 1999, Dunn 2000).

Conclusies

Niveau 3	De radicale (transperitoneale) nefrectomie volgens Robson (inclusief lymfadenectomie en adrenalectomie) lijkt niet langer de gouden standaard voor kleinere tumoren (< 7cm). C Mickisch 1998
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat laparoscopische benadering bij gelocaliseerde tumoren de voorkeur verdient boven open radicale nefrectomie. C Abbou 1999, Dunn 2000

Overige overwegingen

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

uitgebreidheid van de tumor, de voorkeur en de ervaring van de uroloog bepalend zijn voor de keuze van de incisie.

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

Abbou CC, Ciccio A, Gasman D, et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. *J Urol* 1999; 161: 176-178.

Ditunno P, Saracino GA, Macchia M, et al. Prospective randomized trial comparing lumbotomic versus laparotomic access in the surgery of renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1997; 80 (Suppl. 2): 119.

Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol* 2000; 164: 1153-1159.

Kageyama Y, Fukui I, Goto S, et al. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined renal cell carcinoma: translumbar versus transabdominal approach. *Jap J Urol* 1994; 85: 599-603.

Mickisch GH. No-touch nephrectomy: still a necessity? *Eur Urol Updates Series* 1998; 7: 115-117.

Robson CJ. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297-301.

Sugao H, Matsuda M, Nakano E, et al. Comparison of lumbar flank approach and transperitoneal approach for radical nephrectomy. *Urol Int* 1991; 46: 43-45.

4.1.2. Adrenalectomie

Wetenschappelijke onderbouwing

Wegens het toenemend gebruik van echografie en CT-scan worden meer tumoren in een vroeg stadium ontdekt met uiteraard een aanmerkelijk verminderd risico op metastasering (ook in de bijnier). De incidentie van bijniermetastasen varieert van 2 tot 10% bij het (zogenaamd) niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom en kan oplopen tot 23% in geval van metastasen op afstand (Robey 1986, Winter 1990). De meeste retrospectieve studies die groepen patiënten vergelijken die wel en geen bijkomende adrenalectomie ondergingen, tonen geen verschil in overleving (Robey 1986, Leibovitch 1995, Kozak 1996, Sandock 1997). Patiënten die een adrenalectomie ondergingen wegens een bijniermetastase hebben doorgaans een zeer slechte prognose. Immers, de meeste patiënten met een bijniermetastase hebben meestal reeds een gemetastaseerde ziekte (Paul 2001). Een solitaire bijniermetastase is uiterst zeldzaam (<1%). Er wordt gesuggereerd dat vrijwel alleen bijniermetastasen optreden bij tumoren die in de bovenpool van de nier zijn gelocaliseerd. Een meta-analyse van 10 studies met in totaal 133 bijniermetastasen levert de volgende verdeling op: 43% (57/133) van de bijniermetastasen komen voor bij bovenpoolstumoren, 17,3% bij midden- en 24,8% bij onderpoolstumoren en 15% bij multifocale niercelcarcinomen of wanneer de gehele nier door tumor is ingenomen (14-24). In het onderzoek van Kuczyk komen 16 van de 27 bijniermetastasen (60%) voor bij bovenpoolstumoren.

Met de verfijnde beeldvormende diagnostiek wordt de kans vrij groot om pre-operatief een bijniermetastase te detecteren. De sensitiviteit van CT-scan (en MRI) voor het aantonen van

bijniermetastasen bedraagt tussen 88 en 100% (Gill 1994, Tshui 2000, De Sio 2003). De specificiteit varieert van 40 tot 99% (Leibovitch 1995, Tshui 2000).

In de retrospectieve studie van Tsui betreffende 511 patiënten hadden 19 patiënten (5,7%) een bijniermetastase (Tshui 2000). Van deze patiënten was de CT-scan in 26 gevallen abnormaal. Van de 482 patiënten zonder bijniermetastase waren slechts 2 pre-operatieve CT-scans verdacht. Gill onderzochten retrospectief bij 157 patiënten de correlatie tussen CT-scan en histologie van de bijnier (Gill 1994). Van de 119 patiënten met een normale CT-scan had geen enkele een metastase van de bijnier. Een abnormale CT-scan, in de overige 38 gevallen, bleek slechts 10 keer te berusten op een metastase (incidentie 6,4%). Een analyse door Wunderlich van 639 patiënten toonde in 9 gevallen een metastase (1,4%) (Wunderlich 1999). Bij 8 van die 9 gevallen was de CT-scan als abnormaal afgegeven. In het onderzoek van Kobayashi hebben 5 van de 165 patiënten een metastase (3%) (Kobayashi 2003). Bij 4 patiënten toonde de CT-scan afwijkingen van de bijnier. Van de patiënten zonder metastase hadden er tien een afwijkende CT-scan. De retrospectieve studie van Kuczyk vermeldt 27 metastasen (3,3%) bij 819 patiënten (Kuczyk 2002). In 19 gevallen was de CT-scan positief. In de studie van von Knobloch betreffende 589 patiënten, hadden er 19 (3,2%) een bijniermetastase (Von Knobloch 1999). Slechts bij 4 patiënten was de pre-operatieve CT-scan als verdacht afgegeven. Deze auteurs concluderen dat de pre-operatieve CT-scan onbetrouwbaar is en adviseren een simultane adrenalectomie bij elke patiënt die in aanmerking komt voor een radicale tumornefrectomie. Alle andere geciteerde auteurs adviseren alleen een adrenalectomie indien de CT-scan daar aanleiding toe geeft.

Conclusies

Niveau 3	Van alle bijniermetastasen is bijna de helft afkomstig van bovenpoolstumoren. C Kuczyk 2002, Paul 2001, Tsui 2000
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een additionele adrenalectomie geïndiceerd is indien de pre-operatieve CT-scan een afwijkende bijnier laat zien en indien intra-operatief de bijnier macroscopisch suspect voorkomt. C Kozak 1996, Kuczyk 2002, Gill 1994, Leibovitch 1995, Wunderlich 1999, Paul 2001
Niveau 3	Een adrenalectomie bij een hoge stadiëring zal geen invloed hebben op de prognose. C Leibovitch 1995, Kozak 1996, Sandock 1997, Paul 2001

Aanbeveling

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

Literatuur

De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, et al. Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2003; 71: 361-367.

Gill IS, McClennan BL, Kerbl K, et al. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography. *J Urol* 1994; 152: 1082-1085.

Ito A, Satoh M, Ohyama C, et al. Adrenal metastasis from renal cell carcinoma: significance of adrenalectomy. *Int J Urol* 2002; 9: 125-128.

Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, et al. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. *Urology* 2003; 62: 40-45.

Kozak W, Holtl W, Pummer K, et al. Adrenalectomy – still a must in radical renal surgery? *Br J Urol* 1996; 77: 27-31.

Kuczyk M, Münch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002; 89: 517-522.

Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, et al. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 46: 316-320.

Li GR, Soulie M, Escourrou G, et al. Micrometastatic adrenal invasion by renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy. *Br J Urol* 1996; 78: 826-828.

Paul R, Mordhorst J, Busch R, et al. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma: a new algorithm. *J Urol* 2001; 166: 59-62.

Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 1986; 135: 453-455.

Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma. Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology* 1997; 49: 28-31.

Tsui K-H, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000; 163: 437-441.

Von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur urol* 1999; 36: 303-308.

Winter P, Miersch WD, Vogel J, et al. On the necessity of adrenal extirpation combined with radical nephrectomy. *J Urol* 1990; 144: 842-844.

Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, et al. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999; 35: 272-276.

4.1.3. Lymfadenectomie

Wetenschappelijke onderbouwing

De incidentie van lymfkliermetastasen bij niercelcarcinoom bedraagt gemiddeld 20% (13-32%). In geval van een klinisch gelocaliseerd carcinoom is de incidentie relatief laag (2– 9%) (Blom 1999, Minervini 2001, Terrone 2003). Bij gemetastaseerde ziekte of tumorthrombus in de vena renalis kan de incidentie oplopen tot 45% (Pantuck 2003, Han 2003). In een studie van Studer blijken slechts 42% van de pre-operatief vergrote klieren op CT-scan, histologisch positieve klieren te zijn (Studer 1990). Blom rapporteren over 72 patiënten met intra-operatief vergrote klieren, waarvan er uiteindelijk slechts 13 (18%) bewezen lymfkliermetastasen hadden (Blom 1999).

De therapeutische waarde van de lymfklierdissectie tijdens de radicale nefrectomie is twijfelachtig. Het lokaal tumorrecidief (<3%) lijkt niet af te nemen indien een additionele lymfadenectomie wordt uitgevoerd (Pantuck 2003, Rassweiler 2003). Slechts enkele retrospectieve studies suggereren een mogelijk verbeterde overleving ten gevolge van een additionele klierdissectie (Peters 1980, Herrlinger 1991, Giberti 1997). In de retrospectieve analyse van Herrlinger betreffende 511 patiënten, ondergingen 320 patiënten systematisch een uitgebreide lymfklierdissectie en bij de overige 191 patiënten werden sporadisch enkele klieren verwijderd (Herrlinger 1991). De 5-jaars en de 10-jaarsoverleving bedroegen respectievelijk 66% en 56% (lymfadenectomie) en 58% en 41% (geen lymfadenectomie). In geval van positieve klieren (N1-3) is de overleving beter na uitgebreide lymfklierdissectie gedurende de eerste 3 jaar postoperatief, daarna is het verschil echter niet meer statistisch significant (Herrlinger 1991).

Er zijn een aantal niet-gerandomiseerde retrospectieve studies die geen overlevingswinst aantonen na radicale nefrectomie met lymfadenectomie (Minervini 2001, Siminovitch 1982, Schafhauser 1999, Ou 2001). De studie van Schafhauser omvat 1035 patiënten met niercelcarcinoom zonder metastasen (Schafhauser 1999). Er worden drie groepen vergeleken: nefrectomie met uitgebreide klierdissectie, nefrectomie met verwijderen van vergrote klieren, en alleen nefrectomie. De 10-jaarsoverleving bedroeg respectievelijk 57, 50 en 40%. Doch na correctie voor de leeftijd blijken deze verschillen niet langer statistisch significant. In de studie van Ou worden twee vergelijkbare groepen van patiënten (uitgebreide versus beperkte lymfadenectomie) die een in opzet curatieve radicale nefrectomie ondergingen, met elkaar vergeleken (Ou 2001). De totale overlevingsduur van beide groepen was niet-significant verschillend. Alle patiënten met positieve klieren ontwikkelden later metastasen op afstand en hun 5-jaarsoverleving bedroeg slechts 5,3%. Van de patiënten met negatieve klieren, ontwikkelde 30% later alsnog metastasen. De EORTC studie (protocol 30881) van Blom is de enige prospectief gerandomiseerde studie (fase III) over de eventuele meerwaarde van de uitgebreide lymfadenectomie bij 772 patiënten met N0 en M0 (Blom 1999). Van de 336 patiënten bij wie een complete klierdissectie werd uitgevoerd, hadden er slechts 11 positieve klieren (3,3%). Na een mediane follow up van 5 jaar is slechts 17% van de patiënten progressief of overleden en er zijn geen verschillen in progressie of overleving tussen de twee groepen. De 5-jaarsoverleving van de gehele populatie bedraagt 82%. De auteurs zijn van mening dat het nog te vroeg is om definitieve conclusies te trekken, voornamelijk mag er geen toegevoegde waarde worden toegekend aan de additionele lymfadenectomie.

Conclusies

Niveau 3	De preoperatieve CT-scan lijkt onvoldoende accuraat om kliermetastasen aan te tonen. Minder dan de helft van de vergrote klieren is histologisch positief. C Studer 1990
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van lymfkliermetastasen de prognose van niercelcarcinoom aanzienlijk verslechtert. C Pantuck 2003, Vasselli 2001
Niveau 2	Het verrichten van een uitgebreide lymfklierdissectie in combinatie met een radicale tumornefrectomie leidt niet tot een verbetering van de overleving. A2 Blom 1999 B Schafhauser 1999, Minervini 2001, Ou 2001

Overige overwegingen

Het blijft wachten op prospectief gerandomiseerde studies met lange follow up om een definitieve uitspraak te kunnen doen over de eventuele therapeutische waarde van de aanvullende lymfadenectomie. Overigens is de incidentie van positieve klieren uiterst laag (3,3%) bij niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Aanbeveling

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

Literatuur

- Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection; preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. *Eur Urol* 1999; 36: 579-575.
- Giberti C, Oneto F, Martorana G, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31: 40-48.
- Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2003; 61: 314-319.
- Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol* 1991; 146: 11224-1227.
- Minervini A, Lilas L, Morelli G, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Intl* 2001; 88: 169-172.
- Ou Y-C, Ho H-C, Cheng C-L, et al. The role of lymphadenectomy in the radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Chin Med J (Taipei)* 2001; 64: 215-222.
- Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003; 169: 2076-2083.
- Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980; 7: 705-709.
- Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, et al. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1000 operations. *J Urol* 2003; 169: 2072-2075.
- Schafhauser W, Ebert A, Brod J, et al. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res* 1999; 19: 1573-1578.
- Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982; 127: 1090-1091.
- Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990; 144: 243-245.
- Terrone C, Guercico S, De Luca S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 91: 37-40.
- Vasselli JR, Yang JC, Lineham WM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenectomy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 68-72.

4.1.4. Tumor thrombus en thrombectomie

Wetenschappelijke onderbouwing

Volgens de literatuur komt niercelcarcinoom met tumorale thrombus in de veneuze circulatie voor in 4 tot 10% van de gevallen. Over het algemeen wordt gesuggereerd dat de aanwezigheid van een tumorthrombus in de vena renalis of de vena cava inferior van weinig invloed zou zijn op de overleving, indien een radicale nefrectomie met complete thrombectomie mogelijk is (Bissada 2003). Indien geen metastasen aanwezig zijn, is totale chirurgische extirpatie inderdaad de enige kans voor deze patiënten (Giberti 1997, Biussada 2003, Zisman 2003, Swierzewski 1994). Indien wel metastasen aanwezig zijn, blijft de prognose slecht ondanks een eventuele radicale chirurgische verwijdering van de tumor thrombus. De 5-jaarsoverleving van patiënten met niercelcarcinoom en tumorthrombus in de vena cava inferior, zonder metastasen, bedraagt 47 tot 72%; mét metastasen 0 tot 20% (Zisman 2003, Swierzewski 1994, Skinner 1989, Novick 1990). Recent onderzoek toont aan dat niercelcarcinomen met een veneuze tumor thrombus biologisch agressiever zijn (meestal

grotere tumoren, met hogere stadiëring en gradering, en hogere incidentie van metastasen) (Zisman 2003). In een retrospectieve analyse van Zisman –de grootste serie uit de recente literatuur- worden 207 patiënten met veneuze tumor thrombus vergeleken met 607 patiënten zonder thrombus (Zisman 2003). Van de 100 patiënten met een thrombus in de vena cava inferior waren er 21 met supradiafragmatische uitbreiding, waarvan 14 tot in het rechter atrium. De incidentie van metastasen in de groep met tumor thrombus is meer dan twee maal zo hoog in vergelijking met de groep zonder thrombus (63% versus 25%). In geval er geen metastasen (NOM0) zijn is de 2- en 5-jaarsoverleving respectievelijk 83% en 72% voor patiënten met een tumor thrombus in de vena cava inferior, en respectievelijk 90% en 68% voor patiënten met een thrombus in de vena renalis. Deze laatste overlevingspercentages zijn vergelijkbaar met die van patiënten zonder tumorthrombus (respectievelijk 93% en 81%). Het feit dat tumoren met een thrombus in de vena renalis in principe eerder gediagnostiseerd worden dan niercelcarcinomen met een thrombus in de vena cava inferior, maakt hun prognose gunstiger. Patiënten met een tumorthrombus blijken vaker een lokaal recidief te vertonen binnen 6 maanden.

Het blijft onduidelijk of het craniale niveau van de thrombus in de vena cava inferior van prognostisch belang is. Recente studies tonen aan dat de craniale uitbreiding van de thrombus geen invloed zou hebben op de overleving, bij niet-gemetastaseerde niercelcarcinomen, indien een radicale en veilige chirurgische techniek wordt toegepast (vaak met cardiopulmonale bypass en diepe hypothermic circulatory arrest) (Glazer 1996, Staehler 2000). Lokale tumor uitbreiding zou wel van prognostisch belang zijn, eerder dan het niveau van de tumor thrombus in de vena cava inferior (Zisman 2003). De hoge peri-operatieve mortaliteit (tot 40%) bij supradiafragmatische tumorthrombi draagt eveneens bij tot een slechtere overleving (Staehler 2000).

Conclusies

Niveau 2	De prognose van patiënten met een tumorthrombus in de vena cava inferior blijkt relatief gunstig, indien er geen metastasen zijn en een volledige chirurgische verwijdering mogelijk is. B Skinner 1989, Novick 1990, Swierzewski 1994, Zisman 2003, Bissada 2003
----------	--

Niveau 2	Niercelcarcinomen met een tumorthrombus hebben doorgaans een hogere stadiëring en gradering. Ook komen metastasen minstens tweemaal zo vaak voor. Dit biologisch agressievere gedrag bepaalt de uiteindelijke prognose en niet zozeer het craniale niveau van de tumorthrombus B Zisman 2003, Giberti 1997, Ciancio 2002, Bissada 2003, Glazer 1996, Staehler 2000
----------	---

Overige overwegingen

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

Aanbeveling

Om patiënten met een supradiafragmatische tumorthrombus optimale kansen te geven, dient behandeling plaats te vinden in een gespecialiseerd centrum met cardiopulmonale chirurgisch-technische faciliteiten.

Literatuur

- Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003; 61: 89-92.
- Giberti C, Oneto F, Martorana G, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31: 40-48.
- Glazer AA, Novick AC. Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996; 155: 448-450.
- Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Ann Surg* 1990; 212: 472-476.
- Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989; 219: 387-392.
- Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol* 2000; 163: 1671-1675.
- Swierzewski DJ, Swierzewski MJ, Libertino JA. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension. *Am J Surg* 1994; 168: 205-9
- Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003; 169: 909-916.

4.1.5. Laparoscopische radicale nefrectomie

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Er zijn drie laparoscopische benaderingen: transperitoneaal, retroperitoneaal en 'hand-assisted'. Inmiddels is gebleken dat de laparoscopische benadering voor T1 en T2 (T3a) niercelcarcinomen oncologisch effectief en vergelijkbaar is met de open radicale nefrectomie (Dunn 2000, Cadeddu 1998, Gill 2000, Ono 2001, Chan 2001, Portis 2002, Janetschek 2002, Stifelman 2003). De studie van Cadeddu betreffende 157 patiënten toont een 5-jaars ziektevrije overleving van 91% (Cadeddu 1998). Alhoewel de grootte van de tumor als een relatieve beperking wordt (werd) beschouwd voor laparoscopie, verwijderen sommige onderzoekers tumoren tot een grootte van 12 cm en 15 cm (Bhayani 2003). Laparoscopie wordt ook toegepast bij uitgebreide en gemetastaseerde nierceltumoren (cytoreductieve nefrectomie) (Walther 1999). In de handen van ervaren endo-urologen is open conversie tijdens de laparoscopische interventie nauwelijks nog aan de orde (3 tot 7%) (Allan 2001, Vallancien 2002). Het verwijderen van het operatiepreparaat kan op intacte wijze via een kleine additionele incisie of door morcellatie. Deze laatste techniek zou een adequate histologische beoordeling niet in de weg staan (Urban 1993, Landman 2000). De vrees voor 'tumor spillage' tijdens laparoscopie lijkt eerder ongegrond. Locale recidieven en poortmetastasen komen voor in respectievelijk 2,2% en 0% van de 45 gevallen (Rassweiler 2003). In een andere studie komen noch locale recidieven noch poortmetastasen voor bij

145 nefrectomiën (Ono 2001). Slechts enkele casuïstische mededelingen over poortmetastasen zijn beschreven.

Conclusies

Niveau 2	De laparoscopische radicale nefrectomie heeft een lagere morbiditeit dan de open chirurgische nefrectomie B Gill 2000, Dunn 2000, Ono 2001, Chan 2001, Portis 2002, Stifelman 2003 C Cadeddu 1998
----------	---

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

Overige overwegingen

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

Aanbeveling

Laparoscopische nefrectomie wordt aanbevolen voor T1, T2 en mogelijk ook voor T3 tumoren. Deze minder invasieve behandeling dient bij voorkeur plaats te vinden in daartoe gespecialiseerde centra.

Literatuur

- Allan JDD, Tolley DA, Kaouk JH, et al. Laparoscopic radical nephrectomy. Eur Urol 2001; 40: 17-23.
- Bhayani SB, Clayman RV, Sundaram CP, et al. Surgical treatment of renal neoplasma: evolving toward a laparoscopic standard of care. Urology 2003; 62: 821-826.
- Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. Urology 1998; 52: 773-777.
- Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166: 2095-2100.
- Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. J Urol 2000; 164: 1153-1159.
- Gill IS, Schweizer D, Hobart MG, et al. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: the Cleveland clinic experience. J Urol 2000; 163: 1665-1670.
- Janetschek G, Al-Zachrani H, Vrabec G, et al. Laparoskopische Tumornephrektomie. Urologe (A) 2002; 41: 101-106.
- Landman J, Lento P, Hassen W, et al. Feasibility of pathological evaluation of morcellated kidneys after radical nephrectomy. J Urol 2000; 164: 2086-2089.
- Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, et al. The long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for small renal cell carcinoma. J Urol 2001; 165: 1867-1870.
- Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2002; 167: 1257-1262.

Stifelman MD, Handler T, Nieder AM, et al. Hand-assisted laparoscopy for large renal specimens: a multi-institutional study. *Urology* 2003; 61: 78-82.

Urban DA, Kerbl K, McDougall EM, et al. Organ entrapment and renal morcellation: permeability studies. *J Urol* 1993; 150: 1792-1794.

Vallancien G, Baumert CH, Doublet JD, et al. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1311 procedures at a single center. *J Urol* 2002; 168: 23-26.

Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, et al. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Urology* 1999; 53: 496-501.

4.1.6. Tumornefrectomie bij het gemetastaseerd niercelcarcinoom

Wetenschappelijke onderbouwing

Patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom hebben een slechte prognose, met een mediane overleving van 6 tot 10 maanden en een 2-jaarsoverleving van 10 tot 20% (Amato 1999). De overleving van deze patiënten lijkt de laatste jaren iets te zijn verbeterd. Deze verbeterde levensverwachting kan wellicht gedeeltelijk worden toegeschreven aan de introductie van immunotherapie en een beter begrip van de rol van tumornefrectomie (Flanagan 2001, Mickisch 2001). De verdere ontwikkeling van de immunotherapie en andere biologische respons modifiers en de rol van nefrectomie in combinatie hiermee, vormt een bron van discussie en debat.

Terwijl de voordelen van immunotherapie in verschillende studies naar voren kwamen bleef de rol van tumornefrectomie in combinatie met deze behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom controversieel. Verschillende vormen van immunotherapie, vooral interleukine-2 (IL-2) en interferon-alpha (IFN- α), geven een overall respons van 15-20% bij gemetastaseerd niercelcarcinoom, echter de invloed van tumornefrectomie op dit percentage werd pas recent middels prospectieve studies onderzocht.

Het verwijderen van de niercelcarcinoom kan gedaan worden vanwege palliatieve redenen bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Indicaties voor tumornefrectomie zijn: pijn ter plaatse van de tumor, niet controleerbare hematurie, erythrocytose, niet te controleren hypertensie of hypercalciemie die niet respondeert op medicamenteuze behandeling. De spontane regressie van metastasen na tumornefrectomie is zeldzaam. In een review van 474 patiënten met gemetastaseerde ziekte die alleen nefrectomie ondergingen werd dit slechts bij 4 van hen (0,8%) geobserveerd (Montie 1977). Een effect op overleving van tumornefrectomie in combinatie met immunotherapie werd gesuggereerd door enkele prognostische factor analyses (Motzer 1999). De rationale van het verwijderen van de primaire tumor, gevolgd door immunotherapie, ligt in het verbeteren van de performance status. Dit wordt bewerkstelligd door het verwijderen van een bron van groeifactoren en immunosuppressieve cytokines en andere moleculen die van invloed zijn op paraneoplastische symptomen, zoals cachexie, reduceren van de tumorload om het effect van de immunotherapie te vergroten en het voorkomen van complicaties tijdens de immunotherapie. Nadelen kunnen de peri-operatieve morbiditeit en mortaliteit zijn, als mede het uitstellen van de start van de systemische behandeling.

Er zijn twee prospectief gerandomiseerde studies verricht die de rol van tumornefrectomie bij de met immunotherapie behandelde patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom hebben onderzocht (Flanagan 2001, Mickisch 2001). Zowel de SWOG 8949 als de EORTC-GU 30947 hadden hetzelfde studiedesign en dezelfde vraagstelling, maar werden onafhankelijk van elkaar uitgevoerd. De Amerikaanse studie SWOG randomiseerde 246 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een resectabele niercelcarcinoom in 2 armen bestaande uit radicale tumornefrectomie gevolgd door IFN- α (arm 1) versus IFN- α

alleen (arm 2). Ondanks het feit dat er vergelijkbare responspercentages werden gevonden was de overall overleving 3 maanden langer bij patiënten die een gecombineerde behandeling ondergingen (gemiddelde overleving 11 versus 8 maanden). Deze verbetering werd consistent gezien over alle stratificerende factoren, inclusief meetbare ziekte, performance status en plaats van metastasen. De Europese studie (EORTC-GU) gaf ook een verbetering te zien in het tijdstip tot progressie en overleving die significant in het voordeel was van de combinatie. De verbetering in overleving was zelfs van 7 maanden mediane overleving tot 17 maanden in de combinatie arm. De waarneming is gedaan in combinatie met interferon-alfa. Het is onbekend of dit ook geldt voor andere vormen van immunotherapie. Deze bevindingen zijn verkregen door IFN-a als gevolg van immunotherapie.

Het optimale tijdstip van de nefrectomie is nog in onderzoek. Er zijn onderzoekers die adviseren patiënten eerst te behandelen met immunotherapie en de nefrectomie alleen uit te voeren indien er sprake is van een respons. Langdurige responses zijn in enkele patiënten beschreven die met behulp van een tumornefrectomie, na respons op immunotherapie, tumorvrij werden.

Conclusie

Niveau 2	Bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een goede performance status leidt een tumornefrectomie in combinatie met IFN-a tot een verbetering van de overleving.	
	A2	Flanigan 2001
	B	Mickisch 2001

Overige overwegingen

Ondanks het feit dat aangetoond is dat tumornefrectomie voor immunotherapie met IFN-a de overleving verbeterd is kan nog onderzocht worden of een ander tijdstip van operatie in het behandelingschema van nut is.

Aanbeveling

Bij gemetastaseerde niercelcarcinomen die behandeld worden met immunotherapie wordt een tumornefrectomie aanbevolen indien de performance status van de patiënt dit toelaat.

Literatuur

Amato R. Modest effect of interferon alfa on metastatic renal-cell carcinoma. Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):6-7.

Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1655-9

Flanigan 2004, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004 Mar; 171 (3):1071-6

mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):966-70

Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, Banowsky LH, Hewitt CB, Montague DK. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1977 Mar;117(3):272-5.

Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2530-40
SWOG 8949 als de EORTC-GU 30947 (J of urology combined analysis)

4.1.7. Embolisatie van de nier

Wetenschappelijke onderbouwing

Er worden twee indicaties beschreven voor transarteriële embolisatie van niercarcinomen: de pre-operatieve embolisatie en de palliatieve embolisatie om lokale symptomen zoals pijn en massieve haematurie onder controle te krijgen. Het nut van de pre-operatieve embolisatie, waarbij een reductie wordt beoogd van de vascularisatie en het volume van de nier, is nog steeds controversieel (Munro 2003). En of de daaropvolgende nefrectomie technisch makkelijker verloopt (door duidelijkere dissectievlakken als gevolg van weefseloedeem) staat ook nog niet vast. Volgens sommige auteurs zou in geval van grote tumoren met hypervascularisatie, een complete ethanol embolisatie binnen 24 uren voorafgaand aan de nefrectomie, resulteren in een verminderde transfusiebehoefte (Bakal 1993). Alhoewel er volgens de meeste auteurs geen rol is weggelegd voor de pre-operatieve embolisatie (Munro 2003, Lanigan 1992), beweren anderen dat de embolisatie een overlevingswinst oplevert (Zielinski 2000). Grote prospectief gerandomiseerde studies zijn nodig om definitief de effectiviteit van de pre-operatieve embolisatie te evalueren.

Over de zin van de palliatieve embolisatie laat de literatuur wat optimistischer geluiden horen, vooral wat betreft de controle van massieve haematurie (Munro 2003, Hom 1999). Of de embolisatie enig effect heeft op de progressie van de tumor is echter niet bekend. In een recente studie bij gemetastaseerde nierceltumoren, waarbij patiënten met en zonder embolisatie worden vergeleken, blijkt er een significante verbetering van de overleving bij de groep met embolisatie (Onishi 1988). Grootschalige prospectief gerandomiseerde studies ontbreken echter om hierover een definitief oordeel te vellen.

In zeldzame gevallen waarbij de patiënt chirurgie weigert of waarbij een nefrectomie een onaanvaardbaar risico inhoudt, kan embolisatie van de nier als therapeutisch alternatief worden overwogen.

Embolisatie van de nier gaat gepaard met minimale morbiditeit en ernstige complicaties komen vrijwel niet voor. Het post-infarct of post-embolisatie syndroom bestaande uit koorts, lokale pijn en malaise, wordt gezien in 43% van de gevallen en deze symptomen verdwijnen doorgaans spontaan na ongeveer 36 – 48 uren.

Conclusies

Niveau 3	Het dient sterk te worden betwijfeld of de pre-operatieve embolisatie van de nier enige waarde heeft. C Lanigan 1992, Munro 2003
Niveau 3	De palliatieve embolisatie kan een indicatie zijn bij massieve haematurie en uitgesproken lokale pijn bij inoperabele of gemetastaseerde niercelfcarcinomen en bij patiënten in slechte toestand. C Munro 2003, Hom 1999

Overige overwegingen

Pre-operatieve embolisatie van botmetastasen, voorafgaand aan orthopaedische chirurgie, is een effectieve en erkende behandeling.

Aanbeveling

Palliatieve embolisatie kan overwogen worden in geval van massieve haematurie en uitgesproken locale pijn bij inoperabele of gemetastaseerde niercelcarcinomen en bij patiënten in slechte toestand.

Literatuur

- Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, et al. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Intervent Rad* 1993; 4: 727-731.
- Hom D, Eiley D, Lumerman JH, et al. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. *J Urol* 1999; 161: 24-27.
- Lanigan D, Jurriaans E, Hammonds JC, et al. The current status of embolization in renal cell carcinoma – a survey of local and national practice. *Clin Radiol* 1992; 46: 176-178.
- Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, et al. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 92: 240-244.
- Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y, et al. Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. *BJU Int* 2001; 87: 312-315.
- Hemingway AP, Allison DJ. Complications of embolization: analysis of 410 procedures. *Radiology* 1988; 166: 669-672.
- Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 6-12.

4.1.8. De indicatie voor nefronsparende behandeling bij niercelcarcinoom

Wetenschappelijke onderbouwing

Een nefronsparende behandeling is de standaardbehandeling bij niercelcarcinomen in een (functionele) mononier. Bij een centrale ligging van de tumor wordt er soms gebruik gemaakt van speciale technieken zoals in situ koelen en perfusie van de nier of nefrectomie, benchchirurgie en autotransplantatie. De kans op een lokaal recidief na een imperatief nefronsparende behandeling is 4-6% (Zigeuner 2003, Fergany 2000).

Er is geen overeenstemming over de minimale marge gezond weefsel die moet worden meegenomen met de tumor bij een nefronsparende behandeling. Deze marge mag dun zijn, echter een positief snijvlak moet vermeden worden (Sutherland 2001). Gebruik van intra-operatieve echografie kan het kiezen van een veilig klievingsvlak vergemakkelijken. Eucleatie van tumoren wordt afgeraden in verband met de kans op een positief snijvlak.

In de afgelopen jaren is een geleidelijke verschuiving opgetreden van het uitvoeren van een radicale nefrectomie, ook bij kleine tumoren, bij aanwezigheid van een normale contralaterale nier naar het toepassen van electieve nefronsparende behandeling. Een argument voor radicale nefrectomie is het in 11% van de gevallen voorkomen van (microscopische) multifocale tumoren, met name bij grotere tumoren (Nissenkoorn 1995). In de meeste series wordt de arbitraire grens van <4 cm aangehouden voor het al dan niet electief nefronsparend behandelen. In sommige series wordt <7 cm aangehouden. Ook de positie van de tumor in de nier is een belangrijke factor die invloed heeft op de mogelijkheid om nefronsparend te behandelen. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de effectiviteit van radicale nefrectomie met die van een partiële nefrectomie vergelijken. EORTC 30904 werd met dit doel opgezet maar moest voortijdig worden gesloten in verband met achterblijvende recrutering. Een niet gerandomiseerde vergelijking tussen partiële en radicale nefrectomie toonde geen verschil in overleving (Lau 2000).

Een lokaal recidief na een electieve partiële nefrectomie wordt gerapporteerd in 2-4% van de patiënten (Butler 1995, Delakas 2002, Sutherland, 2001), hoger dan na radicale nefrectomie. Voorstanders van de nefronsparende behandeling wijzen erop dat in de meeste gevallen lokale recidieven tijdig kunnen worden herkend en behandeld. De follow-up na een partiële nefrectomie dient er daarom op toegesneden te zijn om lokale recidieven te detecteren.

Conclusies

Niveau 3	De kans op een lokaal recidief na een medisch dwingende nefronsparende behandeling is 4-6%. C Zigeuner 2003, Fergany 2000
----------	--

Niveau 3	De kans op een lokaal recidief na een electieve nefronsparende behandeling is 2-4%. C Butler 1995, Delakas 2002, Sutherland 2001
----------	---

Niveau 3	Overlevingsresultaten na nefronsparende behandeling en radicale nefrectomie bij tumoren <4 cm lijken vergelijkbaar. C Lau 2000, Leibovich 2004
----------	---

Overige overwegingen

Het resultaat van een nefronsparende behandeling is mede afhankelijk van de expertise en ervaring van de operateur. Aanbevolen wordt om deze behandeling uit te laten voeren door een uroloog die dit meerdere keren per jaar doet. Indien het om een functionele mononier gaat dient het centrum tevens over een afdeling te beschikken waar nierfunctieervangende therapie kan worden uitgevoerd.

Aanbevelingen

In een (functionele) mononier met een niercelcarcinoom is een nefronsparende behandeling aangewezen indien het technisch kan, ongeacht de grootte van de tumor.

Bij een normale contralaterale nier moet een nefronsparende behandeling overwogen worden bij tumoren < 4 cm.

Na nefronsparende behandeling moet de controle er ook op gericht zijn om een eventueel lokaal recidief te detecteren.

Literatuur

Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995 Jan;45(1):34-40; discussion 40-1
Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: A European three-center experience. *Urology* 2002; 60: 998-1002
Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):442-5.
Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc*. 2000 Dec;75(12):1236-42.

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

Nissenkoorn I, Bernheim J, Multicentricity in renal cell carcinoma. J Urol. 1995 Mar;153(3 Pt 1):620-2.

Sutherland Se, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? J Urol. 2002 Jan;167(1):61-
Zigeuner R, Quehenberger F, Pummer I, Petritsch P, Hubner G. Long-term results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in 114 patients: risk factors for progressive disease. BJU Int. 2003 Oct;92(6):567-71.

4.1.9. Technische aspecten van een nefronsparende behandeling

4.1.9.1. Open partiële nefrectomie.

De radicale nefrectomie beschreven door Robson in 1969 als behandeling van een niercelcarcinoom lijkt niet langer de gouden standaard voor kleinere nierceltumoren (<7 cm). (zie ook hoofdstuk 4.1.1.). Het aantal publicaties neemt enorm toe waarin de resultaten worden beschreven van de nefronsparende behandeling of partiële nefrectomie van het niercelcarcinoom bij een gezonde contralaterale nier, nadat dit voor het eerst beschreven is door Vermooten (Vermooten 1950). Indien er sprake is van een tumor kleiner dan 4 cm in een solitaire nier, bilateraal niercelcarcinoom, een erfelijke belasting voor het ontwikkelen van niercelcarcinoom of een bedreigde nierfunctie door een benigne nierziekte, wordt de nefronsparende behandeling als methode van keuze beschouwd. (Black 2000, Delakas 2002, D'Armiento 1997, Lee 2000)

De afmeting van marge gezond weefsel die wordt meegenomen rondom de tumor bij een partiële nefrectomie is nooit goed onderzocht. In een niet gerandomiseerde studie door Sutherland werd beschreven of de minimale marge invloed heeft op recidief tumor groei. In geen van de patiënten met een pT1-2N0M0 nierceltumor met een marge gezond weefsel van minder dan 5 mm. werd een recidief geconstateerd na een gemiddelde follow-up van 49 maanden (Sutherland 2002). In een studie van Piper kwam naar voren dat een 1 millimeter marge van gezond weefsel rond de tumor voldoende was om een recidief te voorkomen (Piper 2001).

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

Het uitvoeren van electieve partiële nefrectomie bij patiënten met een unifocale tumor van 4 cm. of minder en een normale contralaterale nier, leidt tot een risico op tumorrecidief van 0-4 % en een kanker specifieke overleving van 90-100% (Uzzo 2001).

Conclusies

Niveau 3	De chirurgische marge gezond weefsel rondom de tumor lijkt weinig invloed te hebben op de recidiefkans bij niercelcarcinoom. C Sutherland 2000; Piper 2001 D Van Poppel 2004
----------	--

Niveau 3	<p>Bij tumoren met een doorsnede van maximaal 4 cm is de recidiefkans en ziektevrije overleving vergelijkbaar voor radicale nefrectomie en partiële nefrectomie.</p> <p>C Black 2000; Lee 2000; D'armiento 1997, Delakas 2002</p>
----------	---

Aanbeveling

Bij een niercelcarcinoom met een doorsnede van maximaal 4 cm verdient tumorresectie via een partiële nefrectomie de voorkeur boven een radicale nefrectomie. De marge gezond weefsel moet bestaan uit een laagje macroscopisch normaal ogend parenchym.

Literatuur:

- Black P, Filipas D, Fichtner J, Hohenfellner R, Thuroff JW. Nephron sparing surgery for central renal tumors: experience with 33 cases. *J Urol* 2000; 163: 737-743.
- D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdonà S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *BJU* 1997; 79:15-19.
- Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: A European three-center experience. *Urology* 2002; 60: 998-1002.
- Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol* 2000; 163: 730-736.
- Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H: Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1066-70.
- Piper NY, Bishoff JT, Magee C, Haffron JM, Flanigan RC, Mintiens A, Van Poppel HP, Thompson IM, Harmon WJ. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001; 58: 849-852.
- Sutherland SS, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol* 2002; 167: 61-64.
- Van Poppel H. the optimal margins in nephron-sparing surgery. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 227-228.
- Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J Urol.* 1950 Aug;64(2):200-8.
- Uzzo RG, Nocik AC, Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):6-18. Review.

4.1.9.2. Laparoscopische partiële nefrectomie

Wetenschappelijke onderbouwing

De vaardigheden die zijn opgedaan met de laparoscopische radicale nefrectomie en de open partiële nefrectomie hebben ook geleid tot het introduceren van de laparoscopische partiële nefrectomie (Matin 2002, Janetschek 2004). Deze techniek wordt zowel retroperitoneaal als transperitoneaal toegepast. De open techniek wordt compleet met afklemmen van de arteria en vena renalis en afkoeling van de nier ook laparoscopisch toegepast. Het belangrijkste technische probleem is de controle van bloedingen uit het nierparenchym. Door het toepassen van technieken die ook in de open chirurgische procedures worden gebruikt, zoals de Argon beam coagulatie, UltraCision, fibrine lijm en hechtingen over rolletjes Surgicell is het mogelijk goede en betrouwbare hemostase te bereiken. Het is mogelijk

binnen 2,5 tot 3,5 uur de ingreep uit te voeren met een bloedverlies van gemiddeld 250-300 cc. De techniek is tot nu toe beschreven bij patiënten met een tumor grootte van maximaal 5 cm. Wel is het aantal peri- en postoperatieve complicaties groter bij de laparoscopische dan bij de open techniek (Kim 2003, Jeschke 2001, Kaouk 2003).

Conclusie

Niveau 3	De partiële nefrectomie kan technisch volledig laparoscopisch worden uitgevoerd. C Marin 2002, Janetschek 2004, Kim 2003, Jeschke 2001
----------	---

Overige overwegingen

Tot op heden zijn geen gerandomiseerde studies verschenen die de laparoscopische en open partiële nefrectomie vergelijken. Ook zijn er geen follow-up gegevens bekend van de oncologische resultaten van de laparoscopische partiële nefrectomie. Geadviseerd wordt deze techniek alleen toe te passen door urologen met uitgebreide laparoscopische ervaring.

Aanbeveling

Een partiële nefrectomie dient via een open procedure uitgevoerd te worden. Een laparoscopische partiële nefrectomie dient alleen in centra te worden uitgevoerd met uitgebreide ervaring in laparoscopische urologische chirurgie.

Literatuur

Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. J Urol. 2004; 171: 68-71.

Jeschke K, Peschel R, Wakonig J, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. Urology. 2001; 58:688-692.

Kaouk JH, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy: a new horizon. Curr Opin Urol 2003; 13: 215-219

Kim FJ, Rha KH, Hernandez F, Jarrett TW, Pinto PA, Kavoussi LR. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy: assessment of complications. J Urol 2003;170:408-411.

Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm. or less renal tumor with a normal contralateral kidney. J Urol. 2002; 168:1356-1360.

4.1.9.3. Cryo-ablatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Het gebruik van vriestechnieken, cryoablatie, voor therapeutische doeleinden kent een lange historie die terug gaat tot het midden van de 19^{de} eeuw. De toepassing van vriestechnieken bij patiënten met een niercelcarcinoom is voor het eerst beschreven in 1995 (Uchida 1995). In essentie gaat het bij deze vorm van cryoablatie om het inbrengen van een probe in de tumor van de nier, waarna een vriesproces wordt gestart met een kerntemperatuur van -175 tot -190 °C aan de tip van de probe. Het inbrengen van de probe kan via een open, een laparoscopische of percutane techniek (Desai 2002, Johnson 2001). De meeste ervaring bestaat met het gebruik van vloeibaar stikstof en vloeibaar argon. Afhankelijk van de diameter van de probe, kan een cryolaesie van 1-5 cm in doorsnede worden gecreëerd, zodat geadviseerd wordt deze techniek alleen toe te passen bij niercelcarcinomen met een doorsnede van maximaal 4 cm (Desai 2002). De bevriezing leidt tot cellulaire beschadiging en vasculaire beschadiging met trombose en ischemische necrose. Onduidelijk is of het

cyclisch toepassen van vries en dooimethoden invloed heeft op het resultaat van de behandeling (Desai 2002).

De techniek is slechts op beperkte schaal in patiënten toegepast en er bestaan tot op heden geen gerandomiseerde studies. De ervaring is beperkt bij patiënten met een niercelcarcinoom kleiner dan 4 cm die perifeer gelegen is. Het effect op het calicieel systeem van de nier is nog onvoldoende bestudeerd. De MRI met gadolinium lijkt de beste methode om de patiënt te vervolgen na de behandeling (Gill 2000).

Conclusie

Niveau 3	Cryo-ablatie van niercelcarcinomen is een experimentele techniek.
	C Gill 2000
	D Johnson 2001, Nakada 2001; Desai 2002, Gill 2002

Aanbeveling

Buiten studieverband is op dit moment geen plaats voor cryoablatie van niercelcarcinomen.

Literatuur

Desai MM, Gill IS. Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. *Curr Opin Urol* 2002; 12:387-393.

Gill IS, Novick AC, Meraney AM, Chen RN, Hobart MG, Sung GT, Hale J, Schweizer DK, Remer EM. Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology* 2000; 56:748-753.

Johnson DB, Nakada SY. Cryosurgery and needle ablation of renal lesions. *J Endourol* 2001;15:361-368

Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol* 1995; 75:132-137

4.1.9.4. Radiofrequency ablatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Radiofrequency ablatie (RFA) van niercelcarcinomen wordt op beperkte schaal in onderzoeksverband bij patiënten toegepast sinds 1997 (Zlotta 1997). Er wordt onderscheid gemaakt tussen de zogenaamde droge en natte RFA. Bij de natte RFA wordt van tevoren ionische vloeistof in het weefsel gebracht. Tijdens RFA wordt een naald met een actieve elektrode in de tumor gebracht die wordt aangesloten op een generator die een wisselstroom creëert. De elektrische energie in het weefsel leidt tot irreversibele cellulaire schade door stijging van de temperatuur. Indien de temperatuur stijgt tot boven de 50°C wordt ook cytotoxische schade aan tumorcellen toegebracht (Lui 2003, Johnson 2003).

Indien RFA wordt gebruikt bij een percutane procedure, wordt onder CT geleide de naald in de tumor gebracht. Afhankelijk van de grootte van de tumor worden 1 of meerdere puncties per behandeling toegepast. De percutane procedure kan met sedatie en lokale anesthesie worden uitgevoerd en lijkt daarmee veelbelovend voor patiënten met een hoog operatie risico. (Su 2003). De resultaten van deze behandeling lijken gunstig, maar gerandomiseerd of vergelijkend onderzoek is nog niet uitgevoerd (Johnson 2003).

Conclusie

Niveau 3	Radiofrequency ablatie van niercelcarcinomen is een experimentele techniek.
	C Su 2003
	D Zlotta 1997, Johnson 2003

Aanbeveling

Buiten studieverband is op dit moment geen plaats voor radiofrequency ablatie van niercelcarcinomen.

Literatuur

Johnson DB, Cadeddu JA. Radiofrequency interstitial tumor ablation: dry electrode. J Endourol 2003; 17: 557-562

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

Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, Schulman CC. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. J Endourol. 1997; 11:251-258.

Lui K.W., Gervais DA, Arellano RA, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. Clin. Radiol. 2003; 58: 905-913,

4.2 Chemotherapie/Immunotherapie/Radiotherapie

4.2.1. Adjuvante therapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Adjuvante systemische therapie wordt toegepast als aanvulling op de primaire loco-regionale behandeling, met het oogmerk eventueel aanwezige, maar nog niet vast te stellen, metastasen op afstand (occulte metastasen) te elimineren. De mate van overlevingswinst ten gevolge van adjuvante therapie is uiteraard afhankelijk van de kans op occulte metastasering. Therapieresultaten worden uitgedrukt in de jaarlijkse relatieve reductie van de mortaliteit en in de uiteindelijke absolute 10-jaarsoverlevingswinst.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van metastasen op afstand en een slechte overleving zijn: TNM status, performance status (>2), en mogelijk ook microscopische angioinvasie (Van Poppel 1997). Ingroei van de tumor in de vena cava lijkt geen risicofactor te zijn, indien er complete tumorresectie kan worden verricht (Hatcher 1991). Publicaties van Skinner, Golimbu en respectievelijk McNichols lieten de volgende overlevingsgetallen zien: voor een pT2 tumor een 5-jaarsoverleving van 65, 88 respectievelijk 67% en een 10-jaarsoverleving van 56, 67 en respectievelijk 56% (McNichols 1981, Skinner 1971, Golimbu 1986). Voor een pT3a tumor was dat 47, 66 en 51% 5-jaarsoverleving en 20, 35, en 28% 10-jaarsoverleving. Zisman deelde de patiënten in in drie groepen op grond van T-status, graad van de tumor en performance status, en kon daarmee drie zeer verschillende overlevingscurven maken (Zisman 2002).

Moleculaire markers die thans worden genoemd als risicofactoren op grond van database analyses zijn o.a. DNA ploidy, U-PA, U-PA-R, en PAI-1; Cadherine-6, epitheliale membraan antigen (EMA oftewel MUC1), CA125, de receptor voor platelet-derived growth factor (PDGF-R) en voor insuline growth factor (IGF-R), VEGF, TGF-B en micro-array patronen.

Patiënten met een pT1 en N0 tumor hebben een kleinere kans op het bestaan van afstandsmetastasen dan patiënten met een N+ niercelcarcinoom. Door de kleinere kans op het bestaan van afstandsmetastasen bij N0 patiënten, zal de absolute winst na effectieve adjuvante behandeling in overleving kleiner zijn. Daardoor zal behandeling van de gehele groep N0-patiënten leiden tot ongewenste overbehandeling van een aantal patiënten. Behandeling heeft zin, indien de 10-jaarsoverleving zodanig laag is dat er een absolute 10-jaarsoverlevingswinst (van minstens een aantal procenten) te verwachten is.

4.2.1.1. Adjuvante radiotherapie

4.2.1.1.1 Peri-operatieve en post operatieve bestraling

Juusela en van der Werf Messing tonen in twee gerandomiseerde studies dat een pré-operatieve bestraling niet resulteerde in een verbetering van de prognose (Juusela 1977, Van der Werf-Messing 1973).

Drie gerandomiseerde trials van adjuvante radiotherapie na nefrectomie concludeerden dat er geen voordeel in termen van lokaal recidief of overleving was voor patiënten die werden behandeld met adjuvante radiotherapie. Kjaer beschrijft in 1987 een onderzoek van postoperatieve radiotherapie (dosis 50 Gy) bij Stage II en III patiënten (n = 72) (DiBiase 1997, Kjaer 1987). Ze rapporteren een hoge morbiditeit en radiotherapie gerelateerde doden (19%). Er werd geen statistisch verschil in overleving (mediane overleving 26 maanden) gevonden. De studie is voortijdig gesloten. Gez bevestigt deze observatie, in een feasibility study (dosis 46 Gy). In deze studie is één patiënt overleden aan leverschade door bestraling (Gez 2002). Recidief percentage bedroeg na bestraling 37%. De 10-jaars ziektevrije overleving was 40% en overall survival 42%.

4.2.1.2 Adjuvante systemische therapie met o.a. Interferon-alpha en Interleukine-2

Wetenschappelijke onderbouwing

Drie gerandomiseerde studies naar de waarde van adjuvante Interferon-alpha (IFN-a) versus observatie werden gerapporteerd, maar slechts twee daarvan zijn inmiddels verschenen als peer reviewed paper (Pizzocaro 2001, Messing 2003).

In de studie van Pizzocaro werden 247 stadium II en III patiënten (T3a en T3b met N0, M0 of T2/3 met N1-3, M0) na radicale nefrectomie gerandomiseerd tussen adjuvante IFN-a versus observatie. Er werd geen significant verschil aangetoond in totale en ziektevrije 5-jaarsoverleving tussen beide groepen. Messing onderzocht de waarde van adjuvante IFN-a of observatie. In deze studie werden 140 patiënten gerandomiseerd voor adjuvante IFN-a en 143 voor observatie. Het betrof patiënten met een pT3-T4a en/of N+ niercelcarcinoom, die tevoren een nefrectomie plus lymfadenectomie ondergingen. Na een mediane follow up van 5,3 jaar was er een overlevingsvoordeel voor de groep die IFN-a kreeg, maar na 8,8 jaar werd dit verschil niet langer vastgesteld. Na 10 jaar was >50% van de patiënten uit beide armen overleden. De studie van de Delta P-groep waarin werd gerandomiseerd tussen adjuvante Interferon (n=119) en observatie (n=123) is nog niet gerapporteerd als peer-reviewed artikel.

Clark heeft in een kleine studie 33 patiënten met locally advanced tumor (T3b-c, 4, N1-3, en/of resectabele M+) gerandomiseerd voor hoge dosis bolus IL-2 versus 36 voor observatie. Er werd geen overlevingsvoordeel aangetoond (Clark 2003).

In een gerandomiseerde multicenter studie werden 160 patiënten gerandomiseerd tussen IL-2 en een placebo-infusie of Interleukine-2 (IL-2) plus tumor infiltrating lymphocytes (TILs) die werden geïsoleerd uit de primaire tumor (Figlin 1999). Iets minder dan de helft van de patiënten die werden gerandomiseerd voor IL-2 plus TILs kregen daadwerkelijk hun TILs dit vanwege logistieke problemen. Er werd geen verschil gevonden tussen de twee groepen patiënten en de studie werd derhalve beëindigd.

In een gerandomiseerde studie bij 120 patiënten die wekelijks Bacillus Calmette Guérin (BCG) intradermaal of observatie ondergingen werd evenmin een verschil in ziektevrije of totale overleving vastgesteld (Galligioni 1996).

Jocham (Jocham 2004) rapporteerde de eerste resultaten van een grote gerandomiseerde studie bij pT2-3b, N0-3, M0 patiënten, waarbij 276 patiënten in de adjuvante setting na nefrectomie werden gerandomiseerd voor het krijgen van een tumorcelvaccin en 277 patiënten voor observatie. Het merendeel van de patiënten (95%) had geen positieve lymfeklieren (N0). Van de 276 vaccinpatiënten kregen slechts 177 door praktische

problemen daadwerkelijk het vaccin. De 5-jaarsoverleving was 77.4% versus 67.8% (P=0.02). De mediane tijd tot progressie was nog niet bereikt en er werden nog geen totale overlevingsgegevens gerapporteerd.

De EORTC/MRC onderzoekt momenteel in een gerandomiseerd onderzoek de waarde van adjuvante therapie met IFN- α , IL-2 en 5-fluorouracil. Atzpodien rapporteerde de resultaten van een adjuvante behandeling met subcutane IFN- α , subcutane IL-2 en 5-fluorouracil (n=135) versus observatie (n=68) hoog-risico patiënten na nefrectomie en vond geen voordeel in relapse-vrije overleving en zelfs een kortere totale overleving in de groep die werd behandeld met tripletherapie (Atzpodien 2005).

Conclusies

Niveau 2	Adjuvante (pre- en postoperatieve) radiotherapie verbetert de overleving na nefrectomie niet. A2 Pizzocaro 2001 B Clark 2003
-----------------	--

Niveau 2	Adjuvante therapie met cytokines (IFN- α , IL-2) verbetert de overleving na nefrectomie niet. B Figlin 1999, Galligioni 1996, Atzpodien 2005
-----------------	--

Overige overweging

Uit gerandomiseerde studies is tot nu toe niet gebleken dat adjuvante behandeling een duidelijke bijdrage levert aan de genezingskans van patiënten met een resectabel niercelcarcinoom. De meeste studies waren echter te klein om een relevant verschil te kunnen detecteren. Autoloog vaccin in adjuvante setting lijkt een gunstig effect op de ziektevrije overleving te hebben. Het betreft echter slechts één studie en omdat het effect op het eindpunt totale overleving nog niet bekend is, wordt geen aanbeveling voor autoloog vaccin na nefrectomie gedaan.

Het therapeutische arsenaal is wellicht niet krachtig genoeg om in adjuvante setting een duidelijke overlevingswinst te bereiken. Op dit moment dient dan ook observatie (follow up) na nefrectomie van een hoog risico niercelcarcinoom te worden beschouwd als de standaard.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er buiten studieverband op dit moment geen plaats is voor adjuvante therapie bij hoog-risicopatiënten na nefrectomie.

Literatuur

Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon- α 2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 2005; 92:843-6

Clark, J. I., Atkins, M. B., Urba, W. J., Creech, S., Figlin, R. A., Dutcher, J. P., Flaherty, L., Sosman, J. A., Logan, T. F., White, R., Weiss, G. R., Redman, B. G., Tretter, C. P., McDermott, D., Smith, J. W., Gordon, M. S., and Margolin, K. A. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J.Clin.Oncol. 2003, 21: 3133-3140

DiBiase, S. J., Valicenti, R. K., Schultz, D., Xie, Y., Gomella, L. G., and Corn, B. W. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J.Urol.* 1997, 158: 746-749

Figlin, R. A., Thompson, J. A., Bukowski, R. M., Vogelzang, N. J., Novick, A. C., Lange, P., Steinberg, G. D., and Belldegrun, A. S. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 1999, 17: 2521-2529

Galligioni, E., Quايا, M., Merlo, A., Carbone, A., Spada, A., Favaro, D., Santarosa, M., Sacco, C., and Talamini, R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996 77: 2560-2566

Gez, E., Libes, M., Bar-Deroma, R., Rubinov, R., Stein, M., and Kuten, A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002, 88: 500-502

Jocham, D., Richter, A., Hoffmann, L., Iwig, K., Fahlenkamp, D., Zakrzewski, G., Schmitt, E., Dannenberg, T., Lehmacher, W., von Wietersheim, J., and Doehn, C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 363: 594-599

Juusela, H., Malmio, K., Alfthan, O., and Oravisto, K. J. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 1977, 11: 277-281

Kjaer, M., Frederiksen, P. L., and Engelholm, S. A. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1987, 13: 665-672

Messing, E. M., Manola, J., Wilding, G., Propert, K., Fleischmann, J., Crawford, E. D., Pontes, J. E., Hahn, R., and Trump, D. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J.Clin.Oncol.* 2003 21: 1214-1222

Pizzocaro, G., Piva, L., Colavita, M., Ferri, S., Artusi, R., Boracchi, P., Parmiani, G., and Marubini, E. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin.Oncol.* 2001, 19: 425-431

Werf-Messing, B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. *Cancer* 1973, 32: 1056-1061

4.2.2. Het natuurlijk beloop bij het lokaal gevorderde en op afstand gemetastaseerde niercelcarcinoom

Wetenschappelijke onderbouwing

Het klinisch beloop van een gemetastaseerd niercelcarcinoom kan zeer verschillend zijn. Algemeen wordt aangenomen dat spontane regressie slechts in minder dan 1% van de gevallen voorkomt. Een interessante Britse fase II studie, waarin de patiënten werden vervolgd tot zij evidente tekenen van progressie vertoonden en daarna pas werden behandeld met Interferon (IFN) liet zien dat 5 van de 73 (7%) patiënten een spontane complete of partiële remissie vertoonden (Oliver 1989). Bovendien bleven 4 patiënten (12%) in remissie zonder tekenen van progressie gedurende 12 maanden. Bij deze studie dient te worden opgemerkt dat het om een geselecteerde groep van patiënten, verwezen naar een tertiair centrum en met een betere prognose leek te gaan dan de gemiddelde patiënt met een gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Een grote Canadese multicenter studie vergeleek Interferon-gamma (IFN-g) met placebo bij 197 patiënten (Gleave 1998). Patiënten met botmetastasen of een hypercalcaemie werden uitgesloten van deelname. Het remissiepercentage van de met IFN-g behandelde groep (4,4%) was lager dan het remissiepercentage in de placebogroep (6,6%, $p=0.54$). Remissieduur (11 versus 7 mnd), mediane tijd tot progressie (beide 1.9 mnd) en mediane

overleving (12,2 versus 15,7 mnd) verschilden niet significant tussen de Interferongroep en de placebogroep. Belangrijk is te vermelden, dat alle patiënten minstens 3 weken voor de start van de behandeling een nefrectomie of tumorembolisatie ondergingen. Alle patiënten hadden een Karnofskyscore van 70 of meer. Belangrijke conclusie van deze studie is dat 'spontane remissies' dus bij ongeveer 7% van de patiënten kunnen voorkomen en dat de mediane overleving bij relatief goede prognose patiënten tussen de 12 en 16 maanden kan liggen (Gleave 1998).

Met deze spontane remissiepercentages moet dus rekening worden gehouden, wanneer men de resultaten van een studie met alleen een behandelarm, echter zonder (placebo of observatie) controle arm goed wil interpreteren.

Conclusie

Niveau 3	Spontane regressie percentage in goed gedocumenteerde studies loopt uiteen van kleiner dan 1 tot 7 procent. A2 Gleave 1998 C Oliver 1989
-----------------	--

Aanbeveling

Er moet gedocumenteerde progressie van ziekte zijn alvorens te starten met systeemtherapie.

4.2.3 Gemetastaseerde ziekte

4.2.3.1. Metastasectomie en radiotherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

De meeste literatuur over metastasectomie bij niercelcarcinoom dateert al uit de jaren 60 en 70 van de vorige eeuw. Nadat Barney in 1961 over een patiënt met een overleving van 23 jaar na nefrectomie en lobectomie in verband met longmetastasering hadden geschreven (Barney 1961), verschenen meerdere kleine retrospectieve studies over metastasectomie bij patiënten met synchrone of metachrone solitaire resectabele metastasen. Middleton kwam in een samenvatting tot de conclusie, dat de overleving na metastasectomie van solitaire laesies na 3 jaar 45% en na 5 jaar 34% was (Middleton 1967). Tolia en Witmore beschreven een vergelijkbare overleving bij solitaire metastasectomie (Tolia 1975). Skinner observeerde een 29% overleving na 5 jaar bij 41 patiënten na resectie van een of twee metastasen na nefrectomie (Skinner 1971). Middleton vond een significant verschil in overleving bij patiënten met synchrone en metachrone metastasering en O'Dea en Rafla kwamen tot dezelfde conclusie (O'Dea 1978, Rafla 1970). Deze gegevens beschrijven patiënten zonder systemische therapie of immunotherapie. Tongaonkar vonden een overleving van mediaan 33 maanden na resectie van solitaire metastasen die minder dan een jaar na nefrectomie waren opgetreden, versus 55 maanden voor solitaire metastasen na meer dan een jaar (Tongaonkar 1992). Het is niet duidelijk hoeveel patiënten hiervan immunotherapie ondergingen.

Meerdere recente retrospectieve en niet gerandomiseerde studies bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom toonden een lange mediane overleving bij patiënten met metachrone longmetastasering en een interval van tenminste 2 jaar. De grootste retrospectieve serie beschrijft 152 metastasectomieën bij 102 patiënten (Van der Poel 1999), een andere serie 141 metastasectomieën bij 278 patiënten (Kavolius 1998), maar de meeste studies zijn klein met minder dan 20 patiënten en beschrijven vaak een hoog selectieve groep van patiënten die een chirurgisch complete remissie hebben bereikt door metastasectomie na een partiële objectieve respons op immunotherapie. In een retrospectieve serie was de ziektespecifieke overleving na 3 jaar 81,5% (Krishnamurthi

1998), in een andere serie met 17 patiënten werd een mediane overleving van 26 maanden bereikt door metastasectomie na respons op systemische therapie (Sella 1993).

Een andere groep beschreef 191 patiënten met uitsluitend pulmonale metastasering van een niercelcarcinoom (Pfannschmidt 2002), bij wie in 149 gevallen een complete chirurgische remissie kon worden bereikt. De 5-jaarsoverleving was 36,9% en opvallend was het verschil tussen de 5-jaarsoverleving van patiënten met complete metastasectomie (41,5% tegenover 22,1% bij incomplete resectie). De 5-jaarsoverleving bij patiënten met pulmonale of mediastinale lymfkliermetastasering liet zien dat bij complete resectie de 5-jaarsoverleving 24,4% was bij patiënten met lymfkliermetastasering, terwijl bij patiënten met uitsluitend pulmonale metastasering 42,1% kon worden bereikt. Voor patiënten met complete remissie na resectie van 7 of minder pulmonale metastasen was de 5-jaarsoverleving 46,8% tegenover 14,5% bij patiënten met meer dan 7 pulmonale metastasen. Tevens was de 5-jaarsoverleving 24,7% bij patiënten waar het ziektevrije interval 0 tot 23 maanden na complete remissie duurde, tegenover 47% bij patiënten met meer dan 23 maanden ziektevrije interval. Multivariaat analyses toonden dat het aantal metastasen, het hebben van longmetastasen en de lengte van het ziektevrije interval, een voorspellende waarde op het overleven na complete resectie hadden: de beste prognose hadden patiënten met solitaire longmetastasen en een lang ziektevrij interval (Kavolius 1998, Van der Poel 1999).

In plaats van metastasectomie kan ook radiotherapie worden overwogen. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat het niercelcarcinoom een stralengevoelige tumor kan zijn en dat het effect groter is bij hogere doses, met name bij patiënten met een betere performance status (KI > 70%). Dezelfde gunstige prognostische factoren (solitaire laesies, lang ziektevrij interval), die bij metastasectomie een rol spelen, rechtvaardigen afhankelijk van de locatie en de resectabiliteit van de metastase hoge dosis radiotherapie met als doel langdurige tumorcontrole. Uit studies van Kjaer worden patiënten beschreven met een lange overleving (10 tot 14 jaar) na hoge dosis RT (45-50 Gray) bij solitaire metastasen (Kjaer 1987). In een serie van 25 patiënten, werd een 5- en 10-jaarsoverleving van respectievelijk 36% en 16% bereikt. Andere instituten bevestigen deze observaties en ook de leden van de werkgroep zijn deze mening toegedaan (Onufrey 1985).

Naast de invloed van metastasectomie en radiotherapie op de overleving, bestaat er ook een indicatie voor locale behandeling van pijnlijke metastasen ter palliatie.

Bij patiënten met pijnlijke metastasen van een niercelcarcinoom is palliatieve radiotherapie een goede keuze. In het algemeen kan met bestraling in 60-75% van de gevallen vermindering van de klachten worden bereikt (DiBiase 1997, Fossa 1982, Halperin 1983, Huguenin 1998, Onufrey 1985, Wilson 2003). Over de waarde van palliatieve metastasectomie bij pijnlijke metastasen van een niercelcarcinoom is weinig bekend. Omdat botmetastasen bij niercelcarcinoom in 75% pijnlijk zijn, zijn er wel retrospectieve series van metastasectomie bij spinale metastasering en de invloed op kwaliteit van leven (Kollender 2000, Jackson 2001, Pongracz 1988). Bij selectieve patiënten met spinale metastasen met myelumcompressie, neurologisch functieverlies en pijn, kan chirurgische resectie en osteosynthetische stabilisatie voordelen bieden met vermindering van de pijn in 89-91% en verbetering van neurologische symptomen in 36-89%, maar met een uitgebreide morbiditeit in 15% en mortaliteit van 2% (Kollender 2000, Jackson 2001). Na operatief verwijderen van botmetastasen dient dit gevolgd te worden door postoperatieve radiotherapie met 5 x 4 Gy in verband met mogelijke contaminatie van het operatiebed en vaak incomplete resecties.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat metastasectomie bij patiënten met primaire solitaire metastasering, na respons op immunotherapie en bij solitaire danwel gering multipiele metachrone metastasering, de overlevingsduur verbetert. C Kavolius 1998, Krisnamurthy 1998, Van der Poel 1999, Pfannschmidt 2002
----------	---

Niveau 2	Metastasen van een niercelcarcinoom kunnen goed reageren op radiotherapie. B Dibiase 1997, Huguenin 1998 C Wilson 2003, Onufrey 1985, Halperin 1983, Fossa 1982
----------	---

Niveau 3	Solitaire metastasen van een niercelcarcinoom, bij een patiënt in een goede algehele conditie (KI > 70%), kunnen worden bestraald met een lokaal hogere dosis, bijvoorbeeld: 13 x 3 Gy, 16 x 2.5. Dit geldt zowel voor bot als weke-delen metastasen. C Kjaer (uit 1982 en 1987) D mening werkgroepleden
----------	--

Niveau 2	Pijnlijke botmetastasen van een niercelcarcinoom kunnen goed reageren op palliatieve radiotherapie of chirurgische resectie met osteosynthetische stabilisatie gevolgd door postoperatieve radiotherapie met 5 x 4 Gy. B Dibiase 1997, Huguenin 1998 C Wilson 2003, Onufrey 1985, Halperin 1983, Fossa 1982, Kollender 2000, Jackson 2001, Pongracz 1988
----------	--

Overige overwegingen

Hoewel spontane regressie van metastasen bij patiënten met solitaire metastasen na een nefrectomie zijn beschreven, is het algemeen gebruik om bij patiënten met resectabele metastasering naast nefrectomie ook de laesie te verwijderen, of, als deze niet te verwijderen is, te bestralen. Hoewel het uitsluitend om niet gerandomiseerde, retrospectieve series met vaak kleine aantallen gaat, komt er een duidelijk patroon naar voren. Bij een selectieve groep van patiënten met uitsluitend longmetastasering, een lang metachroon ziektevrije interval en een respons op immunotherapie voor resectie, is mogelijkwijs een overlevingsverlenging door metastasectomie mogelijk. Dit patroon werd ook na radiotherapie gezien bij patiënten met solitaire metastasering in een goede algehele toestand.

Aanbeveling

Bij selectieve patiënten met solitaire of goed te bereiken pulmonale metastasen, solitaire resectabele intra-abdominale metastasen, een lang ziektevrije interval na nefrectomie of een partiële respons van de metastasen na immunotherapie, kan, na multidisciplinair overleg, een metastasectomie worden overwogen en uitgevoerd. Bij solitaire niet- of niet-compleet resectabele metastasering kan gekozen worden voor hoge dosis bestraling met als schema 13 x 3 Gy of 16 x 2.5 Gy. Men dient echter met de patiënt de bijkomende morbiditeit te bespreken en het mogelijke overlevingsvoordeel individueel af te wegen. Gaat het uitsluitend om palliatie, dan is radiotherapie van metastasen van een niercelcarcinoom een goede keuze met een standaard bestralingschema van 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy of 6 x 4 Gy. In geval van myelumcompressie en neurologische symptomen kan chirurgische resectie en osteosynthetische stabilisatie met postoperatieve radiotherapie (5 x 4 Gy) worden overwogen.

Literatuur

- Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1961;42:298.
- DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: Support for dose escalation based on a biological model. *Journal of Urology* 1997;158(3):746-9.
- Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur.Urol.* 1982; 8(6):340-2.
- Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J.Urol.* 1977;118(4):538-42.
- Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: The Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002; 88(6):500-2.
- Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;51(4):614-7.
- Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lutolf UM. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: An analysis using palliative end points. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1998;41(2):401-5.
- Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg Spine* 2001; 94(1):18-24.
- Juusela H, Malmio K, Alfthan O, Oravisto KJ. Preoperative Irradiation in Treatment of Renal Adenocarcinoma. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1977;11(3):277-81.
- Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:2261-2266.
- Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1987;13(5):665-72.
- Kjaer M, Engelholm SA. The clinical course and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1982;8(10):1691-8.
- Kollender Y, Bickels J, Price WM, Kellar KL, Chen J, Merimsky O, Meller I, Malawer MM. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2002;164(5):1505-1508.
- Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski RM. Efficacy of multimodality therapy in advanced renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:933-937.
- Macmanus MP, Harte RJ, Stranex S. Spontaneous Regression of Metastatic Renal-Cell Carcinoma Following Palliative Irradiation of the Primary Tumor. *Irish Journal of Medical Science* 1994;163(10):461-3.
- Middleton RG. Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1967; 97:973-977.
- O'Dea MJ, Zincke H, Utz DC, Bernatz PE. The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J Urol* 1978; 120:540-542.
- Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1985;11(11):2007-9.
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1653-1657.
- Pongracz N, Zimmermann R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. *Semin Surg Oncol* 1988; 4(2):139-142.
- Rades D, Raabe A, Bajrovic A, Alberti W. Treatment of solitary brain metastasis. Resection followed by whole brain radiation therapy (WBRT) and a radiation boost to the metastatic site. *Strahlenther.Onkol.* 2004;180(3):144-7.
- Rafila S. Renal cell carcinoma: natural history and results of treatment. *Cancer* 2002; 25:26.

Sella A, Swanson DA, Ro JY, Putnam JB, Amato RJ, Markowitz AB, Logothetis CJ. Surgery following response to interferon -alpha-based therapy for residual renal cell carcinoma. J Urol 1993; 149:19-22.

Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 1971; 28:1155-1177.

Tolia BM, Whitmore WFJ. Solitary metastasis from renal cell carcinoma. J Urol 1975; 114:836-838.

Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. J Surg Oncol 1992; 49:45-48.

Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. Eur Urol 1999; 35:197-203.

Wilson D, Hiller L, Gray L, Grainger M, Stirling A, James N. The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. Clinical Oncology 2003;15(7):400-7.

4.2.3.2. Rol van palliatieve radiotherapie bij hersenmetastasen

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de behandeling van hersenmetastasen van het niercelcarcinoom wordt de landelijke richtlijn gevolgd (werkgroep Neuro-Oncologie).

Bepalend voor een weloverwogen therapiekeuze zijn: de klinisch-neurologische conditie van de patiënt (Karnofsky Index, WHO Performance Scale), de afwezigheid versus aanwezigheid van extracraniële (primaire dan wel metastatische) tumoractiviteit, het al dan niet progressief karakter van eventuele extracraniële tumoractiviteit met de daaraan gekoppelde geschatte prognose en een adequaat radiologisch onderzoek van de hersenen. De standaard behandelopties voor deze patiënten zijn schedel-hersenbestraling (Whole Brain Radiotherapy WBRT), resectie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT, en radiochirurgie.

De prognose van de meeste patiënten met hersenmetastasen blijft beperkt met een 2 jaarsoverleving van 8% (Gaspar 2000, Hall 2000). De mediane overleving van onbehandelde patiënten is 1 maand, dit stijgt naar 2 maanden met dexamethason en 3-6 maanden met WBRT (Richtlijn hersenmetastasen 2004, Lagerwaard 1999, Borgelt 1980). Bij geselecteerde patiënten verlengt chirurgische extirpatie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT, de mediane overleving tot 6-12 maanden (Noordijk 1994). Het effect van radiochirurgie is hiermee vergelijkbaar (Muacevic 1999).

Schedel-hersenbestraling (Whole Brain Radiotherapy WBRT)

Whole Brain Radiotherapy (WBRT) is de standaard therapie van keuze bij de meeste patiënten met multiple (>4) hersenmetastasen. Het doel van WBRT is optimale palliatie (Cannady 2004, Patchell 1990, Vecht 1993). Gezien het gegeven, dat de performance status de belangrijkste prognostische factor is bij patiënten met hersenmetastasen (Richtlijn Hersenmetastasen 2004, Lagerwaard 1999), is bij een irreversibele slechte algemene of neurologische conditie (ondanks behandeling met adequate dosering dexamethason) radiotherapie op de schedelinhoud niet geïndiceerd.

De WBRT wordt meestal uitgevoerd met de lineaire versneller. Het te bestralen volume bestaat uit de gehele schedelinhoud inclusief de basale meningen. Patiënten met een korte levensverwachting zijn gebaat bij een korte serie bestralingen, bijvoorbeeld 5 x 4 Gy in 1 week of 10 x 3 Gy in 2 weken. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit of toxiciteit aangetoond tussen deze fractioneringschema's.

Radiochirurgie

Radiochirurgie is aangewezen voor de primaire of recidief behandeling van patiënten met

- 1 tot 4 hersenmetastasen. Lokalisatie in de hersenstam is geen absolute contra indicatie.
- een maximale diameter van 3,5 cm
- Karnofsky index ≥ 70
- afwezigheid van progressieve extracraniële tumoractiviteit.

(Patchell 1990, EORTC 22952/260001, Alexander 1995)

Bij deze vorm van poliklinische bestraling wordt op de hersenmetastase een hoge bestralingsdosis (18-25 Gy) met grote precisie toegediend in een eenmalige fractie. Radiochirurgie kan worden uitgevoerd met een Leksell Gamma Knife[®] of met een speciaal daartoe aangepaste lineaire versneller. Er lijkt geen verschil in effect tussen radiochirurgie met een Leksell Gamma Knife[®] of met een aangepaste lineaire versneller. Er zijn echter geen prospectieve gerandomiseerde studies waarin beide technieken werden vergeleken.

Bij radiochirurgie worden lokale controle percentages van 90-95% beschreven. Deze resultaten worden ook gevonden bij hersenmetastasen van minder radiotherapie gevoelige tumoren zoals het niercelcarcinoom.

Radiochirurgie is even effectief als resectie gevolgd door WBRT, zoals gedocumenteerd in een retrospectieve studie (Muacevic 1999). De 1-jaars lokale controle was 75% na resectie + WBRT versus 83% na radiochirurgie. De resultaten waren statistisch niet significant verschillend.

Over de waarde van het aantal hersenmetastasen als criterium voor het al dan niet uitvoeren van radiochirurgie is onvoldoende bekend. De meeste literatuurgegevens hebben betrekking op studies bij patiënten met 1-4 hersenmetastasen, waar soms geen optimale beeldvorming werd toegepast. In niet-gecontroleerde studies was de overleving onafhankelijk van het aantal hersenmetastasen (Schoggl 1998, Ikushima 2000, Amendola 2000). De overleving na radiochirurgie wordt vooral bepaald door de uitgebreidheid van de extracraniële tumoractiviteit (Alexander 1995).

De waarde van de toevoeging van WBRT aan radiochirurgie blijft controversieel en is nog niet in een gerandomiseerde studie aangetoond. Meerdere series hebben aangetoond dat de toevoeging van WBRT wel het risico van intracranieel recidief buiten het radiochirurgisch behandelde volume vermindert, doch de algehele overleving en lokaal progressie vrije overleving niet beïnvloedt (Amendola 2000, Sheehan 2003, Noel 2004, Muacevic 2004, Kim 2000, Goyal 2000, Culine 1998, Shiau 1997). In een retrospectieve studie van 105 patiënten waarin de combinatie van radiochirurgie met WBRT werd vergeleken met radiochirurgie alleen, was de mediane overleving respectievelijk 11,3 maanden versus 11,1 maanden en de 1 jaars lokale progressie vrije overleving respectievelijk 79% versus 71% (Shaw 2000). De radiochirurgische behandeling maakte deel uit van een behandelstrategie bestaande uit 3-maandelijks beeldvormend onderzoek van de hersenen voor vroegtijdige diagnostiek van recidief hersenmetastasen en efficiënte salvage opties zoals herhaalde radiochirurgie of WBRT.

Om de waarde van de toevoeging van WBRT aan radiochirurgie te evalueren loopt er momenteel een EORTC studie waarbij wordt gerandomiseerd tussen neurochirurgie of radiochirurgie alleen en neurochirurgie of radiochirurgie in combinatie met WBRT (EORTC 22952/26001).

In principe is het uitvoeren van radiochirurgie na een biopsie van een hersenmetastase zonder toevoeging van WBRT niet onjuist, omdat het risico op verspreiding van de tumor als

minimaal wordt ingeschat ten opzichte van de morbiditeit van de radiotherapie op de gehele schedelinhoud. Verspreiding van de tumor na biopsie is echter wel beschreven.

Postoperatieve WBRT

WBRT wordt momenteel ook nog standaard toegepast na resectie van een hersenmetastase. De waarde van postoperatieve WBRT na neurochirurgische resectie is echter niet eenduidig. De enige prospectief gerandomiseerde studies die chirurgie alleen vergeleken met chirurgie en WBRT, toonden geen verschil in absolute overleving of duur van functionele onafhankelijkheid van patiënten. Er werd wel een significant verschil gevonden ten gunste van de WBRT in zowel de lokale controle (10% recidief versus 46%), alsook de controle elders in de hersenen (86% controle versus 63%). Tevens werd overlijden ten gevolge neurologische progressie minder vaak gezien in de groep met postoperatieve WBRT (Mori 1998, Chidel 2000, Sneed 2002).

Om de waarde van de toevoeging van WBRT na resectie te evalueren loopt er momenteel een EORTC studie waarbij wordt gerandomiseerd tussen neurochirurgie of radiochirurgie alleen en neurochirurgie of radiochirurgie in combinatie met WBRT (EORTC 22952/26001).

Conclusies

Niveau 3	Bij patiënten met > 4 hersenmetastasen en een Karnofski performance status van tenminste 70% kan gehele schedelbestraling goede palliatie opleveren. A2 Gaspar 2000 C Cannady 2004, Lagerwaard 1999
Niveau 3	Geselecteerde patiënten (KI > 70, 1-4 hersenmetastasen, maximale diameter 3,5 cm, geen progressieve extracraniële tumoractiviteit) komen in aanmerking voor radiochirurgie. C Alexander 1995, Amnedola 2000, Ikushima 2000, Schoggl 1998

Overige overwegingen

De toegevoegde waarde van gehele hersenbestraling na resectie levert geen overlevingsvoordeel wel een betere lokale controle. De rol van Whole Brain Radiotherapy na radiochirurgie staat niet vast en is onderwerp van studie.

Aanbeveling

Bij geselecteerde niercelcarcinoompatiënten kan radiotherapie worden overwogen als palliatieve behandeling. Toegevoegde WBRT alleen in studieverband.

Literatuur

Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB et al. Stereotactic radiosurgery for the definite non-invasive treatment of brain metastases. J Natl Cancer Inst 1995; 87(1):34-40
Amendola BE, Wolf AL, Coy SR et al. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. Cancer J 2000; 6:372-6.
Auchter RM, Lamond JP, Alexander E 3rd et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 27-35.
Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al.. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 1-9.

Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 1: 253-8.

Chen JC, O'Day S, Morton D et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73:60-3.

Chidel MA, Suh JH, Reddy CA et al. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 993-999

Culine S, Bekradda M, Kramar A et al. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83(12):2548-53.

EORTC 22952/26001: No radiotherapy vs. whole brain radiotherapy for 1 to 3 brain metastases from solid tumor after surgical resection or radiosurgery. A randomized phase III trial.

Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1001-6.

Goyal LK, Suh JH, Reddy CA et al. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery of metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1007-12.

Hall WA et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 17(4): 279-86.

Hoshi S, Jokura H, Nakamura H et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol.* 2002; 9 (11):618-25.

Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1389-93.

Kim DG, Chung HT, Gwak HS et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases: prognostic factors for survival and local control. *J Neurosurg.* 2000; 93 Suppl 3:23-9

Kondziolka D, Patel A, Lundsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427-434.

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795-803.

Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83:344-53.

Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:581-589.

Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter: *J Neurosurg* 1999 Jul; 91 (1):35-43.

Muacevic A, Kreth FW, Mack A et al. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *Minim Invasive Neurosurg.* 2004;47(4):203-8.

Noel G, Valery CA, Boisserie G et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2004; 22(1):25-31.

Noordijk EM, Vecht CT, Haaxma-Reiche H et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711-7.

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the brain. JAMA 1998; 280: 1485-1489.

Schoggl A, Kitz K, Ertl A et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastases of renal carcinoma: results in 23 patients. Acta Neurochir. 1998; 140(6): 549-55.

Shaw E, Scott C, Souhami L et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 291-298.

Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. J Neurosurg. 2003; 98(2):342-9.

Shiau CY, Sneed PK, Shu HK et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:375-383.

Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 519-526.

Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43:549-558

Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993; 33: 583-590.

De werkgroep richtlijn hersenmetastasen. Richtlijn voor diagnostiek en behandeling Hersenmetastasen. Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie, augustus 2004. (www.oncoline.nl)

Wowra B, Siebels M, Muacevic A et al. Repeted gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. J Neurosurg. 2002; 97 (4):785-93.

4.2.3.3. Systemische therapie bij gemetastaseerde ziekte

4.2.3.3.1 Hormonale therapie

Niercelcarcinoomcellen brengen receptoren voor oestrogenen, progesteron en androgenen tot expressie en om die reden en vanwege de veel gebruikte, hormoongevoelige experimentele diermodellen, werd in het verleden vaker hormonale therapie gegeven aan patiënten met niercelcarcinoom. Therapie met anti-oestrogenen of met medroxyprogesteron acetaat (MPA) werd (bijvoorbeeld in Engeland) vaak gegeven omdat het verlichting van klachten zou geven. Hormonale therapie, veelal bestaande uit Tamoxifen of Toremifene bleek echter geen noemenswaardige remissies te induceren en uit gerandomiseerd onderzoek bleek hormonale therapie inferieur ten opzichte van cytokinetherapie (Medical Research Council Renal Cancer Collaborators 1999). Hormonale therapie wordt dan ook tegenwoordig als niet effectief beschouwd.

4.2.3.3.2 Chemotherapie

Proximale niertubuluscellen hebben een hoog expressieniveau van het multi-drug resistance (MDR) eiwit P-glycoproteïne. P-glycoproteïne is een membraanpomp, die actief stoffen uit de cel pompt. De meeste maligne niercelcarcinomen hebben overexpressie van P-glycoproteïne en dit verklaart waarom de meeste niercarcinomen ongevoelig zijn en snel resistent zijn tegen chemotherapie. Pogingen om de MDR-overexpressie te omzeilen door toevoeging van MDR-blokkerende stoffen, hebben tot nu toe weinig succes opgeleverd.

Chemotherapie alleen lijkt weinig of niet effectief bij niercelcarcinoom. Voorheen werden in vele kleine fase II studies vele cytostatica getest, zoals vinblastine, 5 FU (en thans ook capacitabine, i.e. orale 5FU al dan niet in combinatie met gemcitabine), doxorubicine, taxanen, camptothecinen. In de meeste studies werden geen of lage remissiepercentages waargenomen (<3%). De frequentst geteste middelen zijn vinblastine en 5-FU. Zowel vinblastine als 5-FU werden vooral in combinatie met immunotherapie gegeven.

Uit een gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van vinblastine versus interferon plus vinblastine bij 160 patiënten, bleek er geen enkele remissie op te treden na vinblastine. Op grond van deze studie en alle kleine fase II studies kan worden geconcludeerd, dat vinblastine als monotherapie niet effectief is bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom (Pyrrhonen 1999) Capecitabine, orale 5-fluorouracil, bleek in een fase II studie bij 7% van de 30 patiënten een complete remissie te induceren en bij 27% van de patiënten een partiële remissie met een mediane duur van de remissies van 9, respectievelijk 8 maanden Fluorouracil blijkt derhalve inderdaad actief bij het niercelcarcinoom, hetgeen een rationale vormt voor toepassing in combinaties met immunotherapie (Oevermann 2000).

Combinatiechemotherapie induceert in het algemeen meer remissies, maar ook meer toxiciteit, zonder een duidelijke winst in overleving. Een retrospectieve analyse van Stadler laat zien dat de combinatie van gemcitabine en 5-FU, al dan niet met immunotherapie of thalidomide (Stadler 2003), bij patiënten ingedeeld op basis van prognostische factoren volgens Motzer een vergelijkbare mediane overleving geeft. Helaas zijn er geen prospectieve gegevens van gerandomiseerde studies wat betreft deze combinatie.

Bij patiënten met een collecting duct tumor induceert immunotherapie geen remissies en bij deze immunotherapie-resistente tumor worden wel vaker remissies gezien door combinatiechemotherapie, zoals gemcitabine in combinatie met cisplatin of doxorubicine, of carboplatin plus een taxane. De remissiepercentages zijn echter laag en door de zeldzaamheid van deze tumoren zijn de studies van zeer geringe omvang.

Conclusies

Niveau 3	Vinblastine monotherapie is niet effectief bij adenocarcinoom van het clear cell type van de niercel. B Pyrrhonen 1999
Niveau 3	De meeste cystostatica zijn niet effectief bij het niercelcarcinoom. 5 Fluorouracil al dan niet in combinatie met gemcitabine lijkt enige effectiviteit te hebben. C Stadler 2003

Aanbeveling

De huidige cytostatica zijn niet effectief bij het niercelcarcinoom en aanbevolen wordt patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom voorsnog in studieverband te behandelen met cytostatica

Literatuur

Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 3 53: 14-17, 1999

Oevermann, K., Buer, J., Hoffmann, R., Franzke, A., Schrader, A., Patzelt, T., Kirchner, H., and Atzpodiën, J. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Br.J Cancer, 83: 583-587, 2000.

Pyrrhonen, S., Salminen, E., Ruutu, M., Lehtonen, T., Nurmi, M., Tammela, T., Juusela, H., Rintala, E., Hietanen, P., and Kellokumpu-Lehtinen, P. L. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin.Oncol., 17: 2859-2867, 1999.

Stadler, W. M., Huo, D., George, C., Yang, X., Ryan, C. W., Karrison, T., Zimmerman, T. M., and Vogelzang, N. J. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J.Urol., 170: 1141-1145, 2003

4.2.3.3.3 Immunotherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Immunotherapie kan bestaan uit cytokine-therapie met Interferon-alpha (IFN-a) (feitelijk is niet bekend hoe IFN-a werkt, het is breder dan immunotherapie), Interleukine-2 (IL-2), of de combinatie. In de meeste studies werden patiënten behandeld met Interferon-alpha, al dan niet in combinatie met IL-2 en chemotherapie.

Tabel 4.1

Gerandomiseerde trials met IFN-a bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom

Referenties	Patiënten (n)	% Response	Mediane overleving	Overlevingswinst Interferon (p value)
Medical Research Council Collaborators				
Interferon	167	16	8,5	Ja (0.011)
Medroxyprogesteron	168	2	6	
Pyrhonen et al				
Interferon	79	16	17	Ja (0.0049)
Vinblastine	81	2	10	

Tabel 4.2

Phase III trials met combinatie-therapie versus monotherapie met IFN or IL-2

Referenties	Therapie	Aantal patiënten
Fossa et al	IFN-a ± vinblastine	178
Neidhart et al	IFN-a ± vinblastine	165
Négrier et al	IFN-a ± IL-2 vs. interferon vs. IL-2	425
Motzer et al	IFN-a ± retinoic acid	83
Sagaster et al	IFN-a ± coumarine + cimetidine	148
de Mulder et al	IFN-a ± IFN-γ	102
Figlin et al	IFN-a ± tumorinfiltrerende lymphocyten	160
McDermott et al	IFN-a ± ID-IL-2 vs. HD-IL-2	180

In geen enkele studie werd overlevingsvoordeel vastgesteld voor de combinatie-therapie. In de studie van McDermott et al wordt een significant overlevingsvoordeel gevonden bij patiënten met bot- of levermetastasen, die hoge dosis IL-2 i.v. kregen.

Tabel 4.3.

Combinatietherapie bestaande uit Interferon- α , IL-2 and 5-fluorouracil (tripeltherapie)

Referenties	Aantal evalueerbare patiënten	Complete + partiële response (%)	Mediane duur response (mnd)
Kirchner et al	246	26+54 (33)	niet vermeld
Ravaud et al	111	0+5 (2)	4

IFN-a

Er zijn drie typen interferonen, alpha, beta en gamma. IFN-a is het beste bestudeerd bij patiënten met kanker. Het anti-tumor werkingsmechanisme in vivo kan berusten op een aantal eigenschappen van interferon: direct antiproliferatieve effecten op de tumorcellen zelf, verhoogde antitumoractiviteit van natural killer (NK) cellen en andere lymfocyten, verhoogde expressie van HLA klasse I op de tumorcellen, leidend tot betere herkenning door afweercellen en meer tumorceldood, en remmende effecten op de angiogenese rond de tumorcellen.

IFN-a kan zowel intraveneus, intramusculair als subcutaan worden toegediend, en uit de vele kleinere studies die initieel zijn verricht, lijkt het eventueel gunstige effect op de tumor onafhankelijk te zijn van de gekozen toedieningsroute.

Uit gerandomiseerde studies bleek IFN-a te leiden tot een significant langere overleving van een paar maanden in vergelijking met hormonale therapie: een tweetal gerandomiseerde studies vergeleek IFN-a met medroxyprogesteron acetaat monotherapie en vinblastine met vinblastine plus IFN-a (Tabel 4.1). In beide studies kan de monotherapie-arm (MPA en vinblastine) worden beschouwd als een placebo-arm. De eerste studie van de Medical Research Council uit Engeland randomiseerde 355 patiënten met een WHO performance score van 0-2, van wie slechts een deel een nefrectomie had ondergaan (IFN-a 1999). Er werd gestratificeerd voor nefrectomie en voor solitaire dan wel multipele metastasen. Patiënten kregen 3 maal per week 10 miljoen IU IFN-a s.c. gedurende 12 weken of MPA 300 mg p.o., dagelijks, gedurende 12 weken. De overleving in de IFN-groep was beter (HR 0.72, 95% CI 0.55 – 0,94, p=0.017) en wel 2.5 maand langer dan in de MPA groep. Al dan niet nefrectomie was niet van invloed op de uitkomst. Uit deze studie blijkt dus dat relatief kortdurende therapie met 12 weken Interferon de overleving gunstig beïnvloedt. In de gerandomiseerde Finse studie bij in totaal 160 patiënten werden 79 patiënten gerandomiseerd voor therapie met IFN-a2 α 18 x 10⁶ U sc. 3x per week (of 9, indien deze dosis niet werd verdragen) (Pyrhonen 1999). Therapie met IFN-a bleek de mediane overleving te verbeteren van 37,8 weken (i.e. 9 mnd, uitsluitend vinblastine) tot 67,6 weken (i.e. 17 maanden vinblastine plus Interferon (p=0.049). Het remissiepercentage bedroeg 16,5% voor patiënten die de combinatie kregen en 2,5% voor patiënten die uitsluitend met vinblastine werden behandeld (P = 0.0025).

Er zijn twee systematische reviews en 1 meta-analyse over interferon-bevattende schema's in vergelijking tot schema's die geen interferon bevatten dan wel combinatie-therapie schema's (Coppin 2000, Hernberg 1999, Coppin 2005)

In de meeste studies is 3x 10 miljoen IU Interferon sc. per week toegediend, met een spreiding tussen 9 en 18 miljoen IU. Er lijkt geen voordeel te zijn van hogere doses (\geq 20 miljoen IU, driemaal per week

Conclusie

Niveau 1	Immunotherapie met IFN-a lijkt bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en een WHO 0-2 performance score de overleving met een beperkt aantal maanden te verlengen. A1 Coppin 2000, Hernberg 1999 A2 Medical Research Council Renal Cancer Collaborators 1999
----------	--

Overige overwegingen

Er is slechts een gerandomiseerde studie van enige omvang (i.e. MRC studie) waarbij echter niet werd gestratificeerd voor de huidig omschreven risicogroepen (inclusie van zowel WHO 0, 1 en 2 patiënten), waarin een gering overlevingsvoordeel werd gevonden voor patiënten die werden behandeld met Interferon-alpha. Omdat ook in latere studies een vergelijkbaar voordeel in mediane overleving werd gevonden, is er een plaats voor IFN-a.

Aanbevelingen

IFN-a kan worden overwogen als een geaccepteerde behandeling voor patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en een goede conditie kan IFN-a monotherapie worden overwogen voor de duur van maximaal 1 jaar.

Literatuur

Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 1999; 353: 14-17.

Pyrhonen, S., Salminen, E., Ruutu, M., Lehtonen, T., Nurmi, M., Tammela, T., Juusela, H., Rintala, E., Hietanen, P., and Kellokumpu-Lehtinen, P. L. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin.Oncol. 1999 ;, 17: 2859-2867.

Coppin, C., Porzolt, F., Kumpf, J., Coldman, A., and Wilt, T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2000; , CD001425

Coppin C, Porszolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD001425

Hernberg, M., Pyrhonen, S., and Muhonen, T. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma. Immunother. 1999 Mar;22(2):145-54.

Interleukine-2

In 1985 beschreef Rosenberg voor het eerst klinische responsen na toediening van hoge dosis intra veneus Interleukine-2 (IL-2) (720.000 U/kg q 8 uur) bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Daarna volgden nog vele publicaties, waarbij een responspercentage tussen de 7 en 27 procent werd gevonden (Rosenberg 1993, Fyfe 1995, Weiss 1992, Yang 2003, McDermott 2005). Bij ongeveer eenderde van de patiënten werd een complete remissie beschreven. De mediane duur van de partiële remissies bedroeg 12 tot 19 maanden en van de complete remissies meer dan 84 maanden. Daarnaast is IL-2 ook als 18 miljoen IE/m² als continue i.v. infuus per dag gedurende 5 dagen toegediend (Palmer 1992, West 1989). IL-2 is officieel geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Er zijn weinig gerandomiseerde trials die de wijzen van toediening met elkaar vergelijken. Het lijkt erop dat er geen verschil is in totale overleving tussen intermitterende intraveneuze bolusinjectie en subcutane toediening van IL-2 (Yang 2003).

In tegenstelling tot Interferon-alpha is er geen gerandomiseerde studie die IL-2 versus best supportieve care onderzocht heeft.

In een fase III studie werd een mediane duur van overleving na IL-2 (intention-to-treat analyse) van 12 maanden vastgesteld. In de meeste studies wordt gedurende 3 tot 4 maanden behandeld met IL-2.

Door de groep van Rosenberg en ook anderen werd de toediening van ex vivo geactiveerde lymphokine activated killer (LAK) cellen geëxploreerd, maar toevoeging van LAK cellen aan een IL-2 regime lijkt geen extra waarde te hebben, alhoewel er geen grote gerandomiseerde studies bestaan die dit adequaat hebben onderzocht. Hoge doses IL-2 lijkt equivalent qua respons aan IL-2 plus LAK cellen (Rosenberg 1993).

Baaten verrichten een systematische review van de literatuur teneinde de waarde van de verschillende toedieningsvormen en schemas van IL-2 te analyseren (Baaten 2004). Het beperkte aantal gerandomiseerde studies en de heterogeniteit van de studies maakten dat er geen sterke conclusies konden worden getrokken. Het aantal complete remissies na bolus IL-2 i.v. en subcutane IL-2 leken vergelijkbaar en hoger dan na IL-2 per continue infusie. De duurzaamheid van de complete remissies na bolus IL-2 leek hoger dan na subcutane IL-2 toediening.

De toxiciteit van IL-2 is aanmerkelijk groter dan van IFN- α . De toxiciteit van IL-2 hangt voor een groot deel samen met het gebruikte schema, maar is reversibel na staken van de IL-2. Toxiciteit berust voor een deel op het geïnduceerde capillary leak syndroom met hypotensie, nierinsufficiëntie, longoedeem, cardiovasculaire problemen inclusief ritmestoornissen en myocardinfarcten en hematologische toxiciteit bestaande uit anemie en trombocytopenie.

Effectiviteit van IFN na IL-2 en vice versa

De meeste patiënten die responderen op immunotherapie lijken uiteindelijk een recidief te krijgen van de ziekte. In een serie van 106 patiënten behandeld met verschillende vormen van IL-2 therapie bedroeg dat 86% voor de 64 patiënten met een partiële respons en 47% voor de 43 patiënten met een complete respons (Lee 1998). Patiënten die een recidief krijgen lijken een geringe kans op wederom een remissie te krijgen bij een 2^e identiek regime met IL-2. Zij zagen enkele remissies met een ander IL-2 regime, o.a. in combinatie met tumor infiltrerende lymfocyten (TILs).

Er lijkt geen voordeel te bestaan van behandeling met IFN- α (al dan niet met 5-FU) na falen op behandeling met IL-2 of vice versa. Escudier vonden een laag remissiepercentage na de cross over (Escudier 1999).

Gerandomiseerde phase III-studies met monotherapie bestaande uit hetzij IFN-alpha, hetzij IL-2 versus een vorm van combinatietherapie

Een achttal gerandomiseerde fase III studies zijn geïdentificeerd, waarin I- α of IL-2 monotherapie werd vergeleken met een andere vorm van immunotherapie (tabel 4.2).

In 2 studies werd IFN- α vergeleken met de combinatie van IFN- α en vinblastine (Fossa 2004, Neidhart 1991). In de studie van Neidhart werden in totaal 165 patiënten gerandomiseerd (Neidhart 1991). In deze studies werd geen additioneel gunstig effect gezien van de combinatie van IFN- α en vinblastine.

Négrier vergeleek IFN- α met intermediate dosis IL-2 (per continue infusie) en de combinatie van beide middelen in een gerandomiseerde studie bij 425 patiënten met PS 0 of 1 die in drie jaar tijd werden geïncubeerd (Negrier 1998). 722 gemetastaseerde patiënten kwamen niet in aanmerking voor de studie. Een cross-over van de ene monotherapie arm naar de andere arm was toegestaan. De meeste patiënten hadden een performance score van 0, en

93% had een nefrectomie ondergaan. Het schema van IL-2 bestond uit 18 miljoen IU IL-2 per m² per dag gedurende 5 dagen. Remissiepercentage in week 10 na de combinatie was significant hoger (18.6%) dan in de groep met IFN-a monotherapie (7.5%) en IL-2 monotherapie (6.5%). De mediane overleving bedroeg 17 maanden voor de groep patiënten die de combinatie van IL-2 en IFN-a kregen en 12 maanden voor de IFN-a groep en 13 maanden voor de IL-2 groep. De 1-jaars progressievrije overleving bedroeg 20% voor de combinatie, 15% voor de IL-2 monotherapie groep en 12% voor de groep die IFN-a kreeg. De uiteindelijke overleving in de combinatiegroep was niet beter dan die van patiënten die de monotherapie behandeling met IL-2 dan wel IFN-a kregen.

Recent werd een tweede gerandomiseerde studie bij 192 patiënten gerapporteerd die HD IL-2 toegediend als i.v. bolus IL-2 drie maal daags vergeleken met intermediate dosis IL-2 plus IFN-a (McDermott 2005). Er was een duidelijke trend voor een betere overleving van HD IL-2 en opvallend was dat juist in de groep patiënten met lever- of botmetastasen de overleving na HD IL-2 significant beter was. RR was 23,2% voor HD IL-2 versus 9.9% voor IL-2 + IFN (p=0.018). De mediane responsduur was 14 maanden versus 7 maanden (P=0.14); de mediane overleving 17,5 versus 13 maanden (P=0.24). Er werd een significant verschil gevonden in overleving voor patiënten met bot- of lever metastasen (P=0.001), mediane overleving 14,7 maanden, resp 8.0 maanden, en voor patiënten met de primaire tumor nog in situ (mediane overleving 12.4 maanden, resp 8.2 maanden, P=0.04) ten faveure van HD IL-2.

In een volgende gerandomiseerde studie beschreven door Motzer werd de waarde van toevoeging van cis-retinoic acid onderzocht (Motzer 2000). In deze studie werden 284 patiënten gerandomiseerd. In de combinatiegroep werd 12% remissies (CR plus PR) vastgesteld, in de IFN monotherapie arm werd 6% remissie gevonden (P=0.14). Uit deze studie bleek echter dat toevoeging van cis-retinoic acid de overleving niet verbeterde. In de EORTC studie werd een verschil van 4 maanden ten faveure van cis-retinoic acid vastgesteld (Aass 2005).

Ook in de gerandomiseerde studie waarin de combinatie van IFN-a met coumarine en cimetidine werd onderzocht, werd geen overlevingsvoordeel vastgesteld voor de combinatie: 148 patiënten werden gerandomiseerd voor hetzij IFN-a (4x10⁶ U sc. 5x per week) hetzij IFN-a plus coumarine en cimetidine (Sagaster 1995).

In de EORTC studie waarin 102 patiënten met een WHO performance score van 0 of 1 werden gerandomiseerd tussen behandeling met de combinatie van IFN-a (10 x 10⁶ IU/m² s.c. 2 x per week) en IFN-γ (2 x 10⁶ IU/m² s.c. 2 x per week) of IFN-a alleen werden geen significante verschillen gevonden ten aanzien van remissiepercentages en overleving tussen de beide groepen patiënten (De Mulder 1995). Risicofactoren leken gelijk verdeeld over beide patiëntengroepen. Het remissiepercentage was zeer laag, 13% voor de patiënten behandeld met IFN alleen en slechts 4% voor de patiënten die werden behandeld met de combinatie (P=0.17).

Figlin rapporteerde nog een gerandomiseerde studie bij 178 patiënten, waarbij 160 patiënten uiteindelijk werden gerandomiseerd tussen uitsluitend IL-2 of IL-2 plus TIL (Figlin 1999). Ook hier werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen patiënten. Van de 72 patiënten die in aanmerking kwamen voor TIL therapie kreeg 41% de behandeling niet, omdat er te weinig TILs konden worden gekweekt. Intention-to-treat analyse liet 11.4% versus 9.9% remissiepercentages zien voor IL-2 versus IL-2 plus TIL, en een 1-jaarsoverleving van 47% versus 55% voor IL-2 versus de combinatie. De studie werd vroegtijdig gestopt na een interim-analyse door de data monitoringscommissie vanwege de geringe effectiviteit.

Conclusies

Niveau 3	Combinatietherapie bestaande uit IFN en vinblastine biedt geen winst in overleving boven therapie met IFN alleen. B Neidhart 1991, Fossa 2004
Niveau 3	Combinatietherapie bestaande uit IFN en IL-2 biedt geen winst in overleving ten opzichte van therapie met IFN of IL-2 alleen, maar vergroot de toxiciteit van de behandeling aanzienlijk. A2 Negrier 1998
Niveau 1	Toevoeging van cis-retinoic acid aan therapie met IFN biedt 4 maanden winst in overleving boven therapie met IFN-alpha, alleen, maar een forse toename in toxiciteit. A2 Motzer 2000, Aass 2005 B Fossa 2004
Niveau 2	Hoge dosis IL-2 bolus biedt mogelijke voordelen boven IFN plus Intermediate dose IL-2 wat betreft overleving bij patiënten met bot- levermetastasen en bij patiënten met het niercelcarcinoom in situ. B McDermott 2005

Overige overwegingen

Op dit moment komen veel nieuwe agentia met een geheel ander werkingsmechanisme op de markt, die thans worden uitgetest. De waarde van deze nieuwe middelen staat nu niet vast. Opvallend is dat er tot op heden geen complete remissies zijn vastgesteld in de reeds afgeronde studies. Deze nieuwe middelen dienen nog te worden beschouwd als experimenteel en in studieverband te worden toegediend.

Aanbevelingen

Bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en een goede conditie kan Interferon-alpha monotherapie worden overwogen tot een maximum van 1 jaar.

Bij patiënten met een ongunstig risicoprofiel (bot- en levermetastasen) maar in een goede conditie kan in centra die over de nodige ervaring en goede inbedding beschikken, therapie met hoge doses intraveneuze Interleukine-2 worden overwogen. In Nederland is Interleukine-2 therapie thans niet operationeel. De data suggereren dat hieraan meer aandacht in Nederland gegeven zou moeten worden.

Literatuur

Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, Van Oostrom AT, Van Poppel H, Fossa SD, De Prijck L, Sulvester RJ, Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) J. Clin Oncol. 2005 Juni 20;23(18)4172-8.
Baaten,G, Voogd, AC., Wagstaff,J. A systematic review of the relation between interleukin-2 schedule and outcome in patients with metastatic renal cell cancer. Eur J Cancer 2004, 40:1127-44

de Mulder, P. H., Oosterhof, G., Bouffieux, C., van Oosterom, A. T., Vermeylen, K., and Sylvester, R. EORTC (30885) randomised phase III study with recombinant interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced renal cell carcinoma. The EORTC Genitourinary Group. *Br.J.Cancer* 1995, 71: 371-375

Escudier, B., Chevreau, C., Lasset, C., Douillard, J. Y., Ravaud, A., Fabbro, M., Caty, A., Rossi, J. F., Viens, P., Bergerat, J. P., Savary, J., and Negrier, S. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? Groupe Francais d'Immunotherapie. *J.Clin.Oncol.* 1999, 17: 2039-2043

Figlin, R. A., Thompson, J. A., Bukowski, R. M., Vogelzang, N. J., Novick, A. C., Lange, P., Steinberg, G. D., and Beldegrun, A. S. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 1999, 17: 2521-2529

Fossa, S. D., Mickisch, G. H., de Mulder, P. H., Horenblas, S., van Oosterom, A. T., van Poppel, H., Fey, M., Croles, J. J., de Prijck, L., and van Glabbeke, M. Interferon-alpha-2a with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2004, 101: 533-540

Fyfe, G., Fisher, R. I., Rosenberg, S. A., Sznol, M., Parkinson, D. R., and Louie, A. C. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J.Clin.Oncol.*, 13: 688-696, 1995

Hernberg, M., Pyrhonen, S., and Muhonen, T. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *J Immunother.* 1999 Mar;22(2):145-54.

Lee, D. S., White, D. E., Hurst, R., Rosenberg, S. A., and Yang, J. C. Patterns of relapse and response to retreatment in patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma who responded to interleukin-2-based immunotherapy. *Cancer J Sci.Am* 1998, 4: 86-93

McDermott, D. F., Regan, M. M., Clark, J. I., Flaherty, L. E., Weiss, G. R., Logan, T. F., Kirkwood, J. M., Gordon, M. S., Sosman, J. A., Ernstoff, M. S., Tretter, C. P., Urba, W. J., Smith, J. W., Margolin, K. A., Mier, J. W., Gollob, J. A., Dutcher, J. P., and Atkins, M. B. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 2005, 23: 133-141

Motzer, R. J., Murphy, B. A., Bacik, J., Schwartz, L. H., Nanus, D. M., Mariani, T., Loehrer, P., Wilding, G., Fairclough, D. L., Cella, D., and Mazumdar, M. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin.Oncol.* 2000, 18: 2972-2980

Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C., Douillard, J. Y., Savary, J., Chevreau, C., Ravaud, A., Mercatello, A., Peny, J., Mousseau, M., Philip, T., and Tursz, T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N.Engl.J.Med.* 1998, 338: 1272-1278

Neidhart, J. A., Anderson, S. A., Harris, J. E., Rinehart, J. J., Laszlo, J., Dexeus, F. H., Einhorn, L. H., Trump, D. L., Benedetto, P. W., Tuttle, R. L., and . Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *J.Clin.Oncol.* 1991 9: 832-836

Palmer, P. A., Vinke, J., Evers, P., Pourreau, C., Oskam, R., Roest, G., Vlems, F., Becker, L., Loriaux, E., and Franks, C. R. Continuous infusion of recombinant interleukin-2 with or without autologous lymphokine activated killer cells for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Eur .J.Cancer* 1992, 28A: 1038-1044

Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Yang, J. C., Topalian, S. L., Chang, A. E., Schwartzentruber, D. J., Aebbersold, P., Leitman, S., Linehan, W. M., Seipp, C. A., and . Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Natl.Cancer Inst.* 1993, 85: 622-632.

Sagaster, P., Micksche, M., Flamm, J., and Ludwig, H. Randomised study using IFN-alpha versus IFN-alpha plus coumarin and cimetidine for treatment of advanced renal cell cancer. *Ann.Oncol.* 1995, 6: 999-1003

Weiss, G. R., Margolin, K. A., Aronson, F. R., Sznol, M., Atkins, M. B., Dutcher, J. P., Gaynor, E. R., Boldt, D. H., Doroshow, J. H., Bar, M. H., and . A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 1992, 10: 275-281

Yang, J. C., Sherry, R. M., Steinberg, S. M., Topalian, S. L., Schwartzentruber, D. J., Hwu, P., Seipp, C. A., Rogers-Freezer, L., Morton, K. E., White, D. E., Liewehr, D. J., Merino, M. J., and Rosenberg, S. A. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003, 21: 3127-3132

4.2.3.8 Chemo-immunotherapie: tripeltherapie, Interferon-alpha, Interleukine-2 en 5-fluorouracil

Alhoewel hogere remissiepercentages worden gerapporteerd na behandeling met het tripelregime, bestaande uit IFN-a, IL-2 en 5-Fluorouracil, werd in gerandomiseerd onderzoek niet aangetoond dat deze intensieve behandeling wezenlijk voordelen biedt boven behandeling met IFN-a of IL-2 alleen. Ravaud gebruikt een ander schema dan Atzpodien en vergeleek s.c. IL2 + IFN met beide middelen plus 5 FU bij 111 gemetastaseerde patiënten PS of 0 of 1 (Ravaud 1998, Atzpodien 2001). Zij vonden eenzelfde remissiepercentage en progressievrije 1-jaarsoverleving. Er werden geen significante verschillen gevonden in de eindpunten. Toevoeging van 5 FU aan subcutane IL-2 plus IFN was dus niet van waarde.

Recent rapporteerde Atzpodien de resultaten van een 3-armige multicenter studie, waarbij 341 patiënten of (A) s.c. IFN/sc IL-2 + 5 FU kregen, of (B), dat wil zeggen tripeltherapie volgens arm A plus retinoïc acid of (C) s.c. IFN + vinblastine (Atzpodien 2004). Remissiepercentages waren 31%, 26% resp. 20%. Arm A en B hadden een significant betere overleving (27 maanden) dan arm C (16 maanden). Arm B had een significant langere progressie-vrije overleving dan arm C.

Op dit moment is een groot Europees MRC-EORTC-multicenter onderzoek gaande, waarin tripeltherapie wordt vergeleken met Interferon-alpha monotherapie.

4.2.4 Prognostische en predictieve factoren en indeling in prognostische groepen

Wetenschappelijke onderbouwing

De kans op occulte metastasen is niet voor elke patiënt gelijk; deze wordt bepaald door factoren als niervene-ingroei, tumordifferentiatiegraad, lymfangio-invasie en lymfklierstatus. Eenmaal gemetastaseerd is de overleving voor de meeste patiënten slecht, met een mediane overleving van 12 maanden. Echter, patiëntselectie beïnvloedt de overleving enorm.

Bepaalde factoren blijken een voorspellende waarde te hebben wat betreft de overlevingsduur indien de ziekte gemetastaseerd is. Bekend waren de performance status, gewichtsverlies, tijdsinterval vanaf de initiële diagnose en moment van start van systemische therapie (disease tot treatment interval, DTI) en verschillende laboratoriumparameters zoals BSE, aantal witte bloedcellen, LDH en hemoglobine. Als belangrijkste prognostische variabelen voor overleving na immunotherapie werden door Elson en door Palmer een performance score van 0 (=in het geheel geen klachten), een lang interval tussen diagnose en start van de immunotherapie (>24 maanden) en slechts één lokalisatie van de metastase vastgesteld (Elson 1998, Palmer 1992). Ongunstig waren hersen-, lever- en botmetastasen. Fyve beschreven in 1995 dat met name een performance score van 0 belangrijk was na therapie met hoge dosis bolus IL-2: de patiënten met een performance score van 0 hadden een twee maal hogere respons rate dan patiënten met een score van 1, namelijk 17% versus 9%. Bovendien werden 11 van de 12 complete remissies gezien in de groep patiënten met een score van 0.

Uit de grote studie van de "Groupe Francais d'Immunotherapie" bleek ook weer dat performance score en aantal metastatische lokalisaties belangrijke predictieve variabelen waren voor een respons na immunotherapie (Negrier 1998). Zij identificeerden 5 onafhankelijke variabelen in hun multivariaat predictieve variabelen die voorspellende waarde hadden voor snelle progressieve ziekte. Deze 5 variabelen waren het aantal lokalisaties van de metastasen, een metastase-vrij interval van ≤ 1 jaar, de aanwezigheid van levermetastasen, de therapiegroep (IL-2, IFN of IL-2 plus IFN) en het hebben van mediastinale kliermetastasen. Op grond van deze analyse besloten zij dat patiënten met meer dan 1 lokalisatie van metastasen, levermetastasen en/of minder dan 1 jaar tussen diagnose en optreden van metastasen, niet in aanmerking dienen te komen voor standaard immunotherapie met cytokines buiten studieverband, vanwege de grote kans op snelle progressie van de ziekte, (een kans van $> 70\%$ op progressie van de ziekte binnen 10 weken na het starten van de therapie).

In 2000 publiceerde Motzer de analyse van 670 patiënten met gemetastaseerde ziekte, die vanaf 1975 tot 1996 behandeld werden in Memorial Sloan Kettering te New York in verschillende klinische studies (Motzer 1999, Motzer 2000). Peri-treatment variabelen die in een multivariaat analyse geassocieerd bleken te zijn met een korte overleving zijn: de Karnofsky performance score van $< 80\%$, een SLDH van > 1.5 maal de bovengrens, een laag Hb, een hypercalcaemie (gecorrigeerd voor albumine) en het ontbreken van een nefrectomie. Op dit moment wordt internationaal geprobeerd tot een model te komen.

Palmer, een studie met 327 patiënten, alle IL-2 continue infusie, en Jones maakten een indeling in 4 respectievelijk 3 groepen patiënten behandeld met IL-2, en vergeleken de patiënten met historische controles die werden behandeld met chemotherapie en die voldeden aan vergelijkbare inclusiecriteria (Palmer 1992, Jones 1993). In deze retrospectieve analyses bleek dat patiënten met gunstige prognostische factoren een groter overlevingsvoordeel hadden dan patiënten uit de intermediaire groep. Patiënten die ongunstige prognostische factoren hadden, hadden geen enkel overlevingsvoordeel van IL-2 immunotherapie.

Fossa deed een vergelijkbare analyse van patiënten die werden behandeld met Interferon en vergeleek patiënten ook met de resultaten van chemotherapie uit de studie van Elson (Fossa 1994, Elson 1988). Ook uit deze analyse bleek dat patiënten met goede prognostische factoren zoals een performance score van 0, een ziektevrije interval langer dan 24 maanden en slechts één metastatische lokalisatie het meeste overlevingsvoordeel hadden van Interferon therapie. In hun analyse hadden patiënten met interferontherapie en Interleukine-2 therapie eenzelfde overleving.

Door middel van de 5 variabelen geïdentificeerd door Motzer konden patiënten worden ingedeeld in 3 prognostische categorieën (Motzer 1999):

- Gunstige categorie, 25% van de patiënten behoort tot deze categorie en heeft geen enkele risico factor. De mediane overleving bedraagt 20 maanden.
- Intermediaire risicogroep, 53% van de patiënten, heeft 1-2 risicofactoren, en een mediane overleving van 10 maanden.
- Ongunstige categorie, 22%, heeft meer dan 3 risicofactoren en een mediane overleving van slechts 4 maanden.

Uit deze indeling naar risicofactoren bleek dat er een zeer groot verschil bestaat in prognose en overlevingskansen tussen verschillende gemetastaseerde niercelcarcinoompatiënten. Hierdoor werd duidelijk dat de uitkomst van gerandomiseerde studies sterk beïnvloed kan worden indien er in een studie een dysbalans tussen de groepen bestaat betreft deze risicoprofielen. Zodra het een grote studie betreft, wordt de kans hierop geringer. Veel studies bij het niercelcarcinoom zijn betrekkelijk klein en er werd niet gestratificeerd voor de thans bekende risicogroepen. Bij toekomstige studies dient hiermee terdege rekening te worden gehouden door te stratificeren naar deze prognostische groepen.

In Frankrijk kwam de immunotherapie groep (Groupe Francais d'Immunotherapie) tot de conclusie dat uitsluitend patiënten die een performance status van 0, slechts 1 metastatische lokalisatie en een lang ziektevrije interval hebben, voor standaard immunotherapie (buiten studie verband) in aanmerking dienen te komen.

4.2.4.1. Welke patiënten komen in aanmerking voor systemische therapie?

Wetenschappelijke onderbouwing

Remissies na immunotherapie worden meestal gezien bij patiënten met een clearcell carcinoom en expressie van CAIX (Atkins 2005). De CAIX bepaling is echter niet commercieel beschikbaar. Immunotherapie is niet effectief bij andere adenocarcinomen van de nier, o.a. chromofoob carcinoom. Onzekerheid bestaat over de optimale behandeling van patiënten met een sarcomatoïde variant niercelcarcinoom. Cangiano vond een langere overleving na HD IL-2 bij patiënten met een sarcomatoïde variant, terwijl anderen de mening zijn toegedaan dat de sarcomatoïde variant juist moet worden behandeld met chemotherapie (Cangiano 1999).

Conclusie

Niveau 3	Immunotherapie is met name effectief bij het clearcell carcinoom van de nier en lijkt te correleren met de expressie van CAIX. C Cangiano 1999
----------	---

Aanbeveling

Buiten studieverband dienen uitsluitend patiënten met een clear cell adenocarcinoom en een gunstige of intermediaire prognostische groep volgens de criteria van Motzer in aanmerking te komen voor immunotherapie

Literatuur

- Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, ton M, Lechpammer M, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res. 2005 11: 3714-21
- Cangiano, T., Liao, J., Naitoh, J., Dorey, F., Figlin, R., and Beldegrun, A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. J.Clin.Oncol. 1999, 17: 523-528
- Elson, P. J., Witte, R. S., and Trump, D. L. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. Cancer Res. 1988, 48: 7310-7313
- Fossa, S. D., Kramar, A., and Droz, J. P. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. Eur.J.Cancer 1994, 30A: 1310-1314
- Jones, M., Philip, T., Palmer, P., von der, M. H., Vinke, J., Elson, P., Franks, C. R., and Selby, P. The impact of interleukin-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis. Cancer Biother. 1993, 8: 275-288
- Leibovich, B. C., Han, K. R., Bui, M. H., Pantuck, A. J., Dorey, F. J., Figlin, R. A., and Beldegrun, A. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003, 98: 2566-2575
- Leibovich, B. C., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Frank, I., Kwon, E. D., Weaver, A. L., Parker, A. S., and Zincke, H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003, 97: 1663-1671

Motzer, R. J., Mazumdar, M., Bacik, J., Berg, W., Amsterdam, A., and Ferrara, J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 1999, 17: 2530-2540

Motzer, R. J. and Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J.Urol.* 2000, 163: 408-417

Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C., Douillard, J. Y., Savary, J., Chevreau, C., Ravaud, A., Mercatello, A., Peny, J., Mousseau, M., Philip, T., and Tursz, T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N.Engl.J.Med.* 1998, 338: 1272-1278

Palmer, P. A., Vinke, J., Philip, T., Negrier, S., Atzpodien, J., Kirchner, H., Oskam, R., and Franks, C. R. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. *Ann.Oncol.* 1992, 3: 475-480

4.3 Voorlichting en psychosociale zorg: behandel fase

Wetenschappelijke onderbouwing

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 langere termijn en instructies voor zelfzorg zijn relevant.

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, het levenseinde onafwendbaar. Een weloverwogen besluitvormingsproces is essentieel (Koedoot 2003). Patiënten moeten zelf kunnen bepalen hoe ze de laatste tijd van hun leven willen doorbrengen. 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 (Koedoot 2004, Gattelari 2002, Koedoot 2003).

Voorlichting

In toenemende mate wordt een deel van de voorlichting rondom de behandeling, specifiek de herhaling en de meer gedetailleerde informatie en instructie, gegeven door (oncologie) verpleegkundigen.

Preoperatieve voorlichting kan misverstanden en onrealistische verwachtingen bij patiënten verminderen. Het preoperatieve consult (meestal niet bij de 'eigen' specialist) omvat adequate uitleg van alle aspecten van de voorgestelde procedure in niet-medische termen, met de mogelijkheid tot het stellen van vragen. Bovendien leidt deze voorlichting tot respect en vertrouwen, dat de patiënt nodig heeft om de operatie onder ogen te zien en er zich psychisch op voor te bereiden. Psychische voorbereiding op een operatie bevordert de postoperatieve emotionele aanpassing en herstel (Jacobsen 1998).

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 (Greenberg 1998). Poroch constateerde dat patiënten bijwerkingen van radiotherapie verkeerd interpreteerden, deze verwarden met symptomen van kanker (Poroch 1995). De spanning, ontstaan 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 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 (Knopf, 1998).

Patiënten zijn na de behandeling niet goed geïnformeerd over de symptomen die kunnen wijzen op terugkeer van kanker (Papagrigroriadis 2003). 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.

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 (Detmar 2001, Zachariae 2003, Ford 1996). Patiënten willen dat hun dokter zich bewust is van de impact die de ziekte en de behandeling heeft op hun welbevinden. Van de patiënten gaf 80%-95% aan dat ze graag willen spreken over kwaliteit-van-leven-onderwerpen, zoals emotioneel functioneren en vermoeidheid (Detmar 2001). 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. (Detmar 2001). 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 (Detmar 2001).

Shilling vond dat de affectieve kwaliteit van het consultgesprek, o.a. inleving in ervaringen van patiënt, van invloed is op patiënttevredenheid en kwaliteit van leven (Shilling 2003). Een communicatiestijl van medisch-specialisten, met aandacht voor zowel de fysieke als de emotionele gezondheid is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten (Detmar 2001).

Als genezing niet of niet meer mogelijk is, is communicatie over de fysieke én psychische status tussen patiënt en medisch-specialist essentieel (Detmar 2001). 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 (Wallace 2001).

Zachariae stelt dat de communicatievaardigheden van de arts van invloed zijn op de self-efficacy van patiënten; in deze context omvat self-efficacy de inschatting van de eigen mogelijkheden om met de ziekte en gevolgen daarvan om te gaan. Zachariae vond een positieve correlatie tussen attentheid en inleving van de arts en positieve veranderingen in self-efficacy. Bekend is dat hoge self-efficacy leidt tot gevoel van controle en tot betrokkenheid bij de behandeling (Zachariae 2003). Ook Merluzzi constateerde dat mensen die hun eigen vermogen om met de ziekte te kunnen omgaan hoger inschatten, zich beter aanpassen en een hogere kwaliteit van leven ervaren, dan patiënten met een lagere inschatting van eigen mogelijkheden (Merluzzi 1997).

'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 (Kirk 2004).

(H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Medisch-specialisten merken spanning niet of nauwelijks op (Cull 1995, Keller 2004). Daarom stelt Keller dat systematische screening van patiënten tot tijdige steun zal leiden bij hen die dit het meeste nodig hebben (Keller 2004).

Conclusies

Niveau 3	Het verschaffen van accurate behandelgerelateerde informatie kan de juiste verwachtingen creëren bij de patiënt, hetgeen de spanning zal verminderen. C Hinds 1995
Niveau 3	Aspecten van communicatie door de arts zoals: luisteren, inleving, uitleg geven, ruimte bieden voor vragen en emoties kunnen bij patiënten tot verhoging van self-efficacy leiden (de inschatting van de eigen mogelijkheden met de ziekte om te gaan) en verminderen spanning. C Zachariae 2003, Shilling 2003
Niveau 3	Van de patiënten in de palliatieve fase heeft 80%-95% behoefte met de arts de kwaliteit van leven te bespreken. Bij de helft van de patiënten, die aan de arts aangaven met ernstige psychosociale problemen te kampen, werd daar daadwerkelijk over gesproken. C Detmar 2001
Niveau 3	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. C Detmar 2001, Wallace 2001

Overige overwegingen

Het 'verbergen van emotionele spanning' bleek in een onderzoek van Byrne een reactie van 90% van de onderzochte mensen. Deze reactie van kankerpatiënten leek vaak bedoeld om anderen te beschermen, zowel familie als artsen. Bovendien bleek dat kankerpatiënten aanmoedigen van de arts om te vechten en positief te denken opvatten als aanbeveling om emoties te verbergen. Byrne noemt dit onbedoelde effect 'disempowering', terwijl de intentie van de arts is patiënten te steunen (Byrne 2002).

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 (Koedoot 2003).

Aanbevelingen

Het is gewenst kankerpatiënten voor te lichten over wat zij specifiek kunnen verwachten tijdens de behandeling, over de mogelijkheden van zelfzorg en over de verwachte uitkomst en mogelijke bijwerkingen.

Herhaling van informatie is gezien onbekendheid, onzekerheid en angst van belang.

Communicatie vanuit een luisterende en inlevende houding met ruimte voor vragen en emoties vermindert spanning en bevordert self-efficacy.

Het is nodig om bij herhaling onderscheid te maken tussen eventuele bijwerkingen van de behandeling en mogelijke signalen van (terugkeer van) de ziekte.

Systematische screening van patiënten op mate van spanning leidt tot tijdige steun. Afstemming met in psychosociale zorg gespecialiseerde hulpverleners is daarvoor gewenst.

In de palliatieve fase is goede voorlichting met aandacht voor de impact van behandelopties op het dagelijks leven een voorwaarde. Voor een goede communicatie en besluitvorming is het essentieel gevoelens, zorgen en verwachtingen te exploreren en kwaliteit-van-leven-onderwerpen expliciet te bespreken.

Literatuur

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; 28(1): 15-21

Cull A, Stewart M, Altman DG. Assessment of and intervention for psychosocial problems in routine oncology practice. *Br J Cancer.* 1995 Jul;72(1):229-35.

Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. *JAMA.* 2001; 285(10): 1351-1357

Ford S, Fallowfield L, Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. *Soc Sci Med* 1996; 42 (11): 1511-19.

Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 503-513

Greenberg D. Psychological response to treatment: 23 radiotherapy; 269-276; uit Holland JC, editor. *Psycho-oncology.* New York Oxford, Oxford University press, 1998.

Hinds C, Streater A, Mood D. Functions and preferred methods of receiving information related to radiotherapy. Perceptions of patients with cancer. *Cancer Nurs.* 1995; 18(5): 374-384

Jacobson PB, Roth AJ, Holland JC Psychological response to treatment: 21 Surgery ; 257-268; uit Holland JC, editor. *Psycho-oncology.* New York Oxford, Oxford University press, 1998.

Keller M et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol.* 2004; 15 (8): 1243-1249

Keller M et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol.* 2004; 15 (8): 1243-1249

Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. *BMJ,* 2004, 328 (7432): 1343-1347.

Koedoot CG, Haan RJ de, Stiggelbout AM, Graef A de, Bakker PJ, Haes JC de. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preferences and choice. *BR J Cancer* 2003 ; 89 (12) 2219-22262003.

Koedoot CG, Oort FJ, Haan RJ de, Bakker PJM, Graeff A de, Haes JCJM de. The content and amount of information given by medical oncologists when telling patients with advanced cancer what their treatment options are: palliative chemotherapy and watchful-waiting. *EJC* 2004; 40: 225-235

Knobf MT, Pascreta JV, Valentine A, McCorkle R. Psychological response to treatment: 277-288; uit Holland JC, editor. Psycho-oncology. New York Oxford, Oxford University press, 1998.

Merluzzi. TV, Martinez Sanchez MA. Perceptions of coping behaviors bij persons with cancer and health care providers. Psycho-oncology. 1997; 6 (3); 197-203

Papagrigoriadis S, Heyman B. Patients' view on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. Postgrad Med J, 2003; 79(933): 403-407.

Poroch D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. Cancer nursing 1995; 18(3) 206-214.

Shilling C, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: can communication skills training for clinicians improve satisfaction? Psychoncology, 2003; 12(6): 599-611.

Wallace P. Improving palliative care through effective communication. Int J Palliat Nurs. 7(2): 86-90. 2001.

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: 658-665.

concept

5 Follow-up

5.1 Het doel van follow-up

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij het formuleren van richtlijnen voor follow-up dient het doel van follow-up te worden gedefinieerd. Follow-up kan dienen om bij patiënten die een radicale nefrectomie ondergingen bij niet gemetastaseerde ziekte in een vroeg stadium eventuele metastasen te herkennen. Andere doelen kunnen bestaan uit het evalueren van de effectiviteit van de behandeling en het informeren of geruststellen van patiënten. Er zijn ook potentiële nadelen en kosten verbonden aan controles.

Vroegtijdige herkenning van metastasen of recidief

Het risico op metastasering is afhankelijk van het tumorstadium. Dit is rond 7% bij pT1 en het loopt op tot 54-73% bij pT3. Sommige auteurs stellen daarom dat bij een kleine pT1 tumor geen follow-up nodig is (kleiner dan 4 cm (Gofrit 2001), kleiner dan 5 cm (Ljungberg 1999)). Het is de vraag of het vroegtijdig opsporen van metastasen van niercelcarcinoom tot betere resultaten leidt dan wanneer afgewacht zou worden tot metastasen symptomatisch worden. Er zijn geen studies die hierop een antwoord geven.

Bij ontwikkeling van solitaire metastasen kan een lokale chirurgische behandeling overwogen worden indien dit te realiseren is (Stief 1997). Dit zal in het algemeen makkelijker zijn naarmate de metastase kleiner is. Bij een positieve familie anamnese kan er sprake zijn van een genetisch bepaald risico wat controle van de nog aanwezige nier wenselijk maakt.

Na een partiële nefrectomie bestaat een risico van 0-6% op een lokaal recidief wat in de meeste gevallen voor lokale, radicale behandeling in aanmerking komt. Een lokaal recidief is met echografie of met CT-scans op te sporen (Delakas 2002).

Controle van behandelingsresultaten

Om behandelingsresultaten te evalueren en vergelijking met gepubliceerde resultaten mogelijk te maken is follow-up noodzakelijk.

Er zijn een aantal nadelen die met controles samenhangen. Periodieke controles confronteren patiënten met hun ziekte geschiedenis en dit kan ongerustheid in de hand werken. Het doen van controles kan het misleidende beeld geven aan patiënten dat er curatieve opties zijn bij metastasering. Goede voorlichting moet dit nadeel tot een minimum kunnen beperken. Blootstelling aan röntgenstraling kan beperkt blijven bij controles door middel van echografie en thoraxfoto's. Bij systematisch gebruik van CT-scans is expositie aan röntgenstraling wel een punt van zorg. Tenslotte zijn er kosten gemoeid met ieder vorm van follow-up en dienen de voordelen te worden afgewogen tegen het kostenaspect en de overige nadelen.

Uitgangspunten voor follow-up

De invulling van follow-up hangt samen met het beoogde doel. Bij oudere patiënten die bijvoorbeeld niet in aanmerking komen voor immunotherapie heeft opsporen van metastasen geen zin. Uiteindelijk spelen ook niet-medische argumenten (b.v. economische of psychosociale argumenten) een rol bij de keuze voor een bepaalde vorm van controle. De volgende uitgangspunten kunnen worden onderbouwd:

- De kans op metastasen neemt toe van 7% bij pT1 tot 33-73% bij pT3 (Ljungberg 1999, Stephenson 2004)
- Metastasen ontwikkelen zich vooral in longen, bot en lever (Ljungberg 1999).
- De mediane tijd tot ontwikkeling van metastasen varieert van 12 maanden (pT3) tot 26 maanden (pT1) (Stephenson 2004)

- De aanbevolen totale duur van follow-up is 5 jr
- tot 10 jr (Stephenson 2004, Mickisch 2001, Ljungberg 1999)
- De vorm van controle kan bestaan uit lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek, X-thorax, echo abdomen en CT- scan thorax en/of abdomen (Stephenson 2004, Mickisch, 2001, Gofrit 2001)
- Bij nefronsparende behandeling is controle op een lokaal recidief aangewezen (echo of CT-scan) (Delakas 2002)
- De aanbevolen frequentie van controles is 1 of 2 maal per jaar (Stephenson 2004, Mickisch 2001, Ljungberg 1999)

Vorm van controle

Als methode voor het aantonen van asymptomatische metastasen of een lokaal recidief na behandeling van een niercelcarcinoom worden de volgende modaliteiten genoemd: lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek (leverfuncties, alkalische fosfatase, serum calcium), X-thorax, echo abdomen, CT-scan abdomen of thorax en abdomen en botscan (Stephenson 2004, Mickisch 2001, Ljungberg 1999). Voor iedere modaliteit zou een afweging kunnen worden gemaakt tussen kosten enerzijds en de waarde (sensitiviteit en specificiteit) anderzijds. Ook blootstelling aan röntgenstraling speelt hierbij een rol (met name bij CT-scan). Sensitiviteit en specificiteit van deze modaliteiten met betrekking tot het opsporen van metastasen of lokaal recidief na behandeling voor niercelcarcinoom zijn echter niet exact bekend.

Conclusie

Niveau 4	Er is geen evidence-based standaard voor de follow-up van het niercelcarcinoom.
-----------------	---

Overige overwegingen

Bij patiënten die een goede performance hebben en waarbij bijvoorbeeld systemische therapie kan worden gegeven zal een vroegtijdige herkenning van eventuele metastasen invloed hebben op het medisch beleid. Indien patiënten niet in aanmerking komen voor systemische therapie kan een minder strikte controle overwogen worden. Ondanks het ontbreken van een evidence-based standaard acht de werkgroep het wenselijk systematiek in de follow-up aan te brengen. Daarbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het schema voorgesteld in de richtlijn van de European Association of Urology (EAU)(Mickisch 2001), waar naar de mening van de werkgroep een goede balans is gevonden tussen kosten en stralingsbelasting enerzijds en voldoende nauwkeurigheid om metastasen of lokaal recidief op te sporen anderzijds. In dit schema wordt half-jaarlijks een X-thorax geadviseerd (gedurende 3 jaar, daarna jaarlijks gedurende 5 tot 10 jaar) om longmetastasen op te sporen. Het aantonen van longmetastasen is van belang omdat dit kan leiden tot het instellen van immunotherapie. Een echo van de mononier kan de ontwikkeling van een nieuwe tumor in een vroeg stadium herkennen, waarbij nefronsparende behandeling mogelijk is. Voor detectie van afwijkingen in het retroperitoneum is CT-scan meer geschikt, maar het blijft de vraag of de nadelen van dit onderzoek (kosten, stralingsbelasting) opwegen tegen de voordelen.

Aanbevelingen

De werkgroep stelt voor systematiek aan te brengen in de follow-up van het niercelcarcinoom, bijvoorbeeld zoals het schema voorgesteld in de richtlijn niercelcarcinoom van de European Association of Urology.

Aanbevolen wordt om controles bij niercelcarcinoom aanvankelijk halfjaarlijks te doen, gedurende 3 jaar, daarna jaarlijks in totaal 5 tot 10 jaar afhankelijk van tumorkarakteristieken en omstandigheden van de patiënt.

De controle kan bestaan uit een X-thorax en een echografie van de nog aanwezige nier.

Na een partiële nefrectomie dient de geopereerde nier te worden gecontroleerd (met echo of CT-scan) op ontwikkeling van een lokaal recidief. De duur van deze controle hangt af van tumorkarakteristieken en omstandigheden van de patiënt.

Literatuur

- Delakas, D., I. Karyotis, G. Daskalopoulos, B. Terhorst, S. Lymberopoulos, and A. Cranidis, Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology*, 2002. 60(6): p. 998-1002
- Gofrit, O.N., A. Shapiro, N. Kovalski, E.H. Landau, O.Z. Shenfeld, and D. Pode, Renal cellcarcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery. *Eur Urol*, 2001. 39(6): p. 669-74; discussion 675.
- Ljungberg, B., F.I. Alamdari, T. Rasmuson, and G. Roos, Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int*, 1999. 84(4): p. 405-11.
- Mickisch, G., J. Carballido, S. Hellsten, H. Schulze, and H. Mensink, Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol*, 2001. 40(3): p. 252-5.
- Stief, C.G., J. Jahne, J.H. Hagemann, M. Kuczyk, and U. Jonas, Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1997. 158(2): p. 375-7.
- Stephenson, A.J., M.P. Chetner, K. Rourke, M.E. Gleave, M. Signaevsky, B. Palmer, J. Kuan, G.B. Brock, and S. Tanguay, Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol*, 2004. 172(1): p. 58-62

5.2 Voorlichting en psychosociale zorg; follow-up

Wetenschappelijke onderbouwing

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, Papagrigoriadis 2003). Lampic vond dat de meeste patiënten dachten dat mocht kanker terugkeren ze 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. 17% wilde het niet weten als het geen voordeel had (Papagrigoriadis 2003).

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 (Papagrigoriadis 2003). Een soortgelijke bevinding deed Lampic: één op drie mensen met kanker wist, na het consult, niet op welke signalen voor kanker ze moesten letten (Lampic 1994).

De meeste patiënten voelden ten tijde van het controlebezoek geen of weinig angst, bleek uit onderzoek (Lampic, Papagrigoriadis) 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 (Lampic 1994).

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 (Lampic 1994).

Papagrigoriadis onderzocht de waardering van de follow-up consulten door 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%), moeilijkheden met het bespreken van hun problemen, specifiek als het ging om seksuele problemen (12%) (Papagrigoriadis 2003).

Uit onderzoek komt naar voren dat follow-up-consulten voornamelijk gericht zijn op de fysieke gezondheidsstatus van patiënten. Uitwisseling tussen medisch-specialist en kankerpatiënt wordt voornamelijk geïnitieerd door de arts, meestal door het stellen van gesloten vragen. Psychosociale aspecten komen nauwelijks aan bod in het consult. (H)erkenning van psychosociale onderwerpen en van de zorgen die patiënten hebben is voor veel artsen onbekend terrein. Ook patiënten zijn terughoudend uitdrukking te geven aan hun zorgen. Patiënten stellen deze onderwerpen indirect aan de orde. Hiermee geven zij artsen gelegenheid in te gaan op die onderwerpen, wat weinig gebeurde (McCool 1999, Ford 1996).

Het is de vraag of in follow-up-consulten aan de verwachtingen en noden van kankerpatiënten wordt tegemoetgekomen en of de zorgen van patiënt worden nagegaan. Het belang daarvan is meervoudig. Het follow-up traject speelt een belangrijke rol in het vasthouden van doorlopend contact en van de vertrouwensband tussen arts en patiënt (McCool 1999, Ford 1996). Bovendien leiden patiëntgerichte follow-up-gesprekken tot meer tevredenheid en betere aanpassing (McCool 1999, Butow 1996).

Bekend is dat artsen en andere zorgverleners niet goed in staat zijn om adequaat spanning, die specifieke begeleiding of ondersteuning vereist, bij mensen met kanker vast te stellen. Systematische signalering met een passend instrument is nodig (Lampic 1994).

Conclusies

Niveau 3	Veel patiënten piekeren in de controlefase over terugkeer van kanker. C Lampic 1994, Papagrigoriadis 2003
Niveau 3	Patiënten hebben weinig kennis van de symptomen die wijzen op terugkeer van kanker. Velen willen die graag weten. C Papagrigoriadis 2003

Niveau 3	Patiëntgerichte follow-up-gesprekken kunnen leiden tot meer tevredenheid en betere aanpassing.
	C McCool 1999; Butow 1996

Overige overwegingen

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 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 1) (Stiggelbout/de Haes 1997, Brown 2002, Papagrigoriadis 2003).

Aanbeveling

De voorlichting over het follow-up traject bij kankerpatiënten 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.

Literatuur

Brown L, Payne S, Royle G. Patient initiated follow up of breast cancer. *Psycho-oncology*, 2002; 11(4): 346-355.

Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, Griffin AM, Dunn SM, Tattersall MH. When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences. *Cancer*, 1996, 77 (12) 2630-2637.

Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, Griffin AM, Dunn SM, Tattersall MH. When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences. *Cancer*, 1996, 77 (12) 2630-2637

Ford S, Fallowfield L, Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. *Soc Med* 1996; 42(11): 1511-1519.

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.

McCool J, Morris J. Focus of doctor-patient communication in follow-up consultations for patients treated surgically for colorectal cancer. *J Manag Med*, 1999; 13(3): 169-177

Papagrigoriadis S, Heyman B. Patients' view on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. *Postgrad Med J*, 2003; 79(933): 403-407

Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninx CM, van Groningen K, Kievit J. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up. *Br J Cancer*. 1997;75(6):914-20.

Uitgangsvragen Subgroep Diagnostiek, Epidemiologische Aspecten.

Epidemiologie/Etiologie:

1. Wat is de incidentie en prevalentie van het NCC?
 - Algemeen/ IN Nederland / regionaal
 - M/F
 - Verschillen in histopathologisch subtype
2. Wat is de verwachting voor de komende 10-20 jaar: stijging, daling, stabiel aantal patiënten?
3. Zijn er predisponerende factoren die de kans op NCC verhogen?
 - En hoe hoog is dat risico dan?
 - Omgevingsfactoren
 - Dieet (roken, obesitas o.a.)
 - Medicatie
 - Predisponerende ziekten
 - Genetisch/erfelijke factoren

Diagnostiek:

4. a) Wat is de frequentie van de klassieke symptomen als pijn, hematurie en palpabele tumor en van paraneoplastische verschijnselen?
 - Frequentie van presenteren en lokale symptomen
 - Frequentie van presenteren met systemische symptomen (paraneoplastische verschijnselen)b) In hoeverre is diagnostiek naar paraneoplastische symptomen zinvol in relatie tot behandeling en complicaties (bv hypercalciëmie)
 - Anamnese m.b.r. lokale en systemische ziekte
 - Waarde fysisch diagnostisch onderzoek bij diagnose NCC
 - Welk aanvullend laboratoriumonderzoek
5. a) Wat is de frequentie van het incidentieloom?
b) Wat is de rol van screening en behandeling hiervan?
 - Nut en voor wie
 - Rol screening bilaterale tumoren

Diagnostiek primaire tumor/metastasen:

6. Welke beeldvormende technieken zijn noodzakelijk?
 - a) Voor differentiatie van gecompliceerde cysten
 - Rol echografie
 - b) Voor stagering van primaire NCC
 - (NB diagnose tumorthrombus : gevoeligheid CT, doppler, MRI/MRA, cavogram; Wanneer CT scan cerebrum; rol botscan en FDG-PET)
 - c) Voor een specifieke therapieplanning
 - (open nefrectomie, laparoscopische nefrectomie, nefronsparende behandeling; rol angiografie)
7. Wat is de rol van een biopsie? Of cytologische punctie
 - a) bij primaire tumor
 - (ook indien geen ook i.v.m. immunotherapie; risico entmetastasen)
 - b) bij metastase

8. Wat is de rol van VC-diagnostiek?
- bij nefronsparende chirurgie
 - bij differentiaal diagnose maligne versus benigne

Classificatie/stadiering:

9. Welke histologische classificatie wordt gebruikt?
- wat is het belang m.b.t. therapie
 - wat is het belang m.b.t. prognose

Uitgangsvragen Subgroep Urologische chirurgische technische aspecten, follow-up, voorlichting en communicatie.

Communicatie/Voorlichting:

10. Welke informatie dient aan een patiënt te worden verstrekt?
11. Wanneer, hoe en door wie vindt de voorlichting plaats?

Behandeling:

12. Wat is de rol van tumornefrectomie bij het niet uitgezaaid NCC en bij het uitgezaaid NCC (mNCC)?
- Welke technische aspecten zijn van belang bij een radicale nefrectomie voor niet gemetastaseerd niercelcarcinoom (toegang, laparoscopisch, adrenalectomie, lymfklieren, vena cava thrombus)
 - Wat is de indicatie voor een tumornefrectomie bij het gemetastaseerd niercelcarcinoom
 - Wat is de indicatie voor embolisatie van de nier?
 - wat is de indicatie voor metastasectomie?
13. Wat is de rol van de nefronsparende behandeling?
- wat is de indicatie voor een nefronsparende behandeling?
 - Welke technische aspecten zijn hierbij van belang (partiële nefrectomie, marges, laparoscopisch, benchsurgery, cryoablatie, radiofrequency ablatie)

Follow-up:

14. Hoe en met welke frequentie wordt de follow-up geregeld?

Uitgangsvragen subgroep systemische behandeling en palliatie

15. Wat is de effectiviteit (antitumor response en overleving van systemische therapie bij gemetastaseerd (stadium IV) en locally advanced niercelcarcinoom?
16. Wat is de rol van nefrectomie voorafgaand aan vraag 15.
17. Wat is de rol van metastasectomie voorafgaand aan vraag 15

Palliatie:

18. Welke palliatieve therapie voor patiënten met specifieke klachten op basis van gemetastaseerd niercelcarcinoom (e.g. botmetastasen, hersenmetastasen)