

Niercelcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 10-12-2010

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke Werkgroep
Urologische Tumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie.....	2
Etiologie.....	4
Screening	6
Diagnostiek	9
Anamnese/LO.....	9
Laboratoriumonderzoek.....	10
Beeldvormend onderzoek.....	10
CT/MRI.....	10
Skeletscintigrafie.....	11
FDG-PET.....	12
PA onderzoek.....	13
Biopsie.....	13
Vriescoupe.....	17
Classificatie.....	18
Gradiëring.....	21
Stadiëring.....	22
Prognostische factoren.....	23
Voorlichting en Communicatie.....	24
Diagnose en prognose.....	24
Besluitvorming.....	26
Behandeling	28
Chirurgie.....	28
Radicale nefrectomie.....	28
Adrenalectomie.....	29
Lymfadenectomie.....	30
Trombectomie.....	31
Laparoscopische radicale nefrectomie.....	32
Embolisatie.....	33
Nefronsparende behandeling.....	34
Voorlichting en psychosociale zorg.....	38
(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling	42
Medisch technisch.....	42
Radiotherapie.....	42
Systemische therapie.....	43
Voorlichting en psychosociale zorg.....	44
Follow-up	47
Medisch technisch.....	47
Voorlichting en psychosociale zorg.....	49
Lokaal recidief/metastasen diagnostiek	52
Natuurlijk beloop.....	52
Medisch technisch.....	52
Prognostische en predictieve factoren.....	53
Beeldvormend onderzoek.....	54
PA onderzoek.....	55
Lokaal recidief/metastasen behandeling	56
Behandeling lokaal recidief.....	56
Tumornefrectomie.....	57
Metastasectomie en radiotherapie.....	58
Palliatieve radiotherapie bij hersenmetastasen.....	61
Systemische therapie.....	65
Inleiding.....	65

Inhoudsopgave

<u>Lokaal recidief/metastasen behandeling</u>	
<u>Targeted therapie algemeen</u>	68
<u>Eerstelijns therapie</u>	69
<u>Tweedelijns therapie</u>	76
<u>Hormonale therapie</u>	79
<u>Chemotherapie</u>	79
<u>Immuuntherapie</u>	80
<u>Chemo-immuuntherapie</u>	83
<u>Psychosociale zorg en voorlichting</u>	84
<u>Voorlichting en communicatie</u>	84
<u>Psychosociale zorg en vast aanspreekpunt</u>	85
<u>TNM classificatie</u>	88
<u>Referenties</u>	90
<u>Bijlagen</u>	134
<u>Notities</u>	158
<u>Disclaimer</u>	160

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

Met 2000 nieuwe patiënten per jaar maakt het niercelcarcinoom ruim 2% van alle oncologische tumoren uit. Er is een geleidelijke toename van de incidentie.

In 2006 is de multidisciplinaire evidence based richtlijn niercelcarcinoom verschenen. Een landelijke richtlijn kan de professionals ondersteunen bij het leveren van kwalitatief goede zorg. Het beschikbaar komen van nieuwe literatuur was voor de Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren van de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) aanleiding om de multidisciplinaire evidence-based richtlijn niercelcarcinoom te reviseren. Deze richtlijn is mogelijk gemaakt met financiering door ZonMw.

Doelstelling

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

Doelgroep

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

Werkwijze werkgroep

In juni 2009 is een knelpunteninventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot zes uitgangsvragen (zie [bijlage 7](#)). Voor iedere uitgangsvraag werd een subgroep geformeerd. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De teksten van de richtlijn niercelcarcinoom uit 2006 zijn binnen de richtlijnwerkgroep door een redactiegroep beoordeeld en waar nodig redactioneel geactualiseerd.

De concept richtlijn is in april 2010 naar alle betrokken wetenschappelijke-, beroeps- en patiëntenverenigingen en de landelijke en regionale tummorwerkgroepen gestuurd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn in september 2010 naar de mandaterende wetenschappelijke- en beroepsverenigingen gestuurd ter autorisatie.

Voor meer informatie over:

- Samenstelling werkgroep en onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 1](#))
- Werkgroepleden (zie [bijlage 2](#))
- Betrokken / autoriserende verenigingen (zie [bijlage 3](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 4](#))
- Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht (zie [bijlage 5](#))
- Format overige overwegingen en formulering aanbevelingen (zie [bijlage 6](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 7](#))
- Literatuursearches (zie [bijlage 8](#))
- Evidence tabellen (PDF klik [hier](#))
- Tabellen overwegingen (zie [bijlage 10](#))
- Rapportage pathologische macroscopie (zie [bijlage 11](#))
- Conclusie PA rapport (zie [bijlage 12](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 13](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 14](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 15](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 16](#))
- Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 17](#))
- Kennishiaten bij de richtlijn niercelcarcinoom (zie [bijlage 18](#))

Epidemiologie

Aanbevelingen:

Incidentaloom

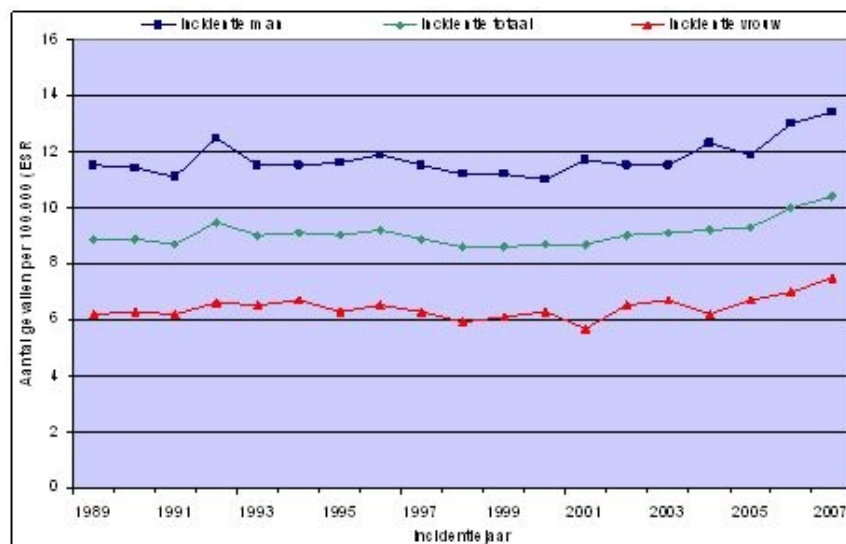
Een ruimte innemend proces in de nier dat bij toeval is ontdekt, dient als een potentiële maligniteit van de nier te worden beschouwd en behandeld. Wanneer deze incidentalomen direct worden behandeld kan dit bij patiënten leiden tot een langere overleving.

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

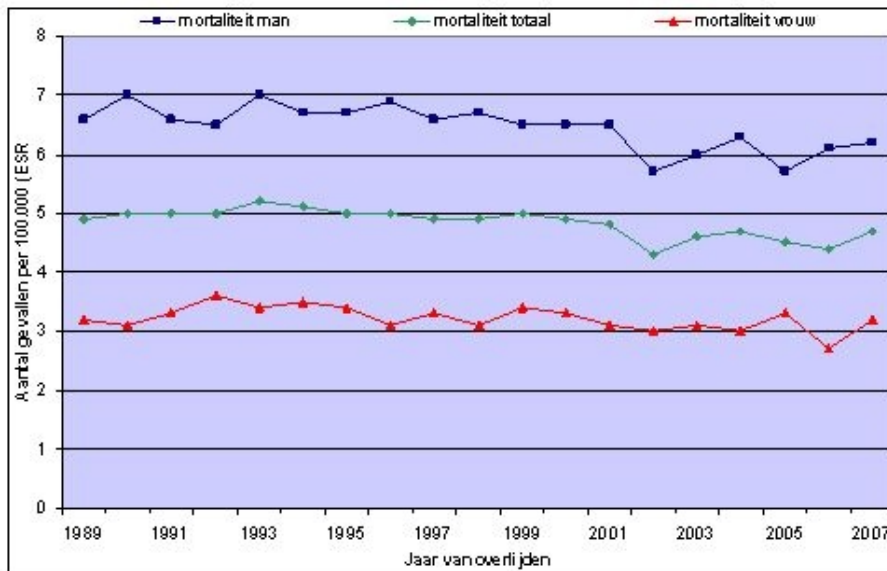
Literatuurbespreking:

Niercelkanker vormt 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker in de wereld en in Nederland. ^{312 409} Meer dan 90% van de gevallen van nierkanker betreffen niercelcarcinomen. ³⁸⁷ De incidentie van niercelkanker is in de tweede helft van de twintigste eeuw gestegen door het toenemend gebruik van afbeeldende technieken en mogelijk door een toename van etiologische factoren, zoals overgewicht. ^{306 235 282} Ook in Nederland nam de incidentie toe, maar is sinds de jaren negentig gestabiliseerd. De voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie van niercelkanker in Nederland neemt de laatste jaren echter weer toe (figuur 1). In 2007 kregen in Nederland ruim 2000 personen niercelkanker (ruim 1200 mannen en ruim 700 vrouwen). De incidentie van niercelkanker in Nederland was in dat jaar 13,4 per 100.000 mannen en 7,5 per 100.000 vrouwen. Niercelkanker komt het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar (<http://nkr.ikcnet.nl/>).

De sterfte aan niercelkanker in Nederland was in de afgelopen decennia stabiel (figuur 2). In 2007 was de sterfte aan niercelkanker 6,2 per 100.000 mannen en 3,2 per 100.000 vrouwen. In dat jaar stierven ruim 900 personen (579 mannen en 394 vrouwen) ten gevolge van niercelkanker (<http://nkr.ikcnet.nl/>). In 2005 waren er naar schatting ruim 10.000 prevalentie patiënten met niercelkanker (5700 mannen en 4500 vrouwen). Als gevolg van het toenemend aantal ouderen in de komende jaren, zal de prevalentie van niercelkanker naar verwachting stijgen tot ruim 18.000 patiënten in 2015 (8800 mannen en 9400 vrouwen) ([Signaleringscommissie Kanker 2004](#)).



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



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

Incidentaloom

Onder een incidentaloom wordt verstaan een maligniteit uitgaande van de nier die per toeval wordt ontdekt omdat er bij patiënten om andere redenen dan de verdenking maligniteit van de nier onderzoek wordt verricht. Screening van de algehele populatie naar de aanwezigheid van niercelcarcinoom valt hier buiten. Naarmate een ruimte innemend proces (RIP) in de nier groter is, neemt de kans toe dat de uiteindelijke PA diagnose een maligniteit van de nier betreft en er geen sprake is van een benigne afwijking. Zo beschrijft Duchene een serie van 173 patiënten waarbij bij een RIP in de nier <4 cm in 58% een maligniteit in de nier werd gevonden, terwijl alle RIPs > 7 cm altijd berustten op maligniteit.⁸⁶

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.^{22 40 81} De laatste 15 jaar is dit percentage gestegen naar 35-50%.^{40 41 22 86 233} Het wijdverbreid beschikbaar komen van de diagnostische modaliteiten echografie en CT-scan verklaart de stijging in voorkomen van het incidentaloom.^{13 22 41 233} Uit dezelfde retrospectieve analyses blijkt dat de incidentalomen ten opzichte van de symptomatische tumoren kleiner zijn ^{22 40 41}, een lager stadium hebben ^{22 81 233 382} en de patiënten in deze groep een langere ziektevrije overleving, alsook een langere overleving tonen.^{22 40 81 233}

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 ^{22 81 233 382}, terwijl Tsui het laatste suggereert.³⁹⁸

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.^{39 185 293} Op grond van het CT beeld valt de toekomstige groeisnelheid niet te voorspellen. Om deze reden kan alleen in een selecte patiëntengroep een watchful waiting beleid worden gevoerd.

Conclusies:

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

In Nederland wordt jaarlijks bij ruim 2000 personen niercelkanker geconstateerd (bij ruim 1200 mannen en ruim 700 vrouwen). De incidentie bedraagt ongeveer 13,4 per 100.000 mannen en 7,5 per 100.000 vrouwen. Jaarlijks overlijden ruim 900 personen ten gevolge van niercelkanker (579 mannen en 394

vrouwen). Ook de prevalentie zal naar verwachting toenemen van ruim 10.000 in 2005 tot ruim 18.000 in 2015.

Incidentaloom

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

Niveau 2 : B Bretheau 1995⁴⁰ , Bretheau 1998⁴¹ , Lightfoot 2000²³³ en C Beisland 2002²² , Duchene 2003⁸⁶

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

Niveau 2 : B Bretheau 1995⁴⁰ , Bretheau 1998⁴¹ , Lightfoot 2000²³³ en C Beisland 2002²² , Dinney 1992⁸¹

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

Niveau 3 : B Lightfoot 2000²³³ en C Beisland 2002²² , Dinney 1992⁸¹ , Bosniak 1995³⁹ , Tsui 2000³⁹⁸

Overwegingen:

Incidentaloom

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

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

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

Etiologie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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

In een meta-analyse van studies uit de periode 1966 tot 1998 is gekeken naar het verschil in relatief risico tussen mannen en vrouwen en naar de kwantitatieve invloed van overgewicht.²⁶ 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.^{61 155 253 393} Vooral nog werd geen relatie gevonden tussen BMI bij diagnose en stadium van de ziekte.³⁴⁸

In een grote internationale case-control studie werd een verband gevonden tussen roken en het krijgen van niercelcarcinoom.²⁵⁵ 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.^{255 358 426} 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.^{248 347 244}

Verschillende studies beschrijven de relatie tussen voedingspatroon en incidentie van niercelcarcinoom.^{34 62 140 156 236 311 418 427} Hier komt uit naar voren dat met name hoge energie-inname het risico op niercelcarcinoom verhoogt (OR in de grootste studie⁴¹⁸ 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.³¹¹ Fruit en groente lijken een risico-verlagend effect te hebben, maar dit wordt niet consistent gevonden.^{34 235 311 418}

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.^{114 256} Andere vormen van niercelcarcinoom op basis van kiembaan mutaties in het genoom zijn het type 1 papillaire niercelcarcinoom (mutatie in het c-Met gen), het chromofobe niercelcarcinoom (mutatie in het Birt Hogg Dubé gen) en het type 2 papillaire carcinoom (mutatie in het fumarate hydratase gen).²⁴⁴ Recent onderzoek toont meer mogelijke erfelijke invloeden.^{33 64 135}

Slechts één studie besteedde aandacht aan schatting van bijdrage aan risico van de verschillende factoren met als parameter 'population attributable risk'.²³ 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.

Conclusies:

Overgewicht, roken en hypertensie spelen een rol bij verhogen van de incidentie van het niercelcarcinoom. Niveau 2 : B Benichou 1998²³, Bergstrom 2001²⁶

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.

Screening

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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

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

Tot op heden zijn er geen kosteneffectiviteitsstudies gepubliceerd over een screeningsprogramma voor de vroegtijdige detectie van het sporadische niercelcarcinoom. Toch zijn er merendeels Japanse studies gepubliceerd over de opbrengst van het screenen van (een deel van) de algemene populatie op de aanwezigheid van niercelcarcinoom middels echografie van het abdomen. Drie Japanse studies leveren detectie percentages op voor niercelcarcinoom in screeningsprogramma's met tienduizenden personen tussen de 0,02% en 0,09%.^{264 394 397} Echter, in de studie van Tosaka kwam naar voren dat 62% van de initiëel als ruimte innemend proces (RIP) bestempelde laesies met echografie na vervolgonderzoek (CT-scan) bleek te berusten op normale varianten.³⁹⁴ Verder werden in het cohort van Mihara lang niet alle niercelcarcinomen ontdekt bij de eerste echo (110/192 tumoren).²⁶⁴ De overige 82 niercelcarcinomen werden ontdekt door seriële follow-up.

Ook is er een Duitse studie gepubliceerd waarbij een tweejaars screeningsprogramma was opgezet voor de algemene bevolking >40 jaar in 2 steden (Mainz en Wuppertal).¹⁰⁰ Als de echografie een massa in de nier liet zien suspect voor niercelcarcinoom werd deze afgegeven als 'equivocal', indien de massa typisch was voor niercelcarcinoom werd de echo als 'positief' afgegeven. Hierop volgde altijd een referentie echo, zo nodig nog gevolgd door CT-scan. In de eerste ronde werden bijna 10.000 personen gescreend. Ruim een jaar later startte de vervolgronde waarbij 79% van de initiële groep terug kwam voor herscreening. Na de 1^e screeningsronde waren er 13 personen met een RIP in de nier, waarvan 9 bleken te berusten op een niercelcarcinoom (0,09%). Bij de 2^e screeningsronde werden nog 2 niercelcarcinomen ontdekt. Op basis hiervan kwam de sensitiviteit voor screening met echografie na 1 jaar follow-up uit op 82% en de specificiteit op 98%. De positief voorspellende waarde van een "positieve" screeningsecho was 50% en van een 'equivocal' screeningsecho 1,8% voor niercelcarcinoom. In dezelfde periode dat het screeningsprogramma liep, werden in totaal 481 patiënten opgenomen in de ziekenhuizen van de screeningsgebieden met een RIP in de nier; slechts 2% bestond uit gescreende patiënten. De grootste groep bestond uit per toeval ontdekte laesies (64%) en 34% ten gevolge van symptomen verdacht voor niercelcarcinoom.

Een andere groep patiënten die veelvuldig gescreend wordt op het voorkomen van niercelcarcinomen zijn patiënten met een erfelijke vorm van niercelcarcinoom, zoals het meest bekende voorbeeld de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) (mutatie in het Von Hippel-Lindau gen). Ongeveer 3% van alle maligniteiten in de nier heeft een erfelijke oorsprong. Bij een positieve familie-anamnese, een relatief jonge leeftijd van de patiënt (<40 jaar) en bilaterale of multifocale niercelcarcinomen, kan men een erfelijke variant van niercelcarcinoom vermoeden. Er zijn ondertussen een tiental syndromen bekend waarbij een erfelijke vorm van niercelcarcinoom ontstaat (zie Etiologie). Zo'n 35-45% van de personen met het Von Hippel-Lindau gen ontwikkelen clear cell niercelcarcinoom in hun leven, dat een belangrijke oorzaak voor mortaliteit is in deze groep.²³⁷ De niercelcarcinomen komen op een vroegere leeftijd voor, zijn vaak multipel en bilateraal

met de kans op ontwikkeling van deze tumoren gedurende het hele leven. Deze patiëntengroep heeft daarom wel baat bij screeningsprogramma's.

De groep verbonden aan de National Institute of Health in Bethesda, Verenigde Staten beschrijven hun resultaten van een management strategie bij patiënten met erfelijke niertumor syndromen.^{87 146} 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.¹⁴⁶

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

Voor andere erfelijke vormen van niercelcarcinoom bestaan geen Nederlandse richtlijnen. Doorgaans wordt een zelfde manier van behandelen geadviseerd als voor VHL: ingrijpen bij verdachte laesies >3 cm.^{63 237}

Verder lijkt echografie voor het vroegtijdig opsporen van niercelcarcinoom minder betrouwbaar dan CT-scan of MRI.⁶⁴

Conclusies:

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

Niveau 3 : B Filipas 2003¹⁰⁰, C Tosaka 1990³⁹⁴, Mihara 1999²⁶⁴

Patiënten en familieleden met het Von Hippel-Lindau gen voor een erfelijke vorm van clear cell niercelcarcinoom hebben waarschijnlijk baat bij frequente screening (iedere 12 maanden) middels echo of MRI op het ontstaan van niercelcarcinoom. Indien solide en 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.

Niveau 3 : C Duffey 2004⁸⁷, Herring 2001¹⁴⁶, [VKGN/STOET](#)

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

Niveau 3 : C Linehan 2003²³⁷, Choyke 1997⁶³, Choyke 2003⁶⁴

Overwegingen:

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

Screening van patiënten en familieleden met het aangedane gen van een erfelijk niercelcarcinoom, is waarschijnlijk wel zinvol, hoewel dit ook niet de hoogste mate van bewijskracht in de literatuur haalt. Ook hier zijn geen kosteneffectiviteitsstudies bekend, maar in het geval van Von Hippel-Lindau (VHL) betreft dit een duidelijk andere patiëntenpopulatie: jonger en met een duidelijk hogere incidentie en mortaliteit van bilaterale niertumoren, zodat mag worden verondersteld dat de balans van screeningsprogramma's hier eerder positief uitvalt in het voordeel van screening. In hoeverre dit ook geldt voor de andere erfelijke vormen van niercelcarcinoom is minder duidelijk; dit hangt af van gegevens zoals in welk percentage mutatie dragers er niercelcarcinoom ontstaat en op welke leeftijd dit meestal optreedt. Wat vervolgens het meest effectieve screeningsprogramma is, wordt ook niet duidelijk uit de literatuur: met welke intervallen gescreend zou moeten worden en met welke onderzoeken (echo, CT-scan, MRI, combinatie). Bij mutatie dragers van VHL en waarschijnlijk ook andere vormen van erfelijke niertumoren lijkt het

verdedigbaar pas bij een RIP grootte van 3 cm nefronsparend chirurgisch te interveniëren: hierbij lijkt er weinig kans op metastasering, waarbij de nierfunctie zo lang mogelijk behouden blijft. Verder adviseert de VKGN/StOET bij mutatiedragers van VHL geen follow-up te doen met CT-scans vanwege de extra stralingsbelasting in een groep patiënten die al verhoogd gevoelig is voor het ontwikkelen van kanker. Dit beleid lijkt ook verdedigbaar voor de andere erfelijke vormen van niercelcarcinoom. Voor wat betreft het vermoeden van een erfelijke vorm van niercelcarcinoom kunnen patiënten worden doorverwezen naar één van de klinische genetische centra in Nederland.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Anamnese/LO

Aanbevelingen:

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

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

Literatuurbespreking:

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

Bij meer dan de helft van de patiënten wordt de diagnose niercelcarcinoom gesteld op grond van een toevallsbevinding, dus zonder klachten.⁴³⁵ Hierbij is er geen verschil tussen patiënten jonger dan 40 jaar en patiënten boven de 40 jaar.¹²⁷ In de studie van Tsui was sprake van een omgekeerde verhouding; 85% van de patiënten had symptomen van niercelcarcinoom en slechts bij 15% van de patiënten werd niercelcarcinoom als toevallsbevinding vastgesteld.³⁹⁸ 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 slechtere prognose kan betekenen.^{65 313} Symptomatische presentatie correleert met een agressieve histologie en gevorderde ziekte.²²⁴ Optredende symptomen zijn in de eerste plaats toe te schrijven aan metastasen (situatie bij ongeveer 30% van de patiënten) en in de tweede plaats aan de klassieke verschijnselen van hematurie, pijn in de flank (bij geschat 10% van de symptomatische patiënten) en een palpabele massa.³⁰⁹ Een Nederlands review noemt dat 10% van de patiënten zich met de klassieke symptomen presenteert.³⁷⁰

Bij niercelcarcinoom kunnen verschillende paraneoplastische verschijnselen optreden. Het vóórkomen ligt tussen 20% ¹³⁰ en 40%.³⁷⁰ 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%).¹⁹⁰ 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.⁴¹¹ Deze verschijnselen kunnen klachtgericht behandeld worden, bijvoorbeeld anemie en hypercalciëmie,¹³⁰ of ziektegericht met radicale chirurgie of systemische therapie.

Conclusies:

De klinische verschijnselen van het niercelcarcinoom kunnen bestaan uit de klassieke verschijnselen (hematurie, flankpijn, massa), uit symptomen veroorzaakt door metastasen en uit paraneoplastische verschijnselen. Ook kunnen verschijnselen afwezig zijn, volgend uit het per toeval stellen van de diagnose. Niveau 3 : C Steffens 2004³⁷⁰, Gold 1996¹³⁰

Overwegingen:

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

richting wijzen. Dit onderzoek bestaat uit laboratoriumonderzoek naar de relevante parameters.

Laboratoriumonderzoek

Aanbevelingen:

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

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

Beeldvormend onderzoek

Literatuurbespreking:

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de paragraaftitel.

CT/MRI

Aanbevelingen:

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

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

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

Literatuurbespreking:

De vroegdiagnostiek van het niercelcarcinoom is belangrijk voor de prognose. Tumoren kleiner dan 2,5 cm hebben een 100% 5-jaarsoverleving en bij 10 cm of groter is de 5-jaarsoverleving minder dan 27%.¹⁰⁷

Incidenteel herkende tumoren hebben een veel betere prognose dan symptomatische tumoren.^{81 169 372}

Daarbij is preoperatieve staging belangrijk voor chirurgische planning.

Bij aanwezigheid van de symptomen van het niercelcarcinoom is er bij het gebruik van diagnostische middelen zoals echografie, CT-scan of MRI een kans om de tumoren in een vroeg stadium te kunnen herkennen. Echografie van niertumoren is weinig specifiek. Er is een verstoring van de architectuur zichtbaar. Tumoren kunnen een echorijk of echoarm aspect hebben. Bij grote tumoren kan er sprake zijn van een wisselend echopatroon. Zowel CT-scan als MRI zijn onnauwkeurig bij het identificeren van ingroei in het perinefritische vet.^{83 95 174 249}

De meefase multidetector spiraal CT gevolgd door reconstructie in coronale richting, geeft tegenwoordig een exact beeld van de anatomie van de nier. Voordeel is dat dit onderzoek sneller verloopt dan een MRI onderzoek, waarbij rekening gehouden moet worden met de extra tijd gerelateerd aan de ademfrequentie. Alle tumoren kunnen zowel met CT-scan als MRI worden gevisualiseerd.^{265 287 283 208}

Door multiplanare reconstructies kan bij de T4 tumoren de ingroei in de omliggende organen worden afgebeeld.^{153 110 180}

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 diagnosticeren maar hierover zijn nog te weinig publicaties.¹⁷⁰

Met dynamisch contrast echografie en CT-scan kan een trombus in de vena renalis of vena cava

aantgetoond worden als vullingsdefect. Voordeel is ook het aantonen van vaatanomalieën. De sensitiviteit wordt beschreven als 50-100% voor een vena cava trombose. Met een 'goede' techniek bereikt men zelfs de 85-91%(Constintanides 1991, Ueda 1988)^{174 24}. Problemen ontstaan door een inadequate contrast bolus, beweging of flow-artefacten.

MRI onderzoek heeft een sensitiviteit van 83-100% voor vena cava trombose en lijkt meer sensitief dan CT-scan (Semelka 1993).^{7 153} Pitfalls ontstaan door vena cava compressie door een grote tumor en flow artefacten. Intraveneus contrast kan de beeldvorming verbeteren (Cheng 1997). Eenzelfde gebruik van multislice spiraal CT lijkt een beter beeld te geven van de venae renalis, vena cava en de vena hepaticae. Hierover is nog geen literatuur bekend voor wat betreft het gebruik bij vena cavatrombus.

Detectie van een tumorthrombus met echografie is eveneens mogelijk, maar dit onderzoek laat in ongeveer 50-75% van de tumoren de cavale thrombus zien.^{81 24 386}

Lymfklieren kunnen met behulp van CT-scan en MRI worden gedetecteerd. Zelfs klieren met een korte asdiameter van 7-10 mm kunnen pathologisch zijn, afhankelijk van de ligging in het abdomen.⁸⁴

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

Decker beschrijft dat MRI van de hersenen alleen bij patiënten met neurologische symptomen moet worden toegepast.⁷³ Daarnaast kan MRI worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor jodiumhoudend contrast.

Conclusies:

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

Niveau 2 : A McClennan 1994²⁴⁹, Doda 1986⁸³, American college of Radiology: [ACR appropriatenes criteria 2002](#)

Skeletscintigrafie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Ossale metastasen van een niercelcarcinoom worden gekenmerkt door een predominant osteolytisch groeipatroon.²⁷² Skeletscintigrafie is sensitiever dan routine radiologische onderzoekstechnieken voor de detectie van osteoblastische ossale metastasen. Skeletscintigrafie onderschat echter de uitbreiding van osteolytische metastasen. Dientengevolge is de sensitiviteit van het skeletscintigram (uitgevoerd met een 99mTechnetium gelabeld difosfonaat) voor de detectie van ossale metastasen relatief laag, afhankelijk van de beoordelingscriteria, ten hoogste 60%.^{369 356}

Conclusies:

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

Niveau 3 : C Staudenherz 1999³⁶⁹

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.³⁶⁹

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).⁴²⁰ 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.

FDG-PET

Aanbevelingen:

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

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

Literatuurbespreking:

Fluorodeoxyglucose-positronemissietomografie (FDG-PET)

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

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

De gevoeligheid van 18F-FDG PET diagnostiek voor de primaire stadiëring van het niercelcarcinoom is gebaseerd op een beperkt aantal studies met een overwegend klein aantal patiënten. De sensitiviteit van 18F-FDG PET voor het niercelcarcinoom varieert in deze studies sterk (32-90%), evenals de specificiteit (70-100%).^{182 333 3} Op grond van deze bevindingen heeft PET geen superieure waarde boven de conventionele diagnostische modaliteiten (CT-scan en MRI). Meerwaarde van PET boven CT-scan/MRI kan wel verwacht worden vanwege het routinematig toepassen van deze techniek als een whole-body onderzoek, waardoor PET van potentiële waarde is gebleken voor het opsporen van afstandsmetastasen, mede omdat met de whole-body techniek locaties in kaart gebracht worden, die met conventionele diagnostiek zonder orgaanspecifieke klachten niet routinematig worden afgebeeld. 18F-FDG PET lijkt bovendien superieur aan conventionele skeletscintigrafie voor de diagnostiek van ossale metastasen met een osteolytisch groeipatroon, zoals bij patiënten met niercelcarcinoom het geval is (zie ook [skeletscintigrafie](#)).⁴²⁰

Conclusies:

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

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

Niveau 2 : A2 Kang 2004¹⁸² en B Aide 2003³, Ramdave 2001³³³, Wu 2002⁴²⁰

Overwegingen:

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

18F-FDG PET toont in de tot nu toe beschikbare, kleine studies vergelijkbare resultaten met conventionele beeldvorming voor het opsporen van afstandsmetastasen, maar detecteert in een aantal gevallen nieuwe laesies, die niet eerder met conventionele diagnostische technieken werden opgespoord.^{333 3} Dit laatste gegeven maakt 18F-FDG PET mogelijk tot een interessant diagnosticum voor de stadiëring van het niercelcarcinoom. Gezien de tot op heden beschikbare studies over 18F-FDG PET voor de stadiëring van het niercelcarcinoom zou dit diagnosticum verder onderzoek verdienen alvorens een definitieve plaats voor 18F-FDG PET in de richtlijn te bepalen.

PA onderzoek

Literatuurbespreking:

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de paragraaftitel.

Biopsie

Uitgangsvraag

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

Aanbevelingen:

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

Er dienen 2-4 histologische naaldbipten afgenomen te worden met een biptnaald op geleide van een introductiecanule. Het naaldbipt kan zowel CT-geleid als echo-geleid uitgevoerd worden afhankelijk van de locale expertise.

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

Literatuurbespreking:

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

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

CT of echo geleide bipten

Er is geen vergelijkend onderzoek gedaan naar de verschillen in opbrengst van de bipten die op geleide van CT of echo werden uitgevoerd. Veelal wordt de keuze van het type beeldvormende diagnostiek bepaald door lokale voorkeur en expertise. Als een niertumor met echografie goed te zien is, kan dit de voorkeur verdienen (realtime imaging dus sneller, geen stralenbelasting, goed onderscheid te maken necrose/tumor door Doppler, goed grote vaten te vermijden door Doppler). Als een niertumor echografisch niet goed te zien is, dan is CT een prima alternatief eventueel voorafgaand aan echogeleide bipten⁵⁷⁰. Maar ook in studies waarin alleen onder CT geleiding werd gebiopteerd gaven een goed resultaat⁵⁴⁹. In de meeste studies werd gebruik gemaakt van 18 Gauge bipten, met 17 Gauge introductiecanule, zodat via hetzelfde traject meerdere bipten konden worden afgenomen, met zo min mogelijk kans op entmetastasen. Meestal werden 2-4 bipten genomen. Één bipt werd onvoldoende beschouwd, omdat de

kans op een niet-conclusief resultaat dan groter is, maar er is weinig vergelijkend onderzoek naar gedaan⁵⁵⁴.

Diagnostische nauwkeurigheid

De diagnostische nauwkeurigheid voor maligne versus benigne tumor varieert in diverse studies van 92 tot 100%⁵⁷⁰ (zie [tabel](#) uitkomst van nierbiopten). In een recente en relatief grote retrospectieve studie van 125 patiënten⁵¹⁹ wordt voor maligniteit een sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde gevonden van respectievelijk 97,7%, 100%, 100% en 100%. Een mogelijke belangrijke bias bij de interpretatie van de resultaten van deze en andere studies is het feit dat een aanzienlijk aantal patiënten na de biopsie geen resectie onderging (geen resectie bij benigne uitslag of in plaats van resectie ablatieve therapie) en daardoor een formele bevestiging van de PA-uitslag van het biopt door histologisch onderzoek van het resectiepreparaat niet mogelijk was.

Voor de nauwkeurigheid van subtypering en gradering zijn twee prospectieve studies gevonden. Neuzillet⁵³⁴ nam biopten bij 88 patiënten met een tumor diameter ≤ 4 cm. Nauwkeurigheid voor maligniteit, subtype en Fuhrman gradering (laag- versus hooggradig) waren respectievelijk 92%, 92% en 69,8%. De biopsie was onvoldoende conclusief in 9,1% van de gevallen. Schmidbauer et al⁵⁴⁹ vonden bij 78 patiënten met een gemiddelde tumor grootte van $4 \pm 1,8$ cm, voor de diagnose maligniteit een sensitiviteit van 93,5% en een specificiteit van 100%. Voor subtypering werd een nauwkeurigheid gevonden van 91% en voor Fuhrmangraad van 76%. In 3% was de biopsie onvoldoende voor een betrouwbare diagnose. Gelijktijdig afgenomen FNA cytologie werd inferieur bevonden ten opzichte van de biopsie. Voor de detectie van maligniteit was de sensitiviteit 90,6 % en de specificiteit 100%. De nauwkeurigheid in subtypering was 86% en in gradering slechts 28%. Het FNA cytologisch onderzoek werd daarom halverwege de studie gestopt. Het FNA cytologisch onderzoek lijkt derhalve minder betrouwbaar voor subtypering en gradering. Volpe et al⁵⁷⁰ vonden subtypering en gradering niet goed mogelijk met FNA. Met de gebruikte zoekcriteria werden geen andere vergelijkende onderzoeken tussen naaldbiopsie en FNA naar de subtypering van het niercelcarcinoom gevonden. Subtypering van een niertumor is mogelijk belangrijk voor de keuze van de systemische behandeling. FNA wordt uiteraard gebruikt bij het diagnosticeren van metastasen van het niercelcarcinoom. Het gebruik van immunohistochemisch onderzoek op paraffine celblokjes kan helpen in de differentiatie tussen verschillende tumortypes en mogelijk ook in de subtypering van het niercelcarcinoom.⁵⁹²

Shannon⁵⁵⁴ selecteerde in een retrospectieve studie 221 patiënten met een tumordiameter ≤ 5 cm waarbij een biopt uit de tumor was genomen. Slechts in 108 patiënten werd een chirurgische resectie gedaan. In deze groep werd voor maligniteit een sensitiviteit van 92,5% en een specificiteit van 100% gevonden bij een positieve en negatieve voorspellende waarde van 100%. Nauwkeurigheid voor subtype niercelcarcinoom was 98%. Ook in de andere retrospectieve studies wordt een diagnostische nauwkeurigheid voor subtype gevonden variërend van 86-98% en voor Fuhrman gradering (laag versus hoog) van 68% tot 78% (zie [tabel](#) uitkomsten van nierbiopten).

In het kader van de revisie van deze richtlijn werd een meta-analyse uitgevoerd op de studies vermeld in de tabel. Deze gaf de volgende resultaten voor de vaststelling van maligniteit, subtypering en Fuhrman gradering: Sensitiviteit voor de detectie van maligniteit was 92,6% (95% CI: 90.0-94.6%)^{509 519 534 554 549 556 570}; nauwkeurigheid voor subtypering van een niercelcarcinoom 91.8% (95% CI: 88.0-94.5%)^{509 534 553 554 549 556 570}; en nauwkeurigheid voor Fuhrman gradering (laag- versus hooggradig) 85.5% (95%CI: 72.6-92.9%)^{509 534 549 570}. Berekening van de nauwkeurigheid (accuracy) is een minder gevoelige methode dan berekening van de sensitiviteit, waardoor de getallen mogelijk een iets te optimistisch beeld geven.

Een beperkende factor bij de toepassing van de percutane biopsie voor de diagnostiek van niertumoren is het relatief hoge percentage niet-conclusieve biopten. In de beschreven studies werden percentages van 2-21% gerapporteerd. Het aantal niet-conclusieve biopten lijkt beïnvloed te worden door het aantal afgenomen naaldbiopten en de tumordiameter. Shannon et al⁵⁵⁴ vonden in een studie van 235 patiënten bij het nemen van 1 naaldbiopt dat 30% niet-conclusief was en bij 2-4 naaldbiopten was dit percentage 22%. Bij een tumordiameter van 3-4 cm waren 13% van de biopten niet-conclusief en bij tumoren <3 cm was dit percentage 30%. Lechevallier et al⁵⁹³ vonden in een serie van 73 biopten onvoldoende kwaliteit van de biopten in 37% van de tumoren <3 cm en in 9% van de tumoren >3 cm. Rybicki et al⁵⁹⁴ vonden in 115 biopten fout-negatieve uitslagen in 2,3% van de tumoren met een diameter van 4-6 cm, in 13% van de tumoren <3 cm en in 12% van de tumoren >6 cm. Onvoldoende kwaliteit van de biopten werd bij de grotere tumoren verklaard door de aanwezigheid van tumornecrose. Daarom werd aanbevolen om zowel een biopt uit het centrum als uit de tumorperiferie te nemen. Volpe et al⁵⁷⁰ vonden in een multivariate analyse een correlatie tussen het percentage diagnostische biopten en de tumor diameter (OR 6,0; $p=0,04$).

Een niet-conclusief biopt houdt in onvoldoende materiaal, fibrose, en/of necrose. Een herhaalde biopsie is

in ongeveer 90% alsnog diagnostisch⁵⁵⁶ en kan, in meer dan de helft van de gevallen alsnog de diagnose maligniteit opleveren. Niet-conclusieve bipten kunnen dus niet zondermeer als niet-maligne beschouwd worden.

Problemen in de diagnostiek zijn vooral gemeld bij oncocytomen. In de studie van Schmidbauer⁵⁴⁹ bleek het in twee van de drie fout-negatieve bipten te gaan om mengvormen van oncocytom - chromofoob niercelcarcinoom in het nefrectomiepreparaat. Lebret⁵⁰⁹ vond bij 3 van 15 patiënten met verdenking op een oncocytom een onzekere diagnose in de biopsie; bij resectie bleek 1 patiënt een chromofoob niercelcarcinoom te hebben. In de studie van Shah⁵⁵³ was 1 van 11 oncocytair lesies onduidelijk bij biopsie, bij resectie werd een chromofoob niercelcarcinoom gevonden. Immuno-histochemisch onderzoek wordt aanbevolen bij de differentiatie van deze twee entiteiten. Het chromofoob niercelcarcinoom geeft een diffuse aankleuring met cytokeratine 7, terwijl het oncocytom een focale aankleuring geeft (Zie ook hoofdstuk Classificatie). Hoewel in de meeste studies genoemd wordt dat er zo nodig gebruik is gemaakt van immuno-histochemie bij de subtypering, is geen systematisch onderzoek gedaan naar de meerwaarde hiervan voor de diagnostische nauwkeurigheid van de bipten. Wel onderzocht Barocas⁴⁴⁹ in een kleine groep patiënten (20) de meerwaarde van DNA-FISH (fluorescentie in situ hybridisatie) voor de diagnose van heldercellig niercelcarcinoom op bipten genomen van resectiepreparaten. De sensitiviteit voor deze diagnose verbeterde van 87% naar 94%, maar deze verbetering was als gevolg van de kleine studiepopulatie niet significant. Gegevens over andere subtypen werden daarom ook niet vermeld. FISH wordt op dit moment niet algemeen toegepast in PA laboratoria bij de diagnostiek van niercelcarcinoom. Naast bovengenoemde studies naar de diagnostische nauwkeurigheid voor de diagnose maligniteit, subtypering en gradering van in situ afgenomen naaldbipten bij een niertumor, zijn er enkele studies die dit onderzocht hebben 'ex vivo', waarbij naaldbipten en/of FNA direct zijn afgenomen van het intacte resectiepreparaat^{589 590 591}. Hierbij was dan wel altijd de gouden standaard, histologische diagnose van het resectiespecimen, aanwezig. Deze studies lieten vergelijkbare resultaten zien als de 'in vivo' studies.

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

Tabel 1 Uitkomst van nierbipten

Referentie	N	Populatie	T diameter mean / median (cm)	Aantal bipten	Niet-diagnostisch bipten (%)	Maligne (%)	N resectie	Uitkomst maligniteit	Uitkomst subtypering	
Neuzillet 2004 ⁵³⁶	88	T ≤ 4 cm	2,8	≥ 2	9	75	62	92% sens.	92% a	
Shah 2005 ⁵⁵³	66	Niet-conclusieve RIP	2.9	1-10	21	53	15		93,8%	
Maturen 2007 ⁵¹⁹	125	Alle RIP met Bx	4,1	1-4	4	56	-	97,7% sens. 100% spec. 100% PPV 100% NPV		
Lebret 2007 ⁵⁰⁹	102	Niet-conclusieve RIP of T < 4cm	3,3	1(-4)	21	58,8	64	94,2% sens.	86% a	
Somani 2007 ⁵⁴⁹	70	Niet-conclusieve RIP		2-4	12,8	58,5	32	93,6% sens.	100%	
Schmidbauer 2008* ⁵⁴⁹	78	Alle RIP	4	2-3 Bx en FNA	3% Bx 11% FNA	79	78	Bx : 92,3% sens. 100%	FNA : 90,6% sens. 100%	Bx : 91% acc.

								spec. 100% PPV 81,3% NPV	spec 100% PPV 70% NPV	
Shannon 2008 ⁵⁵⁴	235	Incidentaloom < 5 cm	2,9	1-4	22 13% T 3-5cm 30% T <3cm 30% 1 Bx 22% 2-4 Bx	75	108	90,2% sens.		98% a
Volpe 2008 ⁵⁷⁰	100	Incidentaloom ≤ 4 cm	2,4	≥ 2 Bx en FNA	16 Bx 39 FNA	79	21	100% sens.		100% in Bx Niet mogel FNA

Legenda

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

Bx = biopsy

FNA = fine needle aspiration

NPV = negative predictive value

PPV = positive predictive value

RIP = ruimte innemend proces

Sens. = sensitiviteit

Spec. = specificiteit

*enige prospectieve studie

Conclusies:

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

Niveau 2: B Neuzillet 2004⁵³⁴, B Schmidbauer 2008⁵⁴⁹, B Maturen 2007⁵¹⁹

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

Niveau 4: mening van de werkgroepleden.

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

Niveau 2: B Neuzillet 2004⁵³⁴, B Schmidbauer 2008⁵⁴⁹ 551, B Shannon 2008⁵⁵⁴

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

Niveau 2: B Neuzillet 2004⁵³⁴, B Schmidbauer 2008⁵⁴⁹, B Volpe 2008⁵⁷⁰ 572

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

Niveau 3: Schmidbauer 2008⁵⁴⁹

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

Niveau 3: Schmidbauer 2008⁵⁴⁹, Lebret 2007⁵⁰⁹

Overwegingen:

Zie tabel Overwegingen (zie [bijlage 10](#))

In de onderzochte studies was de complicatie frequentie van naaldbipten uit een niertumor laag en varieerde van 0% tot 6%. Gerapporteerde complicaties zijn hematomen, bloedingen incidenteel leidend tot transfusie indicatie en pneumothorax. In geen enkele van de recente studies worden entmetastasen beschreven. In oudere studies (voor 1995) worden in totaal 6 casus beschreven, waarbij met name type naald (voorkeur voor niet snijdend versus snijdend), aantal bipten (voorkeur voor kleiner aantal bipten) en gebruik van een introductiecanule (voorkeur voor wel gebruik van een introductiecanule) mogelijk een rol spelen. Het geschatte risico op entmetastasen is kleiner dan 0,01%⁵⁷⁰.

Vriescoupe

Aanbevelingen:

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

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

Vriescoupe bij differentiaal diagnose

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

Literatuurbespreking:

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

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

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

Er is in de literatuur geen consensus aangetroffen over de marge in millimeters om van oncologische radicaliteit te kunnen spreken bij nefronsparende chirurgie.¹⁴² Vriescoupes worden gebruikt voor het intra-operatief beoordelen van het sneevlak.²¹⁰ Er worden geen cijfers gevonden over onderzoek over foutpositieve of foutnegatieve sneevlakpercentages, behoudens één casus in 48 laparoscopische partiële resecties.⁴ Wel worden enkele histologische pitfalls besproken.²⁵² Indien macroscopisch een laag normaal ogend parenchym om de tumor zichtbaar is, heeft het verrichten van vriescoupe-onderzoek geen toegevoegde waarde.²¹¹

Multicentriciteit is afhankelijk van de (pre-operatieve) verwachte/uiteindelijke morfologische subtypering, patiënt-eigenschappen (o.a. von Hippel-Lindau, leeftijd) en tumorgrootte/stadium.^{151 53 195} 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.¹⁹⁵

Vriescoupe bij differentiaal diagnose

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

In geval van solide laesies in ongebruikelijke klinische of radiologische context is classificatie binnen de groep van maligniteiten niet goed mogelijk, veelal door het vóórkomen van ongewone typen tumoren.²¹⁰ In sommige gevallen van is het onderscheid tussen de diagnose oncocytoma danwel niercelcarcinoom niet goed te maken.²¹⁰ Indien er gebruik gemaakt wordt van vriescoupes van naaldbipten komen onzekere en onjuiste beoordelingen tussen benigne en maligne in belangrijke mate voor (30/103).⁷² 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.^{210 28}

Conclusies:

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

Vriescoupe-onderzoek van sneevlakken lijkt een bruikbare methode voor intra-operatieve

radicaliteitsbepaling bij partiële nefrectomie.

[Niveau 3](#) : C Krishnan 2003²¹⁰

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

[Niveau 3](#) : C Kubinski 2004²¹¹

Vriescoupe bij differentiaal diagnose

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

[Niveau 3](#) : C Dechet 1999⁷¹, Krishnan 2003²¹⁰

Overwegingen:

Vriescoupe bij nefronsparende chirurgie

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

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

Classificatie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Histo-pathologische classificatie

In 1996 werd in Heidelberg de eerste classificatie van nierceltumoren opgesteld,²⁰⁴ die gebaseerd was op de resultaten van histopathologisch onderzoek met betrekking tot morfologische overeenkomsten met delen van het nefron³⁸⁹ en cytogenetisch onderzoek.^{203 25} Deze classificatie werd in 2002 met geringe modificaties overgenomen door de WHO. Zie tabel WHO classificatie en onderstaande figuur 1.

De waarde van de huidige histopathologische classificatie wordt verder bevestigd door verschillen in frequentie van cytogenetische afwijkingen^{344 178} en in gen-expressie profielen.^{425 384 111}

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, papillaire niercelcarcinoom en chromofobe niercelcarcinoom van respectievelijk 68,9%, 87,4% en 86,7%.⁵⁸ Ook na stratificatie voor stadium (TNM 1997) en nucleaire graad (Fuhrman) blijven de verschillen significant tussen clearcell niercelcarcinoom enerzijds en papillaire niercelcarcinoom en chromofobe niercelcarcinoom anderzijds (p<0.001), maar niet tussen papillair niercelcarcinoom en chromofobe niercelcarcinoom. Andere, kleinere studies komen tot vergelijkbare resultaten. ^{220 207 320 21}

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.^{8 172 267} Mejean²⁵⁴ 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 en Sanders vinden wel relatieve verschillen in cytogenetische samenstelling die onafhankelijk zijn van graad en stadium (p<0.006). ^{172 344}

Een relatief gunstige prognose wordt gerapporteerd voor het multiloculaire cystic clearcell niercelcarcinoom, ook weer gerelateerd aan een laag stadium en lage graad. ^{281 302 28 43 298}

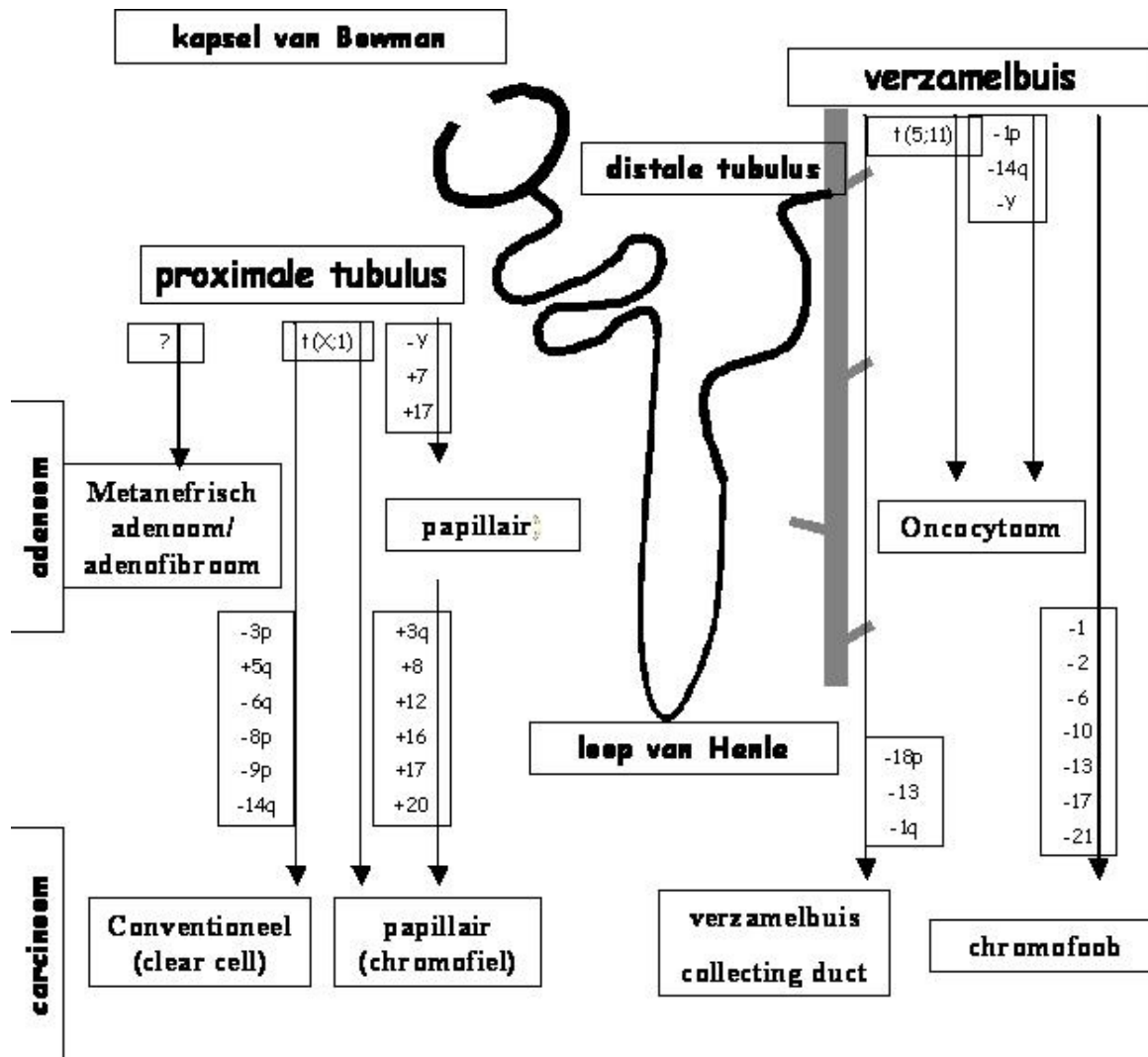
Een relatief ongunstige prognose met lage 5-jaarsoverlevingspercentages wordt gevonden bij de groep van niercelcarcinoom, unclassified (24% 5-jaarsoverleving), sarcomatoïde component (14,5-35%

5-jaarsoverleving) en het collecting duct carcinoma.⁹ Hoewel ook deze bevindingen gerelateerd zijn aan een hoog stadium en graad, blijven ze statistisch relevant na multivariaat analyse.^{421 9 133 432 58 227 32} 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)).^{318 59} Sarcomatoïde component komt zowel in clearcell niercelcarcinoom (5,2%), als papillair niercelcarcinoom (1,9%) en chromofobe niercelcarcinoom (8,7%) voor.⁵⁹

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.^{129 213}

Tabel 1 WHO classificatie 2004 Niercelcarcinomen, bijgewerkt

Subtype	Relatieve frequentie* (%)
Clear cell (<i>synoniem</i> : common or conventional) RCC	80 (50-85)
Multiloculair cystisch clear cell RCC	5
Papillair RCC	11
Chromophoob RCC	4
'Collecting duct carcinoma' (Bellini)	0,5
Renaal medullair carcinoom	zeldzaam
Tubulocystisch carcinoom	zeldzaam
Mucineus tubulair en spindelcel carcinoom	zeldzaam
Folliculair RCC	zeldzaam
RCC, niet nader geclassificeerd	1,4
Translocatie gebonden RCC	zeldzaam
Neuroblastoom-geassocieerd RCC	zeldzaam
RCC = renal cell carcinoma *Cheville 2003 ⁵⁸ , Amin 2002 ⁸ , Graboushi 2002, Lau 2002 ²²⁰ , Lohse 2002 ²⁴⁰ , Onishi 2001 ²⁹⁸ , Moch 2000 ²⁶⁷ , Bielsa 1998 ²⁸ , McKiernan 2002, Srigley 2009 ⁵⁵⁸	



Figuur 1

Conclusies:Histo-pathologische classificatie

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.

Niveau 1 : A2 Cheville 2003⁵⁸ en 2004⁵⁹, Amin 2002⁹, Lau 2002²²⁰, Krejci 2003²⁰⁷, Peralta-Venturina 2001³¹⁸, Beck 2004²¹, Moch 2000⁶⁷, Mejean 2003²⁵⁴, Brinker 2000⁴³, Onishi 2001²⁹⁸, Wu 1998⁴²¹, Leibovich 2003²²⁸, Blute 2004³²

Overwegingen:Histo-pathologische classificatie

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.

Vooral clearcell niercelcarcinoom met een hoge maligniteitsgraad 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.³⁴³

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 oncocytroom, 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 [Immunotypering](#)). Met nadruk wordt hier opgemerkt dat de interpretatie met voortschrijdend inzicht dient te geschieden.

Tabel 2 Immunotypering van het niercelcarcinoom

MA RCC	RCC	CK 18	Vim	CA IX	AMACR	Parv- albumin	CD 117	CD 10	CD 15	CK 7	EpCam BER-EP4	E-cadherin	HMW CK 34BE12
Clear cell	++	++	++	++	-/+	-	-	++	++	-/+	+	-	-
Papillair Type 1 Type 2	++	++	++	+	++	-	-/+	++	++	++	++	+	-/+
Chromophob	-	++	-	-	-	++	++	+	-/+	++	++	++	-
Collecting duct ca	-		++	+	-		-	-		++			++
Tubulocystisch		+	+		+	++		+		+			-
Oncocytroom	-	++	+	-	-/+	++	++	-/+	++	-/+	-/+	++	
Mucineus spindle cel en tubulair ca	-	+	+		++	++	-	-/+	-	++		-	
Urotheelcel carcinoom	-		+	++	+		+	++	+	++	+	++	++

Legenda: - 0-10% + van aantal onderzochte casus; -/+ 10-25% +; + 10-50% +; ++ >50% +. Referenties: <http://www.immunocytochemistry.com/> en Srigley 2009⁵⁵⁸

Gradiëring

Aanbevelingen:

De gradering bij niercelcarcinoom dient te worden aangegeven volgens Fuhrman.

Literatuurbespreking:

Hoewel aanvankelijk geen onafhankelijke prognostische relatie wordt gemeld voor nucleaire gradering,^{93 246 401} blijkt uit studies met een veelal grotere studiegroep wel een duidelijk verband, waarbij ook met multivariaat analyse nucleaire gradering overeind blijft als onafhankelijke prognostische factor.^{203 403 89 267 296 97 98 108 220 240 58 207 228 313} 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%.⁹⁸

Conclusies:

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

Niveau 1: A2 Koutani 1996²⁰³, Usubutum 1998⁴⁰³, Dupre 1998⁸⁹, Moch 2000²⁶⁷, Oh 2000²⁹⁶, Ficarra 2001^{97 98} en 2002⁹⁸, Frank 2002¹⁰⁸, Lau 2002²²⁰, Lohse 2002²⁴⁰, Cheville 2003⁵⁸, Krejci 2003²⁰⁷, Leibovich 2003²²⁸, Patard 2003³¹³

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.⁴³⁶ Lanigan (N=84) vergeleek verschillende graderingsystemen en vond de hoogste interobserver

agreement in het drie-schalig systeem van Syrjanen en Helt.⁴³⁷

Uit vergelijkende gezichtspunten met het oog op verschillende behandelstrategieën is het belangrijk om één systeem te hanteren. Het Fuhrman systeem is goed omschreven, wordt in de meeste grotere studies gebruikt waaruit de bovenvermelde resultaten voortkomen en is overgenomen door de WHO. Zie tabel Fuhrman Graderings Systeem. Nucleaire gradering moet gebaseerd worden op het gebied met de hoogste graad, maar de minimum afmetingen van dit gebied worden niet gedefinieerd. De Mayo Clinic Group stelt voor om daarvoor een afmeting van tenminste 1 high power field (HPF) x400, diameter veld te nemen.²⁴⁰

Tabel Fuhrman Graderings Systeem.

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

Fuhrman 1982¹¹²

Stadiëring

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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.^{267 119 9 107 98 220 58 228 207 308 313} 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 % ($p < 0.0001$).⁹⁸ Een onafhankelijke relatie tussen ziektevrije overleving en tumorgrootte wordt aangetoond door Lau (N=840),²²⁰ waarbij scheiding werd gemaakt tussen tumoren kleiner en groter dan 5 cm ($p < 0.001$) en door Leibovich (N=1671; $p < 0.001$).²²⁸

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

Wunderlich vond een correlatie tussen tumordiameter en graad en tussen tumordiameter en het optreden van lymfogene en hematogene metastasen.⁴²² 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 ($p < 0,001$).¹⁵⁴

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.³⁵ Frequentie van renale sinus invasie was gerelateerd aan tumortype (8,7 % van papillaire en chromofobe niercelcarcinoom versus 60% van clearcell niercelcarcinoom), Fuhrman graad (17% G1/G2 versus 71% G3/G4) en tumordiameter waarbij een significante toename van renale sinus invasie wordt gezien vanaf 4-5 cm tumordiameter (16% < 4 cm versus 38 – 82% vanaf 4 cm - > 7cm).

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

Conclusies:

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

Niveau 1 : A2 Moch 2000²⁶⁷, Gettman 2001¹¹⁹, Amin 2002⁹, Frank 2002¹⁰⁸, Ficarra 2002⁹⁸, Lau 2002²²⁰, Cheville 2003⁵⁸, Leibovich 2003²²⁸, Krejci 2003²⁰⁷, Pantuck 2003³⁰⁸, Patard 2003³¹³, Bonsib 2004³⁵

Prognostische factoren**Aanbevelingen:**

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

Literatuurbespreking:

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.^{267 9 108 229 32 58 59} 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.⁴³

Microvaatinvasie (MVI) wordt ook als prognostisch ongunstige factor gevonden^{326 276 131}, maar niet altijd onafhankelijk van stadium of graad.^{9 162} Ishimura en Goncalves vinden MVI als onafhankelijke prognostische factor bij patiënten met een pT1 of pT2 ziekte.^{162 131} 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, pT1-4.³²⁶ 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, pT1-3.¹³¹ 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.¹⁶² Bij multivariaat analyse blijkt MVI geen onafhankelijke prognostische factor te zijn in de hele studiepopulatie, maar wel bij de patiënten met pT1-2 stadium.

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

Mrstik heeft een relatief kleine populatie van 58 patiënten onderzocht met gelokaliseerd niercelcarcinoom, pT2-4.²⁷⁶ Tumorprogressie over 5 jaar vond plaats bij 75% van de patiënten met MVI versus 10% van de patiënten zonder MVI (p<0.0001). Bij stratificatie blijft MVI significant (p=0.01).

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

Conclusies:

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

Niveau 1 : A2 Moch 2000²⁶⁷, Amin 2002⁹, Frank 2002¹⁰⁸, Leibovich 2003²²⁸, Blute 2004³², Cheville 2003⁵⁸ en 2004⁵⁹

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

Niveau 1 : A2 Van Poppel 1997³²⁶, Amin 2002⁹, Ishimura 2004¹⁶², B; Goncalves 2004¹³¹, C; Mrstik 1992²⁷⁶

Overwegingen:

De artikelen van Frank¹⁰⁸, Leibovich²²⁸, Blute³² en Cheville⁵⁹ betreffen dezelfde onderzoeksgroep en waarschijnlijk ook dezelfde patiëntenpopulatie. Cheville vindt geen relatie met de uitgebreidheid van de tumornecrose.⁵⁹ 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 sinusoïdale vaten heeft waar tumor in uitpuilt. Zolang deze prognostische factoren niet verder geconsolideerd zijn en er geen behandelstratificatie op basis hiervan plaats vindt, is rapportage misschien wel aan te bevelen, maar (nog) niet noodzakelijk. Zie ook Rapportage Pathologie Macroscopie (zie [bijlage 11](#))
Zie ook Conclusie PA rapport (zie [bijlage 12](#))

Voorlichting en Communicatie

Literatuurbespreking:

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de paragraaftitel.

Diagnose en prognose

Aanbevelingen:

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

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

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

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

Literatuurbespreking:

De meerderheid van de patiënten met kanker in de westerse wereld verwacht volledig te worden geïnformeerd, niet alleen over de diagnose, ook over behandelopties en prognoses,⁹⁰ positieve, maar óók negatieve informatie.⁹⁴

Patiënten beleven de diagnosemededeling met een variatie aan emotionele reacties zoals schok 54%,

vrees 46%, acceptatie 40%, verdriet 24% en verwardheid. Verwardheid kan in belangrijke mate bijdragen aan spanning. De patiënt moet daarom het advies krijgen om een naaste mee te nemen naar het gesprek over de onderzoeksuitkomsten, zeker als bij het vermoeden op niercelcarcinoom nader onderzoek geïndiceerd is.

Vaardigheden die belangrijk zijn bij het communiceren van de diagnose zijn respect, openheid, eerlijkheid, flexibiliteit, empathie en het exploreren van gevoelens en verwachtingen bij patiënten.⁹⁰ De combinatie van empathie en exploreren is een van de krachtigste manieren om steun te geven.¹⁹²

Goede communicatie over de diagnose bevordert de aanpassing aan de ziekte en heeft een positief effect op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid.^{354 48}

De kwaliteit van de communicatie bij de diagnose zet de toon voor de toekomstige gesprekken.²⁶⁸

Belangrijke bron van misverstanden tijdens het slechtnieuwsgesprek is het gebruik van jargon.²²⁵ Als in het slechtnieuwsgesprek, het vertrouwen van de patiënt wordt geschaad, dan blijft dit geschade vertrouwen vaak aanwezig gedurende de volgende fases in het ziektraject, zelfs wanneer men van hulpverlener verandert.¹⁹²

Slecht nieuws geven blijft overweldigend, hoe goed de zorgverlener zich ook voorbereidt.²⁶⁸

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.²²⁵ Lee stelt dat deze stress de vaardigheden van de arts om zich te richten op de behoeften van de patiënt, (negatief) zal beïnvloeden.²²⁵ Voor veel patiënten zijn prognose en levensvooruitzichten belangrijker gespreksonderwerpen dan de diagnostische uitkomsten.²²⁵

In volgorde van belangrijkheid:

- 80% kwalitatieve prognose (is de ziekte dodelijk) ^{94 184}
- 50% kwantitatieve prognose (levensduurverwachting) ^{47 184 225}
- 50% levensvooruitzichten (gevolgen voor het dagelijks leven) ^{47 225}
- 18% behandeling ^{47 225}
- 14% diagnostische uitkomsten ^{47 225}

In diverse studies werd aangetoond dat patiënten zelden informatie over de (kwantitatieve) prognose ontvangen.^{225 206} Artsen bespreken in de meeste gevallen de prognose niet als patiënten er niet zelf naar vragen. Artsen staan aarzelend tegenover het geven van een prognose, omdat niet met precisie te voorspellen is wat er gaat gebeuren en genoemde termijnen met een absoluut karakter worden geïnterpreteerd. Uit verschillende studies blijkt dat artsen geneigd zijn de overlevingsduur eerder te overschatten dan te onderschatten, maar de voorspellingen wijken niet in extreme mate af van de werkelijke overleving.^{94 125} Verder blijkt: hoe korter de overlevingstijd hoe juister de voorspelling.¹²⁵ Het merendeel van de kankerpatiënten heeft tijdens het slechtnieuwsgesprek weinig oor voor informatie over de behandeling.³⁹⁵ Een uitgebreidere bespreking van de behandelopties zou dan ook op een ander moment gepland moeten worden.

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

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

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

Conclusies:

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

Niveau 3 : C Kaplowitz 2002¹⁸⁴, Fallowfield 2002⁹⁴, Butow 1996⁴⁸, Lee 2002²²⁵

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

Niveau 3 : C Ellis 1999⁹⁰, Fallowfield 2002⁹⁴

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

Niveau 3 : C Ellis 1999⁹⁰, Shilling 2003³⁵⁸, Mohr 2004²⁶⁸

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.

Besluitvorming

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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

Het is voor de besluitvorming noodzakelijk dat de patiënt aard en doel van de behandeling en de keuze-mogelijkheden 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.⁴⁷ Daarnaast dienen de eerste reacties en emoties op de diagnose enigermate te zijn weggeëbd, voordat de patiënt kan openstaan voor nieuwe informatie.³⁹⁵

De voorkeuren van de meeste patiënten gaan uit naar participatie in de besluitvorming. Dowsett vond dat 36% van de patiënten de voorkeur gaf aan een gelijke rol in de besluitvorming voor arts en patiënt, dat 25% van de patiënten zelf wilde beslissen, rekening houdend met advies van de arts en dat 29% wilde dat de arts een beslissing nam, rekening houdend met de mening van de patiënt.⁸⁵ Lee stelde vast dat 67% van de patiënten een actieve rol wilde in de besluitvorming, variërend van alléén beslissen tot een gezamenlijk besluit.²²⁵

De schok om een levensbedreigende ziekte te hebben, kan voor sommige patiënten aanleiding zijn om meer op hun arts te vertrouwen bij het nemen van een besluit dan vooraf gedacht.¹⁴³ 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.^{377 385}

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.¹⁴³ 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.⁸⁵ Tamburini heeft vastgesteld dat bij patiënten met kanker de subjectieve evaluatie van hun ziekte meer bepalend is voor het besluit dan de wetenschappelijke feiten.³⁸⁵ 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.²²⁵

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.^{47 94}

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%.²⁴²

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

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

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

Conclusies:

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

Niveau 3 : C Harris 1998¹⁴³, Dowsett 2000⁸⁵, Lee 2002 (review)²²⁵

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

Niveau 3 : C Butow 1995⁴⁷

Behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Chirurgie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Radicale nefrectomie

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) radicale nefrectomie wordt grotendeels bepaald door de uitgebreidheid en de grootte van de niertumor, en mede door de voorkeur en de ervaring van de uroloog.

Literatuurbespreking:

Robson beschreef de techniek van de radicale 'en bloc' tumornefrectomie.³³⁹ Deze omvat de volgende chirurgisch oncologische principes:

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

Het vroeg onderbinden van de vaten voorafgaand aan de manipulatie van de nier, zou spreiding van tumorcellen voorkomen. Dit is nooit wetenschappelijk bewezen in gecontroleerde studies.²⁶¹ Vergelijkende studies tussen de transperitoneale en de extraperitoneale (translumbale) benadering voor T1 –T3 tumoren tonen geen verschil in overleving en minder complicaties na lumbotomie.^{380 82 181} 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.^{2 88}

Conclusies:

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

Niveau 3 : C Mickisch 1998²⁶¹

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

Niveau 3 : C Abbou 1999², Dunn 2000⁸⁸

Overwegingen:

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

Adrenalectomie**Aanbevelingen:**

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.

Literatuurbespreking:

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.^{338 417} De meeste retrospectieve studies die groepen patiënten vergelijken die wel en geen bijkomende adrenalectomie ondergingen, tonen geen verschil in overleving.^{338 230 205 345} 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.³¹⁷ 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%.^{122 399 362} De specificiteit varieert van 40 tot 99%.^{230 399}

In de retrospectieve studie van Tsui betreffende 511 patiënten hadden 29 patiënten (5,7%) een bijniermetastase.³⁹⁹ Van deze patiënten was de CT-scan in 26 gevallen abnormaal. Van de 482 patiënten zonder bijniermetastase waren slechts 2 preoperatieve CT-scans verdacht. Gill onderzocht retrospectief bij 157 patiënten de correlatie tussen CT-scan en histologie van de bijnier.¹²² 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%).⁴²² 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%).¹⁹⁸ 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.²¹² In 19 gevallen was de CT-scan positief. In de studie van von Knobloch betreffende 589 patiënten, hadden er 19 (3,2%) een bijniermetastase.¹⁹⁶ 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:

Van alle bijniermetastasen is bijna de helft afkomstig van bovenpoolstumoren.

Niveau 3 : C Kuczyk 2002²¹², Paul 2001³¹⁷, Tsui 2000³⁹⁹

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

Niveau 3 : C Kozak 1996²⁰⁵, Kuczyk 2002²¹², Gill 1994¹²², Leibovitch 1995²³⁰, Wunderlich 1999⁴²², Paul 2001³¹⁷

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

Niveau 3 : C Leibovitch 1995²³⁰, Kozak 1996²⁰⁵, Sandock 1997³⁴⁵, Paul 2001³¹⁷

Lymfadenectomie**Aanbevelingen:**

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

Literatuurbespreking:

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%).^{31 266 388} Bij gemetastaseerde ziekte of tumorthrombus in de vena renalis kan de incidentie oplopen tot 45%.^{308 139} In een studie van Studer blijken slechts 42% van de pre-operatief vergrote klieren op CT-scan, histologisch positieve klieren te zijn.³⁷⁸ Blom rapporteert over 72 patiënten met intra-operatief vergrote klieren, waarvan er uiteindelijk slechts 13 (18%) bewezen lymfkliermetastasen hadden.³¹ 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.^{308 334} Slechts enkele retrospectieve studies suggereren een mogelijk verbeterde overleving ten gevolge van een additionele klierdissectie.^{319 147 121} 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.¹⁴⁷ 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.¹⁴⁷

Er zijn een aantal niet-gerandomiseerde retrospectieve studies die geen overlevingswinst aantonen na radicale nefrectomie met lymfadenectomie.^{266 360 346 303} De studie van Schafhauser omvat 1035 patiënten met niercelcarcinoom zonder metastasen.³⁴⁶ 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.³⁰³ 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 M0.³¹ Van de 336 patiënten bij wie een complete klierdissectie werd uitgevoerd, hadden er slechts 11 positieve klieren

(3,3%). Na een mediane follow up van 5 jaar is slechts 17% van de patiënten progressief of overleden en er zijn geen verschillen in progressie of overleving tussen de twee groepen. De 5-jaarsoverleving van de gehele populatie bedraagt 82%. De auteurs zijn van mening dat het nog te vroeg is om definitieve conclusies te trekken, vooralsnog mag er geen toegevoegde waarde worden toegekend aan de additionele lymfadenectomie.

De lange termijn data van deze studie gepubliceerd in 2009 laten zien dat er geen verschil in overleving is tussen patiënten die wel of geen uitgebreide lymfadenectomie kregen. Hierbij moet worden opgemerkt dat het aantal patiënten met lymfekliermetastasen laag was, waardoor de betekenis van lymfadenectomie bij aanwezigheid van lymfekliermetastasen is nog steeds onduidelijk is. Complete lymfeklierdissectie leidt niet tot verhoogde morbiditeit en/of mortaliteit⁴⁵⁶.

Conclusies:

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

Niveau 2 : A2 Blom 1999³¹, B Schafhauser 1999³⁴⁶, Minervini 2001²⁶⁶, Ou 2001³⁰³, Blom 2009⁴⁵⁶

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

Niveau 3 : C Studer 1990³⁷⁸

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

Niveau 3 : C Pantuck 2003³⁰⁸, Vasselli 2001⁴⁰⁶

Overwegingen:

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

Trombectomie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Volgens de literatuur komt niercelcarcinoom met tumortrombus in de veneuze circulatie voor in 4 tot 10% van de gevallen. Over het algemeen wordt gesuggereerd dat de aanwezigheid van een tumortrombus in de vena renalis of de vena cava inferior van weinig invloed zou zijn op de overleving, indien een radicale nefrectomie met complete trombectomie mogelijk is.²⁹ Indien geen metastasen aanwezig zijn, is totale chirurgische extirpatie inderdaad de enige kans voor deze patiënten.^{121 29 433 383} Indien wel metastasen aanwezig zijn, blijft de prognose slecht ondanks een eventuele radicale chirurgische verwijdering van de tumortrombus. De 5-jaarsoverleving van patiënten met niercelcarcinoom en tumortrombus in de vena cava inferior, zonder metastasen, bedraagt 47 tot 72%; mét metastasen 0 tot 20%.^{433 383 364 292} Recent onderzoek toont aan dat niercelcarcinomen met een veneuze tumortrombus biologisch agressiever zijn (meestal grotere tumoren, met hogere stadiëring en gradering, en hogere incidentie van metastasen).⁴³³ In een retrospectieve analyse van Zisman –de grootste serie uit de recente literatuur- worden 207 patiënten met veneuze tumortrombus vergeleken met 607 patiënten zonder trombus.⁴³³ Van de 100 patiënten met een trombus in de vena cava inferior waren er 21 met supradiafragmatische uitbreiding, waarvan 14 tot in het rechter atrium. De incidentie van metastasen in de groep met tumortrombus is meer dan twee maal zo hoog in vergelijking met de groep zonder trombus (63% versus 25%). In geval er geen metastasen (NOM0) zijn is de 2- en 5-jaarsoverleving respectievelijk 83% en 72% voor patiënten met een tumortrombus in de vena cava inferior, en respectievelijk 90% en 68% voor patiënten met een trombus in de vena renalis. Deze

laatste overlevingspercentages zijn vergelijkbaar met die van patiënten zonder tumortrombus (respectievelijk 93% en 81%). Het feit dat tumoren met een trombus in de vena renalis in principe eerder gediagnostiseerd worden dan niercelcarcinomen met een trombus in de vena cava inferior, maakt hun prognose gunstiger. Patiënten met een tumortrombus blijken vaker een lokaal recidief te vertonen binnen 6 maanden.

Het blijft onduidelijk of het craniale niveau van de trombus in de vena cava inferior van prognostisch belang is. Recente studies tonen aan dat de craniale uitbreiding van de trombus geen invloed zou hebben op de overleving, bij niet-gemetastaseerde niercelcarcinomen, indien een radicale en veilige chirurgische techniek wordt toegepast (vaak met cardiopulmonale bypass en diepe hypothermic circulatory arrest).^{126 368} Lokale tumor uitbreiding zou wel van prognostisch belang zijn, eerder dan het niveau van de tumor trombus in de vena cava inferior.⁴³³ De hoge peri-operatieve mortaliteit (tot 40%) bij supradiafragmatische tumortrombi draagt eveneens bij tot een slechtere overleving.³⁶⁸

Conclusies:

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

Niveau 2 : B Skinner 1989³⁶⁴, Novick 1990²⁹², Swierzewski 1994³⁸³, Zisman 2003⁴³³, Bissada 2003²⁹

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

Niveau 2 : B Zisman 2003⁴³³, Giberti 1997¹²¹, Ciancio 2002, Bissada 2003²⁹, Glazer 1996¹²⁶, Staehler 2000³⁶⁸

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

Niveau 4

Overwegingen:

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

Laparoscopische radicale nefrectomie

Aanbevelingen:

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

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

Literatuurbespreking:

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

Er zijn drie laparoscopische benaderingen: transperitoneaal, retroperitoneaal en 'hand-assisted'. Inmiddels is gebleken dat de laparoscopische benadering voor T1 en T2 (T3a) niercelcarcinomen oncologisch effectief en vergelijkbaar is met de open radicale nefrectomie.^{88 50 123 300 56 327 166 375} De studie van Cadeddu betreffende 157 patiënten toont een 5-jaars ziektevrije overleving van 91%.⁵⁰ 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.²⁷ Laparoscopie wordt ook toegepast bij uitgebreide en gemetastaseerde nierceltumoren (cytoreductieve nefrectomie).⁴¹² In de handen van ervaren endo-urologen is open conversie tijdens de laparoscopische interventie nauwelijks nog aan de orde (3 tot 7%).^{5 405} 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.^{402 216} 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.³³⁴ In een andere studie komen noch locale recidieven noch poortmetastasen voor bij 145 nefrectomiën.³⁰⁰ Slechts enkele casuïstische mededelingen over poortmetastasen zijn beschreven.

Conclusies:

De laparoscopische radicale nefrectomie heeft een lagere morbiditeit dan de open chirurgische nefrectomie.

Niveau 2 : B; Gill 2000¹²³, Dunn 2000⁸⁸, Ono 2001³⁰⁰, Chan 2001⁵⁶, Portis 2002³²⁷, Stifelman 2003³⁷⁵, C; Cadeddu 1998⁵⁰

Bij voldoende expertise is de laparoscopische radicale nefrectomie oncologisch even effectief als de open chirurgische nefrectomie voor gelocaliseerde tumoren (T1 en T2), en mogelijk ook voor T3 tumoren.

Niveau 2 : B; Gill 2000¹²³, Dunn 2000⁸⁸, Ono 2001³⁰⁰, Chan 2001⁵⁶, Portis 2002³²⁷, Stifelman 2003³⁷⁵, C; Cadeddu 1998⁵⁰

Overwegingen:

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

Embolisatie

Aanbevelingen:

Massale hematurie en uitgesproken locale pijn vormen een indicatie voor het verrichten van palliatieve embolisatie bij patiënten die inoperabel zijn, of bij gemetastaseerd niercelcarcinoom of bij patiënten in een slechte conditie.

Literatuurbespreking:

Er worden twee indicaties beschreven voor transarteriële embolisatie van niercarcinomen: de pre-operatieve embolisatie en de palliatieve embolisatie om locale symptomen zoals pijn en massieve haematurie onder controle te krijgen. Het nut van de pre-operatieve embolisatie, waarbij een reductie wordt beoogd van de vascularisatie en het volume van de nier, is nog steeds controversieel.²⁸⁰ 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.¹⁹ Alhoewel er volgens de meeste auteurs geen rol is weggelegd voor de pre-operatieve embolisatie,^{280 218} beweren anderen dat de embolisatie een overlevingswinst oplevert.⁴³⁰ 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.^{280 150} Of de embolisatie enig effect heeft op de progressie

van de tumor is echter niet bekend. In een retrospectieve studie bij gemetastaseerde nierceltumoren, waarbij 54 patiënten met en zonder embolisatie worden vergeleken, blijkt er een significante verbetering van de overleving bij de groep met embolisatie.²⁹⁹ Grootschalige prospectief gerandomiseerde studies ontbreken echter om hierover een definitief oordeel te vellen.

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

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

Conclusies:

Het dient sterk te worden betwijfeld of de pre-operatieve embolisatie van de nier enige waarde heeft.

Niveau 3 : C Lanigan 1992²¹⁸, Munro 2003²⁸⁰

Massale hematurie en uitgesproken locale pijn vormen een indicatie voor het verrichten van palliatieve embolisatie bij patiënten die inoperabel zijn, of bij gemetastaseerd niercelcarcinoom of bij patiënten in een slechte conditie.

Niveau 3 : C Munro 2003²⁸⁰, Hom 1999¹⁵⁰

Overwegingen:

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

Nefronsparende behandeling

Uitgangsvraag

Welke behandeling voor patiënten met kleine (

Aanbevelingen:

Radicale nefrectomie versus nefronsparende behandeling

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

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

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

Laparoscopische partiële nefrectomie, cryoablatie en radiofrequency ablatie

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

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

Literatuurbespreking:

De indicatie voor nefronsparende behandeling bij niercelcarcinoom.

Een nefronsparende behandeling is de standaardbehandeling bij niercelcarcinoom in een (functionele) mononier, als dit technisch mogelijk is. Bij een centrale ligging van de tumor wordt er soms gebruik gemaakt van speciale technieken zoals in situ koelen en perfusie van de nier, benchchirurgie en autotransplantatie. De kans op een lokaal recidief na een noodzakelijke nefronsparende behandeling is 4-6%.^{431 96}

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.³⁸¹ Gebruik van intra-operatieve echografie kan het kiezen van een veilig klievingsvlak vergemakkelijken. Enucleatie van tumoren wordt afgeraden in verband met de kans op een positief snijvlak.

In de afgelopen jaren is een geleidelijke verschuiving opgetreden van het uitvoeren van een radicale nefrectomie, bij aanwezigheid van een normale contralaterale nier, naar het toepassen van electief nefronsparende behandeling. Een argument voor radicale nefrectomie is het in 11% van de gevallen voorkomen van (microscopische) multifocale tumoren, met name bij grotere tumoren.²⁸⁸ In de meeste series wordt de arbitraire grens van <4 cm aangehouden voor het al dan niet electief nefronsparend behandelen. In sommige series wordt <7 cm aangehouden. Ook de lokatie van de tumor in de nier is een belangrijke factor die invloed heeft op de mogelijkheid om nefronsparend te behandelen. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de effectiviteit van radicale nefrectomie met die van een partiële nefrectomie vergelijken.

In een prospectief gerandomiseerde multi-institutionele fase 3 studie van de EORTC werden 541 patiënten geïnccludeerd, waarvan 268 open partiële nefrectomieën (NSS) vergeleken werden met 273 open radicale nefrectomieën inclusief een gelimiteerde lymfeklier dissectie. Het eindpunt van de studie was ziektevrije overleving en morbiditeit van de behandeling. Tot op heden zijn alleen de data betreffende de morbiditeit gepubliceerd, waarvan de follow-up periode niet is aangegeven. De ziektevrije overleving is nog niet gerapporteerd aangezien de follow-up nog moet worden afgerond. Het percentage van tumoren ≤4 cm in de arm van de radicale nefrectomie was 84,6% en in de arm van NSS 80,6%. Bij alle patiënten kon een tumor subtypering worden aangegeven. De gradering ontbrak in 3,7% van de patiënten. De gebruikte graderingsmethode werd niet vermeld. Deze studie suggereert dat NSS veilig is met een licht verhoogd complicatie ratio welke voornamelijk is terug te voren op intraoperatieve bloeding vergeleken met radicale nefrectomie⁵³⁹.

Een niet gerandomiseerde vergelijking tussen partiële en radicale nefrectomie toonde geen verschil in overleving.²¹⁹

Een lokaal recidief na een electieve partiële nefrectomie wordt gerapporteerd in 2-4% van de patiënten,^{46 75 381} welke hoger is dan na radicale nefrectomie. Voorstanders van de nefronsparende behandeling wijzen erop dat in de meeste gevallen lokale recidieven tijdig kunnen worden herkend en behandeld. De follow-up na een partiële nefrectomie dient daarom gericht te zijn op het detecteren van lokale recidieven. Een multi-institutioneel onderzoek vergeleek de invloed op overleving tussen 111 patiënten met een positief snijvlak na partiële nefrectomie versus 664 patiënten met een negatief snijvlak na partiële resectie⁴⁵². Van de patiënten met een positief snijvlak werd in 83,8% een expectatief beleid gevoerd. De recidief vrije-, kanker specifieke- en algehele overleving bleek niet te verschillen tussen beide groepen. De gemiddelde follow-up bedroeg echter slechts 37 maanden, wat relatief kort is gezien de groeisnelheid van het niercelcarcinoom en de beperkte resolutie van de beeldvorming voor detectie hiervan. Voor de technieken cryochirurgie en radiofrequency ablatie geldt dat er meer lokale recidieven optreden na primaire behandeling in vergelijking met een partiële nefrectomie⁵³⁹.

De vraag is welke behandeling voor patiënten met kleine niertumoren (open of laparoscopische radicale of partiële nefrectomie, cryo- of radiofrequency ablatie) de hoogste kans geeft op ziektevrije- en algehele overleving. Het blijkt dat er geen systematische reviews en geen gerandomiseerde studies zijn die deze vraag adequaat kunnen beantwoorden.

In een systematische review werden 797 patiënten die een radicale nefrectomie (RN) ondergingen, vergeleken met 1211 patiënten die een partiële nefrectomie (NSS) kregen voor tumoren met een maximale diameter van 4 cm in de aanwezigheid van een normale contralaterale nier. De gedefinieerde eindpunten waren ziekte progressie en overleving. Hoewel de laparoscopische radicale nefrectomie en laparoscopische niersparende chirurgie werden meegenomen was over het algemeen de follow-up van deze methoden te kort om een goede uitspraak hierover te kunnen doen. De ratio van ziekte progressie, gedefinieerd door de aanwezigheid van een lokaal recidief, was 0,4 % (0-2,3 %) en 1,47 % (0-7,3 %) en kans voor metastasen op afstand was 4,8 % (1,5-8,6%) en 0,69 % (0-5,2%) voor RN en NSS, respectievelijk. De ziektevrije overleving na RN was 94,75 % (89-97%) met een gemiddelde follow-up van 61.2 maanden (38-120 maanden) vergeleken met 98,3 % (97,3-100%) met een gemiddelde follow-up van 47.4 maanden (33-75 maanden) in de NSS groep. Alleen het verschil in ratio voor de kans op metastasen was significant ten nadele van NSS ($p < 0.05$). Opgemerkt dient te worden dat er een verschil bestond in de gemiddelde follow-up welke de uitkomst van deze vergelijking kan hebben beïnvloed⁵¹³.

De beschikbare literatuur (MEDLINE) over niertumoren ≤ 4,0 cm diameter die zijn behandeld met cryoablatie (CA) of radio-frequentie ablatie (RFA) werd met elkaar vergeleken 507. In totaal werden 47 series, afkomstig uit 45 instituten, beoordeeld. 1375 niertumoren met een gemiddelde grote van 2,64 cm

werden behandeld, waarvan 600 met CA en 775 met RFA. De uiteindelijke histologische diagnose van de tumoren was in 82,3 % voor CA en in 62,2 % voor de RFA groep bepaald. De gemiddelde duur van de follow-up was 22.5 maanden voor CA en 15.8 maanden voor RFA. Dit verschil is niet significant ($p=0.53$). Totaal is 75% van de CA laparoscopisch of open uitgevoerd. Daarentegen in de RFA groep is 94% percutaan ondersteund met beeldvorming verricht. De ratio van lokale tumorprogressie is in CA 5,2% en voor RFA 12,9% en is significant ($p<0.0001$). Echter, in de analyse is aangegeven dat de lokale tumorprogressie is gedefinieerd op basis van beeldvorming waarvan een onbekend percentage slechts pathologisch is bevestigd. Deze definitie was verder niet geassocieerd met de tijd tot recidief. Hierdoor kan geen uitspraak over ziektespecifieke overleving worden gedaan. De ratio van herhaling van de ablatie voor de recidieven was 1,3% voor CA en 8,5% van de RFA en is significant ($p<0.0001$). De ratio van metastasering was 1,0% voor CA en 2,5% voor RFA ($p=0.06$). In een multivariatie analyse van deze studie werd alleen de ablatie technische modaliteit als een significante factor voor lokale tumor progressie gevonden. Dit suggereert dat het verschil bepaald is door cryoablatie versus RFA, maar aangezien de ondersteunende applicatie van de methode zoals beeldvorming, laparoscopisch dan wel open in beide groepen verschilt kan dat niet gezegd worden. Deze studie is beperkt door het ontwerp van de meta-analyse en door het feit dat van een derde van de patiënten de pathologie onbekend of niet bepaald is⁵⁰⁷.

In een systematische review van partiële nefrectomieën kwam naar voren dat de kans op een negatieve impact op de nierfunctie in de aanwezigheid van een normale contralaterale nier groter is na radicale nefrectomie dan na een partiële resectie voor niertumoren kleiner dan 4 cm⁵⁶⁹. Dit gegeven zou van belang kunnen zijn, gezien het feit dat in een populatie studie van 1.120.295 volwassenen bleek dat chronisch nierfunctie falen een onafhankelijk risico factor is voor cardiovasculaire aandoeningen, hospitalisatie en overlijden⁴⁸⁴. In het algemeen kan gesteld worden dat kleine niertumoren primair chirurgisch worden behandeld. Met de vraag of actief vervolgen van kleine niertumoren kan worden aanbevolen bij patiënten met comorbiditeit en een beperkte levensverwachting, werd in een review geconcludeerd dat de potentiële agressie van kleine niertumoren niet goed kan worden voorspeld. De kans op een maligniteit van een solide massa kleiner dan 4 cm in de nier op grond van beeldvorming neemt toe in relatie met de diameter. Er zijn aanwijzingen dat de agressieve potentie van tumoren >3 cm groter is dan die van tumoren <3 cm. Patiënten met comorbiditeit en een beperkte levensverwachting met een niertumor <3 cm zouden als alternatief een actief volgebeleid kunnen worden aangeboden⁴⁹¹. Er zijn echter geen studies bekend met lange termijn follow up die de veiligheid van dit alternatief hebben aangetoond.

Open partiële nefrectomie

De radicale nefrectomie beschreven door Robson in 1969 als behandeling van een niercelcarcinoom lijkt niet langer de gouden standaard voor kleine niertumoren (<7 cm) (zie ook radicale nefrectomie). Het aantal publicaties neemt enorm toe waarin de resultaten worden beschreven van de nefronsparende behandeling of partiële nefrectomie van het niercelcarcinoom bij een gezonde contralaterale nier, nadat dit voor het eerst beschreven is door Vermooten.⁴⁰⁷ Indien er sprake is van een tumor <4 cm in een solitaire nier, bilateraal niercelcarcinoom, een erfelijke belasting voor het ontwikkelen van niercelcarcinoom of een bedreigde nierfunctie door een nierziekte, wordt de nefronsparende behandeling als methode van keuze beschouwd.^{30 75 11 223}

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 niertumor met een marge gezond weefsel van minder dan 5 mm werd een recidief geconstateerd na een gemiddelde follow-up van 49 maanden.³⁸¹ 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.³²²

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

Het uitvoeren van een electieve partiële nefrectomie bij patiënten met een unifocale tumor van ≤4 cm en een normale contralaterale nier, leidt tot een risico van 0-4% op een lokaal recidief en een kanker specifieke overleving van 90-100%.⁴⁰⁴

Laparoscopische partiële nefrectomie

De vaardigheden die zijn opgedaan met de laparoscopische radicale nefrectomie en de open partiële nefrectomie hebben ook geleid tot het introduceren van de laparoscopische partiële nefrectomie.^{247 167} Deze techniek wordt zowel retroperitoneaal als transperitoneaal toegepast. De open techniek wordt compleet met afklemmen van de arteria en vena renalis en afkoeling van de nier ook laparoscopisch toegepast. Het belangrijkste technische probleem is de controle van bloedingen uit het nierparenchym.

Door het toepassen van technieken die ook in de open chirurgische procedures worden gebruikt, zoals de Argon beam coagulatie, UltraCision, fibrine lijm en hechtingen over rolletjes Surgicell is het mogelijk goede en betrouwbare hemostase te bereiken. Het is mogelijk binnen 2,5 tot 3,5 uur de ingreep uit te voeren met een bloedverlies van gemiddeld 250-300 cc.

Tot op heden zijn geen gerandomiseerde studies verschenen die de laparoscopische en open partiële nefrectomie vergelijken. Wel is het aantal peri- en postoperatieve complicaties groter bij de laparoscopische dan bij de open techniek.^{189 171 183}

Cryoablatie

Het gebruik van cryoablatie voor therapeutische doeleinden kent een lange historie die terug gaat tot het midden van de 19^{de} eeuw. De toepassing van vriestechnieken bij patiënten met een niercelcarcinoom is voor het eerst beschreven in 1995.⁴⁰⁰ In essentie gaat het bij de moderne vorm van cryoablatie om het inbrengen van één of meerdere probe(n) in de tumor van de nier, waarna een vriesproces wordt gestart met een kerntemperatuur van ongeveer -110 °C in de tip van iedere probe. Het inbrengen van de probe kan via een open, een laparoscopische of percutane techniek.⁷⁷ De meeste ervaring bestaat met het gebruik van argon-gas onder hoge druk in een gesloten systeem van de probe. Afhankelijk van de diameter en/of het aantal van de proben, kan een cryolaesie van 1-5 cm in doorsnede worden gecreëerd, zodat geadviseerd wordt deze techniek alleen toe te passen bij niercelcarcinomen met een doorsnede van maximaal 4 cm.⁷⁷ De bevriezing leidt tot directe en indirecte celdood en daarnaast vasculaire beschadiging met trombose en ischemische necrose in het ablatiegebied. Van deze techniek bestaan tot op heden geen gerandomiseerde studies. De ervaring is voornamelijk beperkt tot patiënten met een niercelcarcinoom ≤4 cm die perifeer gelegen is. In beperkte mate worden ook meer centraal gelegen tumoren behandeld. Percutane cryochirurgie onder begeleiding van CT of MRI is alleen een optie wanneer de patiënt een hoog risico heeft voor complicaties bij het ondergaan van open dan wel laparoscopische chirurgie.

In de follow-up wordt de effectiviteit van de behandeling doorgaans met intraveneuze contrast beeldvorming bepaald. Het meest gangbaar is de CT-scan. Gelet wordt op afwezigheid van contrast en afname van het volume van de laesie in de loop van de tijd.^{445 572} De MRI met gadolinium kan ook worden gebruikt voor het vervolgen van de patiënt na de behandeling.¹²⁴

De lange termijn follow-up ontbreekt. De enige studie met een langere follow-up bericht over 55 patiënten met bewezen niercelcarcinoom en behandeld met laparoscopische cryochirurgie met een mediane follow-up van 93 maanden (range 60-132). Hierbij bleken na 5 jaar de algehele overleving, ziektespecifieke- en ziektevrije overleving respectievelijk 84%, 92% en 81%. Na 10 jaar was dit respectievelijk 51%, 83% en 78%.⁴⁴⁶

Radiofrequency ablatie

Radiofrequency ablatie (RFA) van niercelcarcinomen wordt op beperkte schaal in onderzoeksverband bij patiënten toegepast sinds 1997.⁴³⁴ Er wordt onderscheid gemaakt tussen de zogenaamde droge en natte RFA. Bij de natte RFA wordt van tevoren ionische vloeistof in het weefsel gebracht. Tijdens RFA wordt een naald met een actieve elektrode in de tumor gebracht die wordt aangesloten op een generator welke een wisselstroom creëert. De elektrische energie in het weefsel leidt tot irreversibele cellulaire schade door stijging van de temperatuur. Indien de temperatuur stijgt tot boven 50°C wordt ook cytotoxische schade aan tumorcellen toegebracht.^{241 176}

RFA kan zowel laparoscopisch als percutaan worden uitgevoerd. De meeste ervaring bestaat met de percutane procedure waarbij onder CT-geleide de naald in de tumor wordt gebracht. Afhankelijk van de grootte van de tumor worden 1 of meerdere puncties per behandeling toegepast. De percutane procedure kan onder sedatie en lokale anesthesie worden uitgevoerd en lijkt daarmee veelbelovend voor patiënten met een hoog operatie risico.³⁷⁹ De resultaten van deze behandeling lijken gunstig, maar gerandomiseerd of vergelijkend onderzoek is nog niet uitgevoerd.¹⁷⁶

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

Conclusies:

Radicaal nefrectomie versus nefronsparende behandeling

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

Niveau 3: C Zigeuner 2003⁴³¹, Fergany 2000⁹⁶

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

is.

Niveau 3: C Butler 1995⁴⁶, Delakas 2002⁷⁵, Sutherland 2001³⁸¹

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

Niveau 3: C Lau 2000²¹⁹, Leibovich 2004²²⁹

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

Niveau 3: C Black 2000³⁰, Lee 2000²²³, D'Armiento 1997¹¹, Delakas 2002⁷⁵

Open partiële nefrectomie

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

Niveau 3: C Sutherland 2000³⁸¹, Piper 2001³²²

Laparoscopische partiële nefrectomie

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

Niveau 3: C Matin 2002²⁴⁷, Janetschek 2004¹⁶⁷, Kim 2003¹⁸⁹, Jeschke 2001¹⁷¹

Cryoablatie

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

Niveau 3: C Gill 2000¹²⁴, D Johnson 2001¹⁷⁵, Nakada 2001, Desai 2002⁷⁷, Gill 2002¹²⁴

Radiofrequency ablatie

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

Niveau 3: C Su 2003³⁷⁹. D ; Zlotta 1997⁴³⁴, Johnson 2003¹⁷⁶

Overwegingen:

Zie tabel overwegingen (zie [bijlage 10](#)).

Laparoscopische versus open partiële nefrectomie

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

Cryoablatie en Radiofrequency ablatie

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

Het resultaat van cryoablatie en radiofrequency ablatie is mede afhankelijk van de expertise en ervaring van de operateur (professioneel perspectief). Aanbevolen wordt om deze behandeling uit te laten voeren door een uroloog (dan wel in samenwerking met een radioloog) die dit meerdere keren per jaar doet. Indien het een nefronsparende behandeling voor een niertumor in een functionele mononier betreft dient het centrum tevens over een afdeling te beschikken waar nierfunctie vervangende therapie kan worden uitgevoerd (organisatie).

Voorlichting en psychosociale zorg

Aanbevelingen:

Het is gewenst patiënten met kanker voor te lichten over wat zij specifiek kunnen verwachten tijdens de behandeling, over de mogelijkheden van zelfzorg en over de te verwachten uitkomst en mogelijke bijwerkingen. Herhaling van informatie is gezien onbekendheid, onzekerheid en angst van belang. Communicatie vanuit een luisterende en inlevende houding, met ruimte voor vragen en emoties, vermindert spanning en bevordert self-efficacy.

Het is nodig om bij herhaling een onderscheid te maken tussen eventuele bijwerkingen van de behandeling

en mogelijke signalen van (terugkeer van) de ziekte.

(H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Afstemming met in psychosociale zorg gespecialiseerde hulpverleners is daarvoor gewenst. Aanbevolen wordt de [richtlijn detecteren psychosociale zorg](#) te raadplegen.

Literatuurbespreking:

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.¹⁹⁹ 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.^{117 199 200}

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 het herstel.¹⁶⁵

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.¹³⁴ Poroch constateerde dat patiënten bijwerkingen van radiotherapie verkeerd interpreteerden, deze verwarden met symptomen van kanker.³²⁸ Verkeerde interpretatie van bijwerkingen, kon niet gemakkelijk verminderd worden door alsnog correcte informatie te verschaffen.³²⁸

Chemotherapie en andere systemische behandelingen leiden in het algemeen tot spanning. Voorlichting over werking, belasting en bijwerkingen bevordert compliance (therapietrouw) en aanpassing. Patiënten zijn na de behandeling niet goed geïnformeerd over de symptomen die kunnen wijzen op terugkeer van kanker.³¹⁰ Bij elke fysieke klacht of signaal is vaak de eerste gedachte dat de kanker is teruggekomen. Angst voor terugkeer en onzekerheid over de genezing geeft veel spanning. Vertrouwen in het lichaam hervinden kost tijd.

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

Communicatie

De communicatie van de arts met de patiënt is primair gericht op biomedische en technische onderwerpen en in mindere mate op onderwerpen rondom kwaliteit van leven en geestelijke gezondheid.^{78 103 428}

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.⁷⁸ 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.⁷⁸ 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.⁷⁸

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.³⁵⁴ Een communicatiestijl van

medisch-specialisten, met aandacht voor zowel de fysieke als de emotionele gezondheid, is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten.⁷⁸

Als genezing niet of niet meer mogelijk is, is communicatie over de fysieke én psychische status tussen patiënt en medisch-specialist essentieel.⁷⁸ 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.⁴¹⁰

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.⁴²⁸ 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.⁴²⁸ 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.²⁵⁸

'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.¹⁹² (H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Medisch-specialisten merken spanning niet of nauwelijks op.^{70 187} Daarom stelt Keller dat systematische screening van patiënten tot tijdige steun zal leiden bij hen die dit het meeste nodig hebben.¹⁸⁷

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

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

Conclusies:

Het verschaffen van accurate behandelgerelateerde informatie kan de juiste verwachtingen creëren bij de patiënt, hetgeen de spanning zal verminderen.

Niveau 3: C Hinds 1995¹⁴⁸

Aspecten van communicatie door de arts zoals: luisteren, inleving, uitleg geven, ruimte bieden voor vragen en emoties kunnen bij patiënten tot verhoging van self-efficacy leiden (de inschatting van de eigen mogelijkheden met de ziekte om te gaan) en verminderen van de spanning.

Niveau 3: C Zachariae 2003⁴²⁸, Shilling 2003³⁵⁴

Van de patiënten in de palliatieve fase heeft 80-95% behoefte met de arts de kwaliteit van leven te bespreken. Bij de helft van de patiënten, die aan de arts aangaven met ernstige psychosociale problemen te kampen, werd daar daadwerkelijk over gesproken.

Niveau 3: C Detmar 2001⁷⁸

Goede communicatie gedurende de palliatieve fase kan een positieve invloed hebben op het welzijn van mensen. Aandacht voor de fysieke én psychische gesteldheid is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten. Het verbetert de fysieke en emotionele gesteldheid, draagt bij aan de aanpassing aan de ziekte, geeft gevoel van controle en kan uiteindelijk leiden tot een positieve ervaring rondom het sterven.

Niveau 3: C Detmar 2001⁷⁸, Wallace 2001⁴¹⁰

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.⁴⁹

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.¹⁹⁹

(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling

Literatuurbespreking:

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

Voor het bepalen van risicofactoren voor het ontwikkelen van metastasen op afstand na tumorectomie zijn retrospectieve studies verricht.

Voor wat betreft het pT stadium laten verschillende studies de volgende overlevingsgetallen zien: voor een pT2 tumor een 5-jaarsoverleving van respectievelijk 65, 88 en 67% en een 10-jaarsoverleving van respectievelijk 56, 67 en 56%.^{438 439 363} Voor een pT3a tumor was dat 47, 66 en 51% 5-jaarsoverleving en 20, 35, en 28% 10-jaarsoverleving.

Ten aanzien van de vena cava tumortrombus zijn retrospectieve data bekend die laten zien dat het niveau van de trombus in de vena cava niet van invloed is op de overall overleving. Wel hebben patiënten met een vena renalis trombose (pT2a) een beter overleving dan patiënten met een vena cava trombose (pT3b/c).⁵⁷¹

Er zijn verschillende retrospectieve studies verricht naar prognostische groepen bij deze patiëntenpopulatie. De UICC classificatie is gebaseerd op grond van pT-status, graad van de tumor en performance status, en kon daarmee drie zeer verschillende overlevingscurven maken.⁴³²

Het 'Leibovich scoring system' voor heldercellig niercelcarcinoom is gebaseerd op tumor stadium, lymfklier status, tumorgrootte, nucleaire gradering en tumor necrose en wordt thans gebruikt om patiënten met lokaal gevorderd niercelcarcinoom te stratificeren voor adjuvante therapie.²²⁷

De MSKCC score prognostische groepen zijn gebaseerd op patiënten symptomen (inclusief incidentele, locale of systemische symptomen), histologie (inclusief chromofobe, papillaire of conventionele type), tumor grootte en pathologische status.

Een grote internationale database bepaalde een significant preoperatief model gebaseerd op de prognostische factoren leeftijd, geslacht, symptomen, tumor grootte en T-stadium.⁵⁰³

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 antigeen (EMA oftewel MUC1), CA125, CAIX, de receptor voor platelet-derived growth factor (PDGF-R) en voor insuline growth factor (IGF-R), VEGF, TGF- β 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.

Medisch technisch

Literatuurbespreking:

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de paragraaftitel.

Radiotherapie

Literatuurbespreking:

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.^{179 415}

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).^{80 193} 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 bevestigd deze observatie, in een feasibility study (dosis 46 Gy). In deze studie is één patiënt overleden aan leverschade door bestraling.¹²⁰ Recidief percentage bedroeg na bestraling 37%. De 10-jaars ziektevrije overleving was 40% en overall survival 42%.

Systemische therapie

Uitgangsvraag

Welke adjuvante behandeling voor patiënten met operabel hoog risico (niet gemetastaseerd) primair niercelcarcinoom geeft de grootste kans op een hoge disease free en/of relapse free en/of overall survival?

Aanbevelingen:

Er dient op dit moment aan hoogrisico patiënten na nefrectomie geen adjuvante therapie buiten studieverband te worden gegeven.

Op dit moment dient observatie (follow-up) na nefrectomie van een hoogrisico niercelcarcinoom te worden beschouwd als de standaard.

Literatuurbespreking:

Drie gerandomiseerde studies naar de waarde van adjuvante Interferon-alpha (IFN- α) versus observatie werden gerapporteerd.

In de studie van Pizzocar³²³ 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- α behandeling versus observatie. Er werd geen significant verschil aangetoond in totale en ziektevrije 5-jaarsoverleving tussen beide groepen. Messing 584 onderzocht de waarde van adjuvante IFN- α behandeling ten opzichte van observatie. In deze studie werden 140 patiënten gerandomiseerd voor adjuvante IFN- α behandeling en 143 patiënten 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- α 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-Gruppe, waarin werd gerandomiseerd tussen adjuvante Interferon (n=119) behandeling en observatie (n=123) is nog niet gerapporteerd als peer-reviewed artikel.

Clark heeft in een kleine studie 33 patiënten met lokaal uitgebreide 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.⁶⁶

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. 99 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 kregen versus observatie werd evenmin een verschil in ziektevrije of totale overleving vastgesteld.¹¹⁵

Een EORTC/MRC studie onderzocht op een gerandomiseerde wijze de waarde van adjuvante therapie met IFN- α , IL-2 en 5-FU, hierbij werd geen significante verbetering gezien voor zowel progressie vrije en totale overleving. Atzpodien⁴⁴⁷ kwam tot dezelfde bevinding: de resultaten van een adjuvante behandeling met subcutane IFN- α , subcutane IL-2 en 5-FU (n=135) versus observatie (n=68) bij hoogrisico patiënten na nefrectomie en vond geen voordeel in relapse-vrije overleving en zelfs een kortere totale overleving in de groep die werd behandeld met de zgn. triplet therapie.¹⁵

Jocham 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.¹⁷³

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). Verdere follow-up gegevens van deze studie zijn niet meer gepubliceerd. In een vergelijkbare prospectieve studie bij patiënten met laag- en hoog risico voor progressie na nefrectomie (T1b-4 N0 M0 en T1-4 N1-2 M0) werden gerandomiseerd voor adjuvante behandeling met HSP-96, een heat-shock eiwit (glycoproteïne 96)-peptide complex verkregen uit de autologe niertumor (n=409), versus observatie (n=409). Er kon geen verschil in de ziekte vrije overleving worden aangetoond. Overlevingsdata zullen nog volgen, alsmede de resultaten van subgroep analyses⁵⁷⁶.

In een prospectieve studie werden 46 patiënten met hoog risico voor progressie na nefrectomie en chirurgisch complete remissie (Fuhrman graad 3-4; pT3a-c, pT4; N1-2) gerandomiseerd voor adjuvante behandeling met het angiogeneseremmende thalidomide versus observatie⁵¹⁴. De ziektevrije overleving en kankerspecifieke overleving leverden geen verschil op. De studie is beperkt door de kleine aantallen en een ambitieus eindpunt van 50% reductie van de kans op progressie.

Uit gerandomiseerde studies is tot nu toe dus niet gebleken dat adjuvante behandeling een duidelijke bijdrage levert aan de genezingskans van patiënten met een resectabel niercelcarcinoom. Dit geldt zowel voor cytokine behandeling als vaccins, alhoewel t.a.v. deze laatste behandeling nog data in de nabije toekomst zullen volgen. Het therapeutische arsenaal is wellicht niet krachtig genoeg om in adjuvante setting een duidelijke overlevingswinst te bereiken.

Na de introductie van tyrosinekinaseremmers bij de behandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom zijn drie gerandomiseerde studies geïnitieerd waarbij deze targeted therapie wordt toegepast in adjuvante setting, welke de komende jaren gegevens opleveren (SORCE; s-Trac en ASSURE).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat pre- en postoperatieve radiotherapie de overleving na nefrectomie niet verbetert .

Niveau 2: A2 Pizzocaro 2001³²³, B Clark 2003⁶⁶

Het is aannemelijk dat adjuvante therapie met cytokines (IFN- α , IL-2), vaccins en thalidomide de overleving na nefrectomie niet verbetert.

Niveau 2 : B Figlin 1999⁹⁹, Galligioni 1996¹¹⁵, Atzpodien 2005¹⁵, Margulis 2005, A2 Wood 2008⁵⁷⁶

Overwegingen:

Aangezien bewijs ontbreekt dat adjuvante behandeling na initiële behandeling effectief is, hebben verdere overige overwegingen met betrekking tot adjuvante behandeling na initiële behandeling geen betekenis.

Voorlichting en psychosociale zorg

Aanbevelingen:

Het is gewenst patiënten met kanker voor te lichten over wat zij specifiek kunnen verwachten tijdens de behandeling, over de mogelijkheden van zelfzorg en over de te verwachten uitkomst en mogelijke bijwerkingen. Herhaling van informatie is gezien onbekendheid, onzekerheid en angst van belang. Communicatie vanuit een luisterende en inlevende houding, met ruimte voor vragen en emoties, vermindert spanning en bevordert self-efficacy.

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

(H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Afstemming met in psychosociale zorg gespecialiseerde hulpverleners is daarvoor gewenst. Zie [richtlijn detecteren psychosociale zorg](#).

Literatuurbespreking:

Voorlichting voorafgaande aan en tijdens de behandeling vraagt om herhaling van informatie over doel en aard van de behandeling. Angst, onzekerheid en onbekendheid maken herhaling noodzakelijk. Gedetailleerde informatie en instructies over de specifieke behandeling, de voorbereiding, de bijwerkingen, de gevolgen op korte en lange termijn en instructies voor zelfzorg zijn relevant.

Voorlichting

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

Preoperatieve voorlichting kan misverstanden en onrealistische verwachtingen bij patiënten verminderen. Het preoperatieve consult (meestal niet bij de 'eigen' specialist) omvat adequate uitleg van alle aspecten van de voorgestelde procedure in niet-medische termen, met de mogelijkheid tot het stellen van vragen. Bovendien leidt deze voorlichting tot respect en vertrouwen, dat de patiënt nodig heeft om de operatie onder ogen te zien en er zich psychisch op voor te bereiden. Psychische voorbereiding op een operatie bevordert de postoperatieve emotionele aanpassing en herstel.¹⁶⁵

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.¹³⁴

Poroch constateerde dat patiënten bijwerkingen van radiotherapie verkeerd interpreteerden, deze verwarden ze met symptomen van kanker.³²⁸

De spanning, ontstaan door de verkeerde interpretatie van bijwerkingen, kon niet gemakkelijk verminderd worden door alsnog correcte informatie te verschaffen.³²⁸

Chemotherapie en andere systemische behandelingen leiden in het algemeen tot spanning. Voorlichting over werking, belasting en bijwerkingen bevordert compliance (therapietrouw) en aanpassing. Omdat bij nierkanker immunotherapie soms een lange periode wordt gegeven, is het belangrijk de mogelijkheid van neurotoxiciteit (in het bijzonder symptomen van cognitieve en affectieve aard) te bespreken vóórdat de behandeling start.¹⁹⁷ Patiënten zijn na de behandeling niet goed geïnformeerd over de symptomen die kunnen wijzen op terugkeer van kanker.³¹⁰ Bij elke fysieke klacht of signaal is vaak de eerste gedachte dat de kanker is teruggekomen. Angst voor terugkeer en onzekerheid over de genezing geeft veel spanning. Vertrouwen in het lichaam hervinden kost tijd.

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

Communicatie

De communicatie van de arts met de patiënt is primair gericht op biomedische en technische onderwerpen en in mindere mate op onderwerpen rondom kwaliteit van leven en geestelijke gezondheid.^{78,103, 428}

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.⁷⁸ 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.⁷⁸ 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.⁷⁸ 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.³⁵⁴ Een communicatiestijl van medisch-specialisten, met aandacht voor zowel de fysieke als de emotionele gezondheid, is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten.⁷⁸

Als genezing niet of niet meer mogelijk is, is communicatie over de fysieke én psychische status tussen patiënt en medisch-specialist essentieel.⁷⁸ 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.⁴¹⁰

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.⁴²⁸ 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.⁴²⁸ 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.²⁵⁸ '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.¹⁹² (H)erkenning van spanning is een cruciaal aspect van patiëntenzorg. Medisch-specialisten merken spanning niet of nauwelijks op.^{70 187} Daarom stelt Keller dat systematische screening van patiënten tot tijdige steun zal leiden bij hen die dit het meeste nodig hebben.¹⁸⁷

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

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

Conclusies:

Het verschaffen van accurate behandelgerelateerde informatie kan de juiste verwachtingen creëren bij de patiënt, hetgeen de spanning zal verminderen.

Niveau 3: C Hinds 1995¹⁴⁸

Aspecten van communicatie door de arts zoals: luisteren, inleving, uitleg geven, ruimte bieden voor vragen en emoties kunnen bij patiënten tot verhoging van self-efficacy leiden (de inschatting van de eigen mogelijkheden met de ziekte om te gaan) en verminderen van de spanning.

Niveau 3: C Zachariae 2003⁴²⁸, Shilling 2003³⁵⁴

Van de patiënten in de palliatieve fase heeft 80-95% behoefte met de arts de kwaliteit van leven te bespreken. Bij de helft van de patiënten, die aan de arts aangaven met ernstige psychosociale problemen te kampen, werd daar daadwerkelijk over gesproken.

Niveau 3: C Detmar 2001⁷⁸

Goede communicatie gedurende de palliatieve fase kan een positieve invloed hebben op het welzijn van mensen. Aandacht voor de fysieke én psychische gesteldheid is gerelateerd aan hogere patiënttevredenheid en betere gezondheidsuitkomsten. Het verbetert de fysieke en emotionele gesteldheid, draagt bij aan de aanpassing aan de ziekte, geeft gevoel van controle en kan uiteindelijk leiden tot een positieve ervaring rondom het sterven.

Niveau 3 : C Detmar 2001⁷⁸, Wallace 2001⁴¹⁰

Overwegingen:

Het 'verbergen van emotionele spanning' bleek in een onderzoek van Byrne een reactie van 90% van de onderzochte mensen. Deze reactie van kankerpatiënten leek vaak bedoeld om anderen te beschermen, zowel familie als artsen. Bovendien bleek dat patiënten met kanker aanmoedigen van de arts om te vechten en positief te denken opvatten als aanbeveling om emoties te verbergen. Byrne noemt dit onbedoelde effect 'disempowering', terwijl de intentie van de arts is patiënten te steunen.⁴⁹

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.¹⁹⁹

Follow-up

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de titel.

Medisch technisch

Aanbevelingen:

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

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

De controle in de follow-up van patiënten met niercelcarcinoom kan bestaan uit een X-thorax en een echografie abdomen.

Bij patiënten die middels echo niet goed te vervolgen zijn (bijvoorbeeld wegens adipositas) dient een CT-scan van het abdomen gedaan te worden.

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

In het begin 2011 zal de VIKC-richtlijn 'Herstel na kanker' op www.oncoline.nl verschijnen, die nadere aanbevelingen voor de nacontrole- en nazorgfase zal geven.

Literatuurbespreking:

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 ¹²⁸), kleiner dan 5 cm ²³⁹. 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.³⁷⁴ 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.⁷⁶

Controle van behandelingsresultaten

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

Er is een aantal nadelen die met controles samenhangen. Periodieke controles confronteren patiënten met hun ziektegeschiedenis en dit kan ongerustheid in de hand werken. Het doen van controles kan het

misleidende beeld geven aan patiënten dat er curatieve opties zijn bij metastasering. Goede voorlichting moet dit nadeel tot een minimum kunnen beperken. Blootstelling aan röntgenstraling kan beperkt blijven bij controles door middel van echografie en thoraxfoto's. Bij systematisch gebruik van CT-scans is expositie aan röntgenstraling wel een punt van zorg. Tenslotte zijn er kosten gemoeid met iedere vorm van follow-up en dienen de voordelen te worden afgewogen tegen het kostenaspect en de overige nadelen.

Uitgangspunten voor follow-up

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

- De kans op metastasen neemt toe van 7% bij pT1 tot 33-73% bij pT3 [239](#) [373](#)
- Metastasen ontwikkelen zich vooral in longen, bot en lever. [239](#)
- De mediane tijd tot ontwikkeling van metastasen varieert van 12 maanden (pT3) tot 26 maanden (pT1) [373](#)
- De aanbevolen totale duur van follow-up is 5 jr tot 10 jr [260](#) [239](#) [373](#)
- De vorm van controle kan bestaan uit lichamelijk onderzoek, laboratorium onderzoek, X-thorax, echo abdomen en CT- scan thorax en/of abdomen [128](#) [260](#) [373](#)
- Bij nefronsparende behandeling is controle op een lokaal recidief aangewezen (echo of CT-scan) [75](#)
- De aanbevolen frequentie van controles is 1 of 2 maal per jaar [260](#) [239](#) [373](#)

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. [260](#) [239](#) [373](#) 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.

Conclusies:

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

Niveau 4

Overwegingen:

Bij patiënten die een goede performance status hebben en waarbij bijvoorbeeld systemische therapie kan worden gegeven, zal een vroegtijdige herkenning van eventuele metastasen invloed hebben op het medisch beleid. Indien patiënten niet in aanmerking komen voor systemische therapie kan een minder strikte controle overwogen worden. Ondanks het ontbreken van een evidence-based standaard acht de werkgroep het wenselijk systematiek in de follow-up aan te brengen. Daarbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het schema voorgesteld in de richtlijn van de European Association of Urology (EAU) [260](#), waar naar de mening van de werkgroep een goede balans is gevonden tussen kosten en stralingsbelasting enerzijds en voldoende nauwkeurigheid om metastasen of lokaal recidief op te sporen anderzijds. In dit schema (zie tabel) wordt 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 (zie tabel).

Tabel naar EAU richtlijn [260](#)

Stadium	Bezoek	Onderzoek	Optioneel	Doel
Alle T stadia	4-6 wk	Lich. onderzoek Hb, Kreatinine	Alk fosfatase	Controle complicaties

				chirurgie. Vaststellen nierfunctie. Controle herstel eventuele anaemie
T1,2	ledere 6 mnd gedurende 3 jr leder jaar van 3 tot 5 jr	Lich. onderzoek X-Thorax	Alk fosfatase Nier afbeelden	Complicaties chirurgie Vaststellen metastasen en of lokaal recidief. Uitsluiten longmetastasen en lokaal recidief na partiële nephrectomie
T3,4	ledere 6 mnd gedurende 3 jr leder jaar van 3 tot 10 jr	Lich. onderzoek X-Thorax Afbeelden retroperitoneum (*)	Complicaties chirurgie Vaststellen metastasen en of lokaal recidief. Uitsluiten longmetastasen en lokaal recidief na partiële nephrectomie	

(*) In de EAU richtlijnen wordt de wijze van afbeelden van het retroperitoneum overgelaten aan de behandelend arts. Voor de Nederlandse situatie wordt aanbevolen om hiervoor niet routinematig CT-scans te verrichten (in verband met de stralenbelasting).

Voorlichting en psychosociale zorg

Aanbevelingen:

De voorlichting over het follow-up traject bij patiënten met kanker dient heldere informatie over het doel, de waarde en het nut te omvatten. Daarnaast is het van belang patiënten zowel mondeling als schriftelijk te informeren over symptomen van terugkeer, zodat zij deze kunnen onderscheiden van andere lichamelijke signalen die ongerustheid veroorzaken.

Beperk de consultbespreking niet tot de fysieke klachten en onderzoeksresultaten, maar bespreek ook angsten, zorgen en andere kwaliteit van leven onderwerpen.

Multidisciplinaire afstemming over systematische signalering van psychosociale problemen ten behoeve van passende ondersteuning is gewenst.

Informatie over het opstellen van een nazorgplan in het eerste jaar na afloop van behandeling van de patiënt met kanker vindt u in de richtlijn *Herstel na Kanker*.

Voor ondersteuning bij fysiek en emotioneel herstel in het nazorgtraject wordt verwezen naar het programma [Herstel en Balans](#).

Literatuurbespreking:

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.²¹⁵

Lampic vond dat de meeste patiënten dachten dat, indien kanker zou terugkeren, zij behandeld en genezen zouden worden. Vanuit medisch perspectief lijkt follow-up gericht op geruststelling. Maar kan follow-up zekerheid bieden over genezing of terugkeer van kanker? Deze verschillende verwachtingen bemoeilijken de communicatie tussen arts en patiënt in de controlefase.

Patiënten willen vóór alles zekerheid, ook al is dit slecht nieuws. Uit onderzoek kwam naar voren dat 77% van de ondervraagde kankerpatiënten terugkeer van kanker wilde weten, ook al had dat geen voordeel

voor behandeling of overleving. Een klein deel van deze groep gaf aan dat men zich psychisch wil kunnen voorbereiden. Zeventien procent wilde het niet weten als het geen voordeel had.³¹⁰ 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.³¹⁰ Een soortgelijke bevinding deed Lampic: één op drie mensen met kanker wist, na het consult, niet op welke signalen voor kanker ze moesten letten.²¹⁵ De meeste patiënten voelden ten tijde van het controlebezoek geen of weinig angst, bleek uit onderzoek.^{215 310} 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.²¹⁵ 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.²¹⁵ Papagrigroriadis onderzocht de waardering van de follow-up consulten van mensen met kanker. Een groot deel van de ondervraagden was tevreden over diverse aspecten van het consult. Ontevredenheid betrof: teleurstelling omdat de dokter niet genoeg op de hoogte was van hun dossier (14%) en moeilijkheden met het bespreken van hun problemen.

Uit onderzoek komt naar voren dat follow-up-consulten voornamelijk gericht zijn op de fysieke gezondheidsstatus van patiënten. Uitwisseling tussen medisch-specialist en patiënt met kanker wordt voornamelijk geïnitieerd door de arts, meestal door het stellen van gesloten vragen. Psychosociale aspecten komen nauwelijks aan bod in het consult.

Voor het onderwerp werk en werkhervatting wordt verwezen naar de blauwdruk [Kanker en werk](#).

Vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding

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

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

Informatie over het opstellen van een nazorgplan in het eerste jaar na afloop van behandeling van de patiënt met kanker vindt u in de [richtlijn Herstel na Kanker](#).

Ondersteuning bij fysiek en emotioneel herstel in het nazorgtraject biedt de Stichting Herstel en Balans, een groepsrevalidatieprogramma voor mensen met kanker. Het programma bestaat uit een fysieke en psychosociale module. Voor de landelijke locaties en informatie zie <http://www.herstelenbalans.nl/>. Voor het onderwerp werk en werkhervatting wordt verwezen naar de Blauwdruk 'Kanker en werk' Voor richtlijnen palliatieve zorg wordt verwezen naar de website [Pallialine](#).

Conclusies:

Veel patiënten piekeren in de controlefase over terugkeer van kanker.

Niveau 3: C Lampic 1994²¹⁵, Papagrigroriadis 2003³¹⁰

Patiënten hebben weinig kennis van de symptomen die wijzen op terugkeer van kanker. Velen willen die graag weten.

Niveau 3: C Papagrigroriadis 2003³¹⁰

Patiëntgerichte follow-up-gesprekken kunnen leiden tot meer tevredenheid en betere aanpassing.

Niveau 3: C McCool 1999²⁵⁰, Butow 1996⁴⁸

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 een verpleegkundige. De uitkomsten suggereren een redelijke acceptatie van andere benaderingen en geen belangrijke verschillen in kwaliteit van leven, noch in psychologische morbiditeit (gemeten bij borstkankerpatiënten stadium I). [377](#) [310](#)

Lokaal recidief/metastasen diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Natuurlijk beloop

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Het klinisch beloop van een gemetastaseerd niercelcarcinoom kan zeer verschillend zijn. Algemeen wordt aangenomen dat spontane regressie slechts in minder dan 1% van de gevallen voorkomt. Een interessante Britse fase II studie, waarin de patiënten werden gevolgd tot zij evidente tekenen van progressie vertoonden en daarna pas werden behandeld met Interferon (IFN) liet zien dat 5 van de 73 (7%) patiënten een spontane complete of partiële remissie vertoonden⁴⁴⁰. Bovendien bleven 4 patiënten (12%) in remissie zonder tekenen van progressie gedurende 12 maanden. Bij deze studie dient te worden opgemerkt dat het om een geselecteerde groep van patiënten ging met een betere prognose die werden verwezen naar een tertiair centrum met expertise.

Een grote Canadese multicenter studie vergeleek Interferon-gamma (IFN-g) met placebo bij 197 patiënten⁴⁴¹. 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 liggen⁴⁴¹.

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.

Conclusies:

Spontane regressie percentages in goed gedocumenteerde studies lopen uiteen van kleiner dan 1 tot 7 procent.

Niveau 3 : A2; Gleave 1998⁴⁴¹ , C; Oliver 1989⁴⁴⁰

Overwegingen:

Omdat de rol van adjuvante systemische behandeling nog niet zijn waarde heeft bewezen en de resultaten van deze behandeling vooral goed gedocumenteerd zijn bij progressive ziekte, is het van belang om deze vorm van behandeling alleen te starten bij bewezen progressie. Slechts dan is het mogelijk om het effect van deze behandelingen goed te kunnen objectiveren. Dit ook in het licht van de rol van het eigen afweersysteem van de patiënt, waarbij spontane stabilisatie en regressie mogelijk is.

Medisch technisch

Literatuurbespreking:

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom

op de paragraaftitel.

Prognostische en predictieve factoren

Literatuurbespreking:

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

Bepaalde factoren blijken een voorspellende waarde te hebben wat betreft de overlevingsduur indien de ziekte gemetastaseerd is. Bekend waren de performance status, gewichtsverlies, tijdsinterval vanaf de initiële diagnose en moment van start van systemische therapie (disease to treatment interval, DTI) en verschillende laboratoriumparameters zoals BSE, aantal witte bloedcellen, LDH en hemoglobine. Als belangrijkste prognostische variabelen voor overleving na immunotherapie werden door Elson en door Palmer een performance score van 0 (=in het geheel geen klachten), een lang interval tussen diagnose en start van de immunotherapie (>24 maanden) en slechts één lokalisatie van de metastase vastgesteld.^{91 305} Ongunstig waren hersen-, lever- en botmetastasen. Fyfe beschreef in 1995 dat met name een performance score van 0 belangrijk was na therapie met hoge dosis bolus IL-2: de patiënten met een performance score van 0 hadden een twee maal hogere respons rate dan patiënten met een score van 1, namelijk 17% versus 9%.¹¹³ 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.²⁸⁵ Zij identificeerden 5 onafhankelijke variabelen in hun multivariaat predictieve variabelen die voorspellende waarde hadden voor snelle progressieve ziekte. Deze 5 variabelen waren het aantal localisaties van de metastasen, een metastase-vrij interval van £1 jaar, de aanwezigheid van levermetastasen, de therapiegroep (IL-2, IFN of IL-2 plus IFN) en het hebben van mediastinale kliermetastasen. Op grond van deze analyse besloten zij dat patiënten met meer dan 1 lokalisatie van metastasen, levermetastasen en/of minder dan 1 jaar tussen diagnose en optreden van metastasen, niet in aanmerking dienen te komen voor standaard immunotherapie met cytokines buiten studieverband, vanwege de grote kans op snelle progressie van de ziekte (een kans van > 70% op progressie van de ziekte binnen 10 weken na het starten van de therapie).

In 2000 publiceerde Motzer de analyse van 670 patiënten met gemetastaseerde ziekte, die vanaf 1975 tot 1996 behandeld werden in Memorial Sloan Kettering te New York in verschillende klinische studies.^{273 274} Peri-treatment variabelen die in een multivariaat analyse geassocieerd bleken te zijn met een korte overleving zijn: de Karnofsky performance score van < 80%, een Serum LDH van > 1.5 maal de bovengrens, een laag Hb, een hypercalcaemie (gecorrigeerd voor albumine) en het ontbreken van een nefrectomie.

Palmer, in een studie met 327 patiënten, alle IL-2 continue infusie, en Jones maakten een indeling in 4 respectievelijk 3 groepen patiënten behandeld met IL-2, en vergeleken de patiënten met historische controles die werden behandeld met chemotherapie en die voldeden aan vergelijkbare inclusiecriteria.^{305 177} 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.^{105 91} 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:²⁷³

- gunstige categorie, 25% van de patiënten behoort tot deze categorie en heeft geen enkele risico factor. De mediane overleving bedraagt 20 maanden
- intermediaire risicogroep, 53% van de patiënten, heeft 1-2 risicofactoren, en een mediane overleving van 10 maanden

- ongunstige categorie, 22%, heeft 3 of meer risicofactoren en een mediane overleving van slechts 4 maanden.

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

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

Beeldvormend onderzoek

Aanbevelingen:

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

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

Literatuurbespreking:

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

Een lokaal recidief in het nierbed treedt bij ca. 5% van de behandelde patiënten op, maar is potentieel curabel. Conventionele diagnostiek kan potentiële problemen hebben met differentiatie tussen littekenweefsel na eerdere operatieve ingrepen en recidief tumorweefsel. FDG-PET heeft deze beperking niet. Hoh en Ramdave toonden initieel in kleine patiëntenseries van respectievelijk 10 en 8 patiënten een superieure waarde van FDG-PET boven CT-scan in de follow-up van het niercelcarcinoom^{149 333}, waarbij wel aangetekend moet worden dat dit zeer kleine patiëntengroepen betreft. FDG-PET heeft een hogere specificiteit in vergelijking met CT-scan voor de detectie van recidief carcinoom (100% versus 88%). Kang komt met zijn studie uit 2004 echter tot een lagere sensitiviteit van 18F-FDG PET voor de detectie van een lokaal recidief niercelcarcinoom in vergelijking met CT-scan (75% versus 92,6%). De specificiteit van 18F-FDG PET was wel weer hoger dan van de CT-scan (100 versus 98,1%^{0g}).¹⁸² 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.^{245 45} Ook kan 18F-FDG-PET van aanvullende waarde zijn wanneer een CT-scan of skeletscintigram inconclusief is.^{182 349}

Conclusies:

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

Er bestaat vooralsnog onvoldoende bewijs om 18F-FDG PET een vaste plaats toe te kennen voor de detectie van een lokaal tumor recidief in de follow-up van het niercelcarcinoom. Door de hoge specificiteit kan 18F-FDG PET aanvullende waarde hebben in die gevallen waarbij conventionele diagnostiek inconclusief is.

Niveau 2 : A1 Schöder 2004³⁴⁹, A2 Kang 2004¹⁸², B Brouwers 2002⁴⁵, Hoh 1998¹⁴⁹, Majhail 2003²⁴⁵, Ramdave 2001³³³

Overwegingen:

18F-FDG PET bij restadiëring van het niercelcarcinoom

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

Metastasen <1 cm kunnen gemist worden met 18F-FDG PET diagnostiek. FDG-PET geeft beperkte anatomische informatie, waardoor dit onderzoek een CT-scan niet kan vervangen in de follow-up van het niercelcarcinoom. Bij gebruik van een gecombineerde FDG-PET/CT-scan kan geprofiteerd worden van de gecombineerde hoge sensitiviteit van CT-scan en de hoge specificiteit van FDG-PET. Derhalve is PET-CT bij restadiëring van patiënten met een niercelcarcinoom een veelbelovende techniek. Naar de wijze van fuseren van deze verschillende beeldvormende technieken zal echter eveneens nog nader onderzoek moeten volgen.

PA onderzoek

Aanbevelingen:

Voor het aantonen van metastatisch niercelcarcinoom heeft histologische diagnostiek de voorkeur. Bij aanwezigheid van goede cytopathologische expertise kan deze diagnose ook cytopathologisch gesteld worden.

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

Literatuurbespreking:

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^{330 413}: (sub)cutis – 1 op 146¹³⁶; voor long ten aanzien van spoelcellige laesies – 1 op 61.¹⁵⁹ 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.^{158 221} Hierbij wordt ook de differentiaal diagnose met sinushistiocyten bij lymfklierpunctaat en met bijniercellen gevonden. Immunologische kleuringen zijn vaak essentieel, juist ook bij cytologie.^{361 423}

Conclusies:

Indien klinisch gewenst is het mogelijk om histo- of cytopathologisch de diagnose niercelcarcinoom(metastase) te stellen.

Niveau 3 : C Hughes 1999¹⁵⁸ , Qin 2001³³⁰

Overwegingen:

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

Lokaal recidief/metastasen behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Behandeling lokaal recidief

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat wanneer het recidief klein is, een volledige resectie kan worden bereikt, geen sarcomatoid subtype bekend is en de patiënt een goede performance status heeft, een resectie van het lokaal recidief uitgevoerd kan worden.

De werkgroep is van mening dat, indien een resectie niet uitvoerbaar is i.v.m. de performance status, radiotherapie of ablatieve therapieën zoals RFA als alternatief kunnen worden overwogen.

Literatuurbespreking:

De incidentie van een geïsoleerd recidief in de fossa renalis is in moderne series 0.8 tot 2.7 %^{450 559 498}. In retrospectieve series van 10 tot 30 patiënten was het ziekte-vrije interval na chirurgische resectie, indien mogelijk en afhankelijk van de serie, tussen de 3 en 211 maanden met een gemiddelde ziekte-vrije overleving van 16.6 tot 85 maanden ^{551 485 518 498 548 481 563}. Chirurgische resectie van een lokaal recidief na nefrectomie is controversieel. Kanker-specifieke mortaliteit en ontwikkeling van verdere metastasering in deze series is hoog. Tussen de 62 en 83% ontwikkelen metastasen binnen een follow-up tussen 1 en 3.3 jaar. De gemiddelde tijd tot overlijden is 14.5 tot 23 maanden. De kankerspecifieke mortaliteit is tussen de 25 en 64%. In de meest recente retrospectieve analyse konden van 2945 patiënten na nefrectomie 54 patiënten met een geïsoleerd recidief worden geïdentificeerd (1.8%)⁵¹⁵. Mediane ziekte-vrije overleving was 11 maanden en kanker-specifieke overleving 61 maanden. Factoren geassocieerd met een verhoogd risico voor kanker-specifiek overlijden na chirurgische resectie waren:

1. positief snijrand na resectie van het lokaal recidief,
2. omvang van het recidief,
3. sarcomatoid subtype in het pathologisch rapport van het recidief,
4. verhoogde alkalische fosfatase en
5. verhoogd LDH. Patiënten met 0, 1 en >1 factoren hadden een kankerspecifieke overleving van respectievelijk 111, 40 en 8 maanden.

Er zijn geen data beschikbaar over de rol van de systemische therapie bij de behandeling van geïsoleerde recidieven in de fossa renalis.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van geïsoleerde recidieven in de fossa renalis na nefrectomie laag is. [Niveau 3](#), Margulis 2009⁵¹⁴

Er zijn aanwijzingen dat chirurgische resectie van een lokaal recidief na nefrectomie wordt gevolgd door een hoge frequentie van verdere metastasering en kankerspecifieke mortaliteit.

[Niveau 3](#), Margulis 2009⁵¹⁴

Er zijn aanwijzingen dat indien het recidief klein is, een volledige resectie kan worden bereikt, geen sarcomatoid subtype bekend is en de patiënt een goede performance status heeft, een resectie van het lokaal recidief de overleving gunstig kan beïnvloeden.

[Niveau 3](#), Margulis 2009⁵¹⁴

Er zijn geen data over de rol van systemische therapie bij de behandeling van het lokaal recidief.

[Niveau 4](#), mening werkgroepleden

Overwegingen:

Zie tabel overwegingen (zie [bijlage 10](#)).

Chirurgische resectie van een lokaal recidief na nefrectomie heeft een hoge morbiditeit (veiligheid) en de ingreep vereist ervaring en kan derhalve niet overal worden uitgevoerd (professioneel perspectief). De patiënt vestigt wel hoop op volledige resectie van het recidief.

Tumornefrectomie

Aanbevelingen:

Bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom behandeld met immunotherapie dient een tumornefrectomie te worden uitgevoerd indien de performance status van de patiënt dit toelaat.

Literatuurbespreking:

Er zijn twee prospectief gerandomiseerde studies verricht die de rol van tumornefrectomie bij de met immunotherapie behandelde patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom hebben onderzocht.^{102 262} Zowel de SWOG 8949 als de EORTC-GU 30947 hadden hetzelfde studie opzet en dezelfde vraagstelling, maar werden onafhankelijk van elkaar uitgevoerd. De Amerikaanse studie randomiseerde 246 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een resectabel niercelcarcinoom in 2 armen bestaande uit radicale tumornefrectomie gevolgd door IFN- α (arm 1) versus IFN- α alleen (arm 2). Ondanks het feit dat er vergelijkbare responspercentages werden gevonden was de overall overleving 3 maanden langer bij patiënten die een gecombineerde behandeling ondergingen (gemiddelde overleving 11 versus 8 maanden). Deze verbetering werd consistent gezien over alle stratificerende factoren, inclusief meetbare ziekte, performance status en plaats van metastasen. De Europese studie gaf ook een verbetering te zien in het tijdstip tot progressie en overleving die significant in het voordeel was van de combinatiearm. De verbetering in overleving was zelfs van 7 maanden mediane overleving tot 17 maanden in de combinatie arm.

Het is vooralsnog onbekend of tumornefrectomie van meerwaarde is bij toepassing van tyrosine-kinase remmers of monoklonale antilichamen tegen VEGF dan wel andere vormen van targeted therapie. Resultaten van een gerandomiseerde fase III studie van sunitinib versus IFN- α hebben inmiddels tot registratie van sunitinib als eerste-lijns behandeling voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom geleid⁵²⁶ (zie paragraaf 'systemische therapie'). Negentig procent van deze patiënten hadden een tumornefrectomie ondergaan. Er wordt niet gerapporteerd of een deel van de patiënten zich presenteerde met synchrone metastasen (primaire tumor in situ en tegelijkertijd metastasen) en of een deel van de patiënten wellicht een nefrectomie onderging direct voorafgaand aan inclusie in de studie. Resultaten van retrospectieve prospectieve fase II studies bij patiënten met primair gemetastaseerd niercelcarcinoom en de primaire tumor in situ, tonen aan dat de primaire tumor na een behandeling met sunitinib⁵⁶⁹ of bevazicumab⁵⁰² gemiddeld met 14% afneemt en dat tumornefrectomie na een behandeling met tyrosine-kinase remmers of anti-VEGF therapie veilig is.

Het gebruik van tyrosine-kinase remmers voorafgaand aan een chirurgische ingreep, zoals een cytoreductieve nefrectomie of metastasectomie leidt niet tot meer complicaties^{454 516 565}. Voor sunitinib zijn zelfs patiënten tot 24 uur voor chirurgie behandeld^{454 515}. Wel is er een associatie met verhoogde wondgenezingsstoornis en bevazicumab⁵⁶⁵.

Om de rol en het tijdstip van tumornefrectomie in combinatie met sunitinib te onderzoeken zijn twee gerandomiseerde fase III studies begonnen. De CARMENA studie randomiseert 576 patiënten tussen nefrectomie gevolgd door sunitinib versus sunitinib alleen in een non-inferiority design met overleving als eindpunt. De EORTC 30073 randomiseert 485 patiënten tussen onmiddellijke versus uitgestelde nefrectomie bij patiënten die met sunitinib behandeld gaan worden.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een goede performance status een tumornefrectomie in combinatie met IFN- α tot een verbetering van de overleving leidt.

Niveau 2 : A2 Flanigan 2001¹⁰¹, B Mickisch 2001²⁶²

Er is vooralsnog geen bewijs dat tumornefrectomie van meerwaarde is bij toepassing van tyrosine-kinase remmers of monoklonale antilichamen tegen VEGF pathway dan wel andere vormen van targeted therapie.

Wel hebben de meeste patiënten die geparticipeerd hebben in de fase III studies waarin de effectiviteit van angiogenese remmers en mTOR remmers werd aangetoond een nefrectomie ondergaan.

Niveau 4

Overwegingen:

Er zijn geen overige overwegingen.

Metastasectomie en radiotherapie

Uitgangsvraag

Welke behandeling voor patiënten met hersen- of wervelmetastasen van niercelkanker geeft de grootste kans op een goede pijnreductie en/of een hoge progression free en/of overall survival bij patiënten met niercelkanker met wervelmetastasen?

Aanbevelingen:

Chirurgische decompressie

Op basis van de literatuur kan geen aanbeveling worden gedaan over chirurgische decompressie bij patiënten met niercelcarcinoom en wervelmetastasen.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met niercelcarcinoom in een goede conditie met myelumcompressie o.b.v. een solitaire wervelmetastase een directie chirurgische decompressie gevolgd door radiotherapie overwogen kan worden.

Palliatieve radiotherapie

Gaat het uitsluitend om bestrijding van lokale klachten dan wordt geadviseerd radiotherapie toe te passen afhankelijk van de uitgebreidheid van de metastasen en de conditie van de patiënt.

Metastasectomie

De werkgroep is van mening dat bij patiënten in een goede conditie met een lang ziektevrij interval na nefrectomie een metastasectomie overwogen kan worden bij:

- een solitaire of goed te bereiken pulmonale metastase(n) of
- een resectabele solitaire of beperkte intra-abdominale metastase(n)

De werkgroep is van mening dat bij patiënten in een goede conditie met een partiële respons van een beperkt aantal metastase(n) na immuuntherapie een metastasectomie overwogen kan worden.

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Bij solitaire niet-resectabele of niet-compleet resectabele metastasen wordt geadviseerd een hoge dosis uitwendige bestraling toe te passen of radiochirurgie/stereotactische bestraling. Men dient met de patiënt de bijkomende morbiditeit van chirurgie en/of radiotherapie, te bespreken en een eventueel overlevingsvoordeel individueel af te wegen.

Literatuurbespreking:

Algemeen

Metastasen van het niercelcarcinoom zijn gerelateerd aan prognostische factoren bij primaire diagnose. Er lijkt een voorkeur voor specifieke lokalisaties: 50-60% in het longparenchym, 30-40% in de botten, 30-40% in de lever en 5% in de hersenen. Op andere locaties zijn ook metastasen beschreven maar met een relatief lage frequentie. De prognose en het behandelbeleid bij metastasering is afhankelijk van een aantal kenmerken zoals: de T classificatie, N classificatie, synchrone of metachrone metastasering, het ziekte vrije interval (<12 maanden), hemoglobine (< laagste normaal waarde), serum Calcium, serum LDH and Karnofsky Score. In de studie van Eggener⁴⁷³ is de interactie van prognostisch risicogroep en metastasectomie duidelijk gemaakt. Voor de meest "favourable" risicogroep verbetert de 5-jaarsoverleving na een metastasectomie van 36% naar 71%. Voor de "intermediate" risico groep en metastasectomie wordt een 5-jaarsoverleving van 38% gezien. Voor de intermediate risico groep zonder metastasectomie en 'poor' risico groep is de 5-jaarsoverleving 0%.

De meeste literatuur over metastasectomie bij niercelcarcinoom dateert al uit de jaren 60 en 70 van de vorige eeuw. Middleton, Tolia, Witmore en Skinner kwamen tot de conclusie dat na metastasectomie van een solitaire laesie een overleving na 3 jaar van 45% en na 5 jaar 29%-34% kan worden bereikt²⁶³. O' Dea, Rafla en Tongaonkar vonden een significant verschil in overleving bij patiënten met synchrone en metachrone metastasering^{294 332 392}. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten hiervan immuuntherapie of een andere vorm van systemische therapie ondergingen.

Pulmonale metastasen

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 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 immuuntherapie. Een ziektespecifieke overleving na 3 jaar van 81,5%, 209 respectievelijk een mediane overleving van 26 maanden is gerapporteerd.

De groep van Hoffman beschrijft een 5-jaarsoverleving voor complete en incomplete resectie voor long metastasen (39% vs. 0%), aantal metastasen (solitair vs. meer dan solitair; 49% vs. 23%) en metachrone metastasen of synchrone metastasen (44% vs. 0%)⁴⁹². Piltz 2002⁵³⁸ beschrijft eveneens de invloed van het aantal metastasen op de 5- en 10-jaarsoverleving (voor <3 metastasen respectievelijk 50% en 24%, voor meer metastasen respectievelijk 24% en 20%). Ook de complete resectie⁵²⁴ en de pN status blijken van belang voor de prognose na een metastasectomie (5-jaarsoverleving 40% en 10-jaarsoverleving 33% na complete resectie vs. 0% tot 22% bij incomplete resectie^{3 21}; 48% na 5 jaar en 44% na 10 jaar voor pN0 en 0% voor pN+). Murthy bevestigt deze bevindingen, maar voegt daar nog aan toe de grootte van de longmetastasen (70% 5 jaar overall survival (OS) voor 5 mm grootte en 35% bij +/- 45mm) en zelfs de longfunctie (5 jaar OS 70% bij 100% voorspelde FEV1 en 40% bij een FEV1 van 60%)⁵²⁹. Een andere opvallende waarneming is een verbeterde OS (20%) na 5 jaar bij een complete resectie bij high risk patiënten ten opzichte van 0% bij een incomplete resectie.

De 5-jaarsoverleving bij patiënten met pulmonale of mediastinale lymfeklier metastasering liet zien dat bij complete resectie de 5-jaarsoverleving 24,4% was bij patiënten met lymfeklier metastasering, terwijl bij patiënten met uitsluitend pulmonale metastasering een 5-jaarsoverleving van 42,1% kon worden bereikt. Multivariate analyse toonden dat het aantal metastasen en de lengte van het ziektevrije interval, een voorspellende waarde op het overleven na complete resectie hebben: de beste prognose hadden patiënten met solitaire longmetastasen en een lang ziektevrij interval.^{186 324}

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 tumorcontrole⁵⁷³.

Ossale metastasen

Naast de invloed van metastasectomie en radiotherapie op de overleving, bestaat er ook een indicatie voor locale behandeling van pijnlijke metastasen. Bij patiënten met pijnlijke metastasen van een niercel carcinoom is palliatieve radiotherapie een goede keuze. In het algemeen kan met bestraling in 60-85% van de gevallen vermindering van de klachten worden bereikt.^{80 104 138 157 301 416}

Lee⁵¹⁰ en Reichel⁵⁴⁴ bevestigen deze percentages, maar melden bovendien dat de tijd tot een recidief betrekkelijk kort is (Lee mediaan 3 maanden en Reichel 22% recidief in mediaan 29 weken) Om die reden wordt het niercelcarcinoom ook wel radioresistent beschouwd en worden bestralingsschema's met hoge (fractie) doses aangeraden. Goede studies welke deze aanpak onderbouwen ontbreken, publicaties hierover spreken elkaar tegen⁵¹⁰. Een combinatie van palliatieve bestraling en chemo-immuuntherapie⁴⁵⁷ suggereert een goede response, maar geeft geen informatie over de duurzaamheid van de response. In een tweetal studies^{504 513} wordt de toegevoegde waarde van zoledronaat gesuggereerd. De studie van Lipton⁵¹² betreft een subgroep analyse van een gerandomiseerde fase III studie waarbij de toevoeging van zoledronaat aan palliatieve radiotherapie is onderzocht met zgn. skeletal related events als eindpunt van de studie. Een significante reductie (HR=0.394) en uitstel van progressie wordt uit dit beperkte onderzoek afgeleid.

Een medicamenteuze behandeling met IL2 lijkt niet veel invloed te hebben op de pijn en/of het analgetica gebruik⁴⁴³. Een punt van zorg is de gerapporteerde ernstige toxiciteit, welke is gemeld bij een combinatie van palliatieve radiotherapie en anti angiogene medicatie en sorafenib in het bijzonder⁵⁸³.

Naar analogie van de ervaringen met stereotactische (neurologische) radiotherapie worden hoge doses

ook extracraan toegepast^{483 562 561}. Hierbij worden doses gegeven van 4*8Gy-10Gy, 2-3*15 Gy of 1*20 Gy met een response percentage van 90-98%. Toch wordt in de loop van de tijd nog een recidief gezien in 12-15%.

Metastasectomie/ invasieve behandeling bij ossale metastasen

Over de waarde van palliatieve metastasectomie bij pijnlijke metastasen van een niercelcarcinoom is weinig bekend. Omdat botmetastasen bij niercel carcinoom in 75% pijnlijk zijn, zijn er wel retrospectieve series van metastasectomie bij spinale metastasering met een invloed op kwaliteit van leven.^{1 201 64 325} Bij geselecteerde patiënten met spinale metastasen met myelum compressie, 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%-6%.^{1 201 64 496}

Hoewel uit een fase III studie³¹⁶ is afgeleid dat het bewezen is dat een chirurgische decompressie plus radiotherapie beter is dan radiotherapie is de definitieve bewijsvoering voor het niercelcarcinoom niet eenduidig en sluitend. Naast de kritiek op deze studie (lang tijdsverloop en selectie van patiënten) zijn slechts 11 urologisch oncologische patiënten geïncludeerd.

En bloc resectie blijkt een verbeterde overleving op te leveren ten opzichte van een zogenaamde laminectomie⁴⁹⁶. Of dit een gevolg is van de behandeling of een gevolg van selectie is niet duidelijk. 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.

Een andere benadering is die van een 'vertebroplasty' / 'kyphoplasty' / 'osteoplasty' of een vergelijkbare behandeling. Bij neurologische complicaties (myelum compressie of radiculopathie) zal deze behandeling (in geoefende handen) gecombineerd kunnen worden met een embolisatie of radiofrequency ablation (RFA). Toyota⁵⁶⁸ en Hoffmann⁴⁹² melden in kleine cohort studies een hoog percentage succes in de vorm van een aanzienlijke pijnreductie. Echter ook bij deze behandeling wordt een recidief van klachten beschreven in 18%⁵⁶⁸. Bij instabiele pathologische fracturen is een combinatie van deze behandeling met radiotherapie te overwegen.

Aanvullende overwegingen

Bij een selectieve groep van patiënten met uitsluitend longmetastasering, een lang metachroon ziekteverloop, een respons op immunotherapie, is mogelijk een overlevingsverlenging door metastasectomie mogelijk. Dit patroon werd ook na radiotherapie gezien bij patiënten met solitaire metastasering in een goede algehele toestand⁴⁹².

De waarneming van een verbetering van de zgn. 'skeletal related events' als gevolg van een combinatie palliatieve radiotherapie en zoledronaat in een subgroep analyse, moet beschouwd worden als een interessante basis voor onderzoek naar de effectiviteit voor niercelcarcinoom^{512 504}.

Conclusies:

Chirurgische decompressie

Er zijn aanwijzingen dat bij myelum compressie t.g.v. beperkte wervel metastasering (bijv. max. 3 wervels, niet specifiek door niercelcarcinoom) chirurgische decompressie gevolgd door radiotherapie (10 x 3 Gray) de voorkeur verdient boven radiotherapie alleen voor geselecteerde patiënten met een relatief gunstige prognose.

Niveau 3: A Patchell 2005³¹⁶

Palliatieve radiotherapie

Het is aannemelijk dat pijnlijke botmetastasen van een niercel carcinoom goed kunnen reageren op palliatieve radiotherapie of chirurgische resectie met osteosynthetische stabilisatie gevolgd door postoperatieve radiotherapie.

Niveau 2: B Dibiase 1997⁸⁰, Huguenin 1998¹⁵⁷, C Wilson 2003⁴¹⁶, Onufrey 1985³⁰¹, Halperin 1983¹³⁸, Fossa 1982¹⁰⁴, Kollender 2000²⁰¹, Jackson 2001¹⁶⁴, Pongracz 1988³²⁵

Het is de mening van de werkgroep dat bij een palliatieve bestraling met een beperkte prognose een korte bestralingsserie van 1 tot 5 maal aangewezen is (bijvoorbeeld 1x8 Gy of 5x4 Gy). Bij een verwachting van een langere overleving is een bestralingsschema met een hogere intensiteit en/of dosis aan te bevelen (bijvoorbeeld 10x3 Gy).

Niveau 4: mening van de werkgroep

Bij fractuurrisico of instabiele fractuur is stabiliserende chirurgie voorafgaande aan de radiotherapie te overwegen.

Niveau 4: mening van de werkgroep

Metastasectomie

Er zijn aanwijzingen dat metastasectomie bij patiënten met solitaire metastasering, na respons op immuuntherapie en bij solitaire dan wel gering multipiele metachrone metastasering, de overlevingsduur verbetert.

Niveau 3: C Kavolius 1998¹⁸⁶, Krisnamurthy 1998²⁰⁹, Van der Poel 1999³²⁴, Pfannschmidt 2002³²¹

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Er zijn aanwijzingen dat een solitaire metastase van een niercelcarcinoom, bij een patiënt in een goede algemene conditie (KS >70%), kunnen worden bestraald met een lokaal hogere dosis (bijvoorbeeld: 13 x 3 Gy, 16 x 2.5 Gy) of door middel van radiochirurgie/stereotactische radiotherapie. Dit geldt zowel voor bot als weke-delen metastasen.

Niveau 3: C Kjaer 1982¹⁹³

Overwegingen:

Zie tabellen 4 t/m 7 overwegingen (zie [bijlage 10](#))

Chirurgische decompressie

Bij chirurgische decompressie is er kans op operatie morbiditeit en mortaliteit (veiligheid). Tevens kan chirurgische decompressie niet door iedere chirurg uitgevoerd worden (professioneel perspectief) en vereist deze ingreep acuut een operatiekamer (organisatie).

Palliatieve radiotherapie

Palliatieve radiotherapie of chirurgische resectie met osteosynthetische stabilisatie gevolgd door postoperatieve radiotherapie heeft een snel palliatief effect, een beperkte toxiciteit (veiligheid); kan kort en krachtig gegeven worden, verbetert de levenskwaliteit (patiëntenperspectief) en is kosteneffectief (kosteneffectiviteit).

Bij langere overleving heeft stereotactische radiotherapie waarschijnlijk een meer langdurig succes, zorgt voor minder recidief en morbiditeit (patientenperspectief).

Echter palliatieve radiotherapie, stereotactische radiotherapie of stabiliserende chirurgie moeten worden uitgevoerd in een centrum met mogelijkheden en expertise (organisatie).

Metastasectomie

Metastasectomie is relatief veilig (veiligheid). Metastasectomie vraagt echter wel ervaring van de chirurg en geschikte infrastructuur.

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Bestraling of radiochirurgie/stereotactische radiotherapie bij solitaire metastase van een niercelcarcinoom heeft weinig toxiciteit en hoge effectiviteit (veiligheid) en voldoet aan de behoefte en verwachtingen van de patiënt. Echter er moeten wel faciliteiten en ervaring aanwezig zijn om dit te kunnen bieden (organisatie).

Palliatieve radiotherapie bij hersenmetastasen

Uitgangsvraag

Welke behandeling voor patiënten met hersen- of wervelmetastasen van niercelkanker geeft de grootste kans op een goede pijnreductie en/of een hoge progression free en/of overall survival bij patiënten met niercelkanker met hersenmetastasen?

Aanbevelingen:

Schedel-hersenbestraling / Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

Bij patiënten met niercelcarcinoom en multipiele (>4) hersenmetastasen en redelijk tot goede Karnofsky performance

status wordt bestraling van de totale hersenen (whole brain radiotherapy) geadviseerd.

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Bij patiënten met een gunstig risicoprofiel (≤ 3 metastasen, KS > 70%, maximale diameter 3-3,5 cm, geen progressieve extracraniale tumoractiviteit) wordt geadviseerd radiochirurgie/stereotactische radiotherapie te geven, eventueel aangevuld met WBRT. De voor- en nadelen van WBRT dienen individueel met de patiënt te worden besproken.

Momenteel wordt een nieuwe evidence-based richtlijn voor hersenmetastasen ontwikkeld, die te zijner tijd op www.oncoline.nl zal verschijnen.

Literatuurbespreking:

Zoals ook voor de palliatieve behandeling van long- en botmetastasen zijn ook voor hersenmetastasen (en andere neurologische lokalisaties) weinig publicaties welke zich specifiek richten op de patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Deze literatuurbespreking betreft dus vaak niet specifiek hersenmetastasen bij niercelcarcinoom maar hersenmetastasen bij verschillende typen tumoren. Voor de behandeling van hersenmetastasen wordt verder verwezen naar de landelijke richtlijn hersenmetastasen in het algemeen. (zie [richtlijn hersenmetastasen](#)).

Bepalend voor een weloverwogen therapiekeuze bij alle vormen van cerebraal gemetastaseerde maligniteiten zijn: de klinisch-neurologische conditie van de patiënt (Karnofsky Score, WHO Performance Scale), de afwezigheid versus aanwezigheid van extracraniale (primaire dan wel metastatische) tumoractiviteit, het al dan niet progressief karakter van eventuele extracraniale tumoractiviteit met de daaraan gekoppelde geschatte prognose en een adequaat radiologisch onderzoek van de hersenen. Deze prognostische factoren worden ook wel samengevat in de zgn. Recursive Partition analysis (RPA) prognostische groepen.¹¹⁶

RPA klasse 1:

- Karnofsky >70%, leeftijd <65 jaar,
- Geen extracraniale metastasen, primaire tumor onder controle
- Mediane overleving: 7,1 maanden

RPA klasse 3:

- Alle patiënten met Karnofsky <70%
- Mediane overleving: 2,3 maanden

RPA klasse 2:

- Alle andere patiënten met Karnofsky >70%
- Mediane overleving: 4,2 maanden

In de niercel carcinoom specifieke publicaties^{459 527 552} presenteren 70-80% van de patiënten zich in de RPA klasse 2. Vier tot 14% presenteert zich in de gunstige RPA klasse 1 en 16 tot 18% in klasse 3. In de publicatie van Speduto⁵⁵⁷ blijken vooral de Karnofsky score en het aantal hersenmetastasen van grote prognostische waarde. Bij de meest gunstige kenmerken (KS 90-100% en 1 hersenmetastase) blijkt de mediane overleving 14,8 maanden. Bij de meest ongunstige verhouding (KS <70% en >3 metastasen) 3,3 maanden. Deze prognostische scores bepalen in hoge mate de intensiteit van de behandeling.

De standaard behandelopties voor deze patiënten zijn schedel-hersenbestraling (Whole Brain Radiotherapy WBRT), radiochirurgie/stereotactische radiotherapie en resectie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT.

Schedel-hersenbestraling / Whole Brain Radiotherapy

Whole Brain Radiotherapy (WBRT) is de standaard therapie van keuze bij de meeste patiënten met multiple (>4) hersenmetastasen. Het doel van WBRT is optimale palliatie.^{52 3 14 408} Gezien het gegeven,

dat de performance status de belangrijkste prognostische factor is bij patiënten met hersenmetastasen (zie [richtlijn Hersenmetastasen](#)), is bij een irreversibele slechte algemene of neurologische conditie (ondanks behandeling met adequate dosering dexamethason) radiotherapie op de schedelinhoud niet geïndiceerd. De WBRT wordt meestal uitgevoerd met de lineaire versneller. Het te bestralen volume bestaat uit de gehele schedelinhoud inclusief de basale meningen. De belangrijkste bijwerking van WBRT is totale alopecia. Patiënten met een korte levensverwachting zijn gebaat bij een korte serie bestralingen, bijvoorbeeld 5 x 4 Gy. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit of toxiciteit aangetoond tussen dit fractioneringschema en een langer schema van 10 x 3 Gy in 2 weken^{459 482}. Vastgestelde verschillen lijken vooral veroorzaakt te worden door een selectie van (slechte prognostische) factoren.

De prognose van de meeste patiënten met hersenmetastasen blijft beperkt met een 2-jaarsoverleving van 8%.^{116 1 37} De mediane overleving van onbehandelde patiënten is 1 maand, dit stijgt naar 2 maanden met dexamethason en 3-6 maanden met WBRT (zie [richtlijn hersenmetastasen](#)).^{2 14 37} Bij geselecteerde patiënten verlengt chirurgische extirpatie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT, de mediane overleving tot 6-12 maanden.²⁹⁰ Het effect van radiochirurgie/stereotactische radiotherapie zijn hiermee vergelijkbaar.²⁷⁷

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Bij deze vorm van poliklinische bestraling wordt op de hersenmetastase een hoge bestralingsdosis (18-25 Gy) met grote precisie toegediend in een eenmalige fractie. Radiochirurgie kan worden uitgevoerd met een Leksell Gamma Knife® of met een speciaal daartoe aangepaste lineaire versneller (stereotactische radiotherapie)^{500 535}. Er lijkt geen verschil in effect tussen radiochirurgie of een stereotactische bestraling. Er zijn echter geen prospectieve gerandomiseerde studies waarin beide technieken werden vergeleken. De verzamelnaam voor stereotactische radiotherapie/radiochirurgie is stereotactische bestraling of radiotherapie.

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

- 1 tot 4 hersenmetastasen. Lokalisatie in de hersenstam is geen absolute contra-indicatie
- een maximale diameter van 3,0 cm
- Karnofsky Score ³70 of hoger
- afwezigheid van progressieve extracraniële tumoractiviteit. 3 14 6 (zie EORTC 22952/260001)

Bij een stereotactische bestraling/radiochirurgie worden lokale controle percentages van 90-95% beschreven. Ongeveer 30-35% van de patiënten overlijdt alsnog als gevolg van (hernieuwde) hersenmetastasen. Een nieuwe stereotactische behandeling wordt beschreven in 34-40%. Vermeldenswaard is dat onder lokale tumorcontrole vaak wordt verstaan de controle van groei en uitblijven van klinische manifestatie. Een strikte CR op MRI of CT-scan wordt slechts in 35% waargenomen een PR in 25%. Ook blijft vaak (tot wel 50%) een oedeem reactie zichtbaar⁵⁵⁵. De lokale controle wordt tevens beïnvloed door de tumor grootte (groter of kleiner dan 3.0 cm⁴⁶¹ en zgn. coverage van de tumor voor de voorgeschreven dosis⁵²³). Na stereotactische bestraling/radiochirurgie treedt geen of minder haarverlies op dan na WBRT.

Over de waarde van het aantal hersenmetastasen als criterium voor het al dan niet uitvoeren van stereotactische radiotherapie is onvoldoende bekend. De meeste literatuurgegevens hebben betrekking op studies bij patiënten met 1-4 hersenmetastasen, waar soms geen optimale beeldvorming werd toegepast. In niet-gecontroleerde studies was de overleving onafhankelijk van het aantal hersenmetastasen.^{3 50 161 7} De overleving na radiochirurgie wordt vooral bepaald door de uitgebreidheid van de extracraniële tumoractiviteit.⁶

De mediane overleving bij behandeling van een solitaire metastase (10 maanden) is gunstiger dan die bij meer dan één metastase (8.5 maanden⁴⁶¹). 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.^{7 352 289 278 191 1 32 69 353}

Twee gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat radiochirurgie en WBRT tot betere resultaten leiden dan WBRT alleen voor patiënten met 1 tot 3 hersenmetastasen⁵¹¹. De radiochirurgische behandeling maakte deel uit van een behandelstrategie bestaande uit 3-maandelijks beeldvormend onderzoek van de hersenen voor vroegtijdige diagnostiek van recidief hersenmetastasen en efficiënte salvage opties zoals herhaalde radiochirurgie of WBRT.

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

In principe is het uitvoeren van radiochirurgie na een biopsie van een hersenmetastase zonder toevoeging van WBRT niet onjuist, omdat het risico op verspreiding van de tumor als minimaal wordt ingeschat ten opzichte van de morbiditeit van de radiotherapie op de gehele schedelinhoud. Verspreiding van de tumor na biopsie is echter wel beschreven.

Chirurgie

Na opkomst van de niet-invasie radiotherapie is chirurgie een inmiddels verouderde optie voor solitaire hersenmetastasen, behalve bij metastasen groter dan 3 cm, bij snelle progressie van klachten en bij een groot ruimte innemend effect met midline shift. Hierbij moet gestreefd worden naar een radicale verwijdering. Operatie alleen blijkt in gerandomiseerd onderzoek inferieur ten opzichte van chirurgie en WBRT. Whole Brain RadioTherapy alleen blijkt inferieur ten opzichte van de combinatie behandeling voor patiënten in de gunstige RPA klasse 1 en 2. Operatie gevolgd door WBRT blijkt equivalent aan Stereotactische radiotherapie^{527 587}.

Retrospectieve studies suggereren dat dit ook geldt bij hersenmetastasen van minder radiotherapie gevoelige tumoren zoals het niercelcarcinoom.

Radiochirurgie lijkt even effectief als resectie gevolgd door WBRT, zoals gedocumenteerd in een retrospectieve studie.²⁷⁷

De 1-jaars lokale controle was 75% na resectie + WBRT versus 83% na radiochirurgie. De resultaten waren statistisch niet significant verschillend.

Postoperatieve WBRT

WBRT wordt standaard toegepast na resectie van een hersenmetastase. De enige prospectief gerandomiseerde studies die chirurgie alleen vergeleken met chirurgie en WBRT, toonden geen verschil in absolute overleving of duur van functionele onafhankelijkheid van patiënten. Er werd wel een significant verschil gevonden ten gunste van de WBRT in zowel de lokale controle (10% recidief versus 46%), alsook de controle elders in de hersenen (86% controle versus 63%). Tevens werd overlijden ten gevolge van neurologische progressie minder vaak gezien in de groep met postoperatieve WBRT.^{271 60 366}

De toegevoegde waarde van gehele hersenbestraling na resectie of na radiochirurgie / stereotactische radiotherapie levert geen overlevingsvoordeel op, wel een betere lokale controle. Op een congres gepresenteerde eerste resultaten (ASTRO 2009) van de EORTC studie tonen geen OS voordeel, wel minder recidieven en minder neurological deaths.

Het besluit tot achterwege laten van een WBRT zal afhankelijk van conditie en tumor activiteit elders (en response op systemische therapie) zal vaak leiden tot een regelmatige FUP met MRI met een kans op re-irradiatie.

Conclusies:

Schedel-hersenbestraling / Whole Brain Radiotherapy

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met >4 hersenmetastasen en een Karnofsky performance status van tenminste

60% tot 70% gehele schedelbestraling tot minder klachten leidt.

Niveau 3: A2 Gaspar 2000¹¹⁶, C Cannady 2004⁴⁵⁹, Lagerwaard 1999²¹⁴

De mediane overleving van onbehandelde patiënten is 1 maand, met corticosteroïden 2 maanden en na behandeling

met WBRT 3-6 maanden. Chirurgische extirpatie van een solitaire hersenmetastase gevolgd door WBRT verlengt de

mediane overleving tot 6-12 maanden van geselecteerde patiënten.

Richtlijn hersenmetastasen 2004: Niveau 2 Schellinger 1999⁵⁸⁸, Noordijk 1994²⁹⁰

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Er zijn aanwijzingen dat bij geselecteerde patiënten (≤3 metastasen, KS >70%, maximale hersenmetastase diameter

3-3,5 cm, geen progressieve extracraniële tumoractiviteit) radiochirurgie/stereotactische radiotherapie gegeven kan

worden.

Niveau 3: Jensen 2008⁵⁰⁰, Noel 2004⁵³⁵, Muacevic 2004⁵²⁷

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een solitaire hersenmetastase (bevestigd d.m.v. MRI), geen metastasen elders, een goede algehele conditie en een lang ziektevrij interval, afhankelijk van de locatie een operatie gevolgd door radiotherapie overwogen kan worden.

Niveau 4: mening werkgroepleden

Overwegingen:

Zie tabellen 8 en 9 overwegingen (zie [bijlage 10](#))

Schedel-hersenbestraling / Whole Brain Radiotherapy

Gehele schedelbestraling is veilig (veiligheid); geeft palliatie van de neurologische klachten (patiëntenperspectief). Het moet echter in een radiotherapeutisch centrum worden uitgevoerd (organisatie) en er kunnen bijwerkingen optreden, bijvoorbeeld alopecia (veiligheid).

Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

De waarde van WBRT na radiochirurgie/stereotactische radiotherapie dient individueel met de patiënt besproken te worden. Het voordeel van een WBRT na resectie of na radiochirurgie/stereotactische radiotherapie is hogere effectiviteit cq tumorcontrole (patiëntenperspectief), weinig toxiciteit (veiligheid) en er zijn slechts een beperkt aantal fracties nodig (kosten-effectiviteit). Het nadeel van een WBRT is een periode van totale alopecia (veiligheid). Verder moeten er wel stereotactische faciliteiten en ervaring aanwezig zijn (organisatie en professioneel perspectief).

Systemische therapie

Literatuurbespreking:

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de paragraaftitel.

Inleiding

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom moeten worden behandeld in centra waar ruime ervaring aanwezig is op het gebied van gemetastaseerd niercelcarcinoom en targeted therapie.

Literatuurbespreking:

Toegenomen inzichten in de signaaltransductie routes en kennis van de disregulatie van genen betrokken bij celgroei en angiogenese bij vooral het heldercellige niercarcinoom hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de palliatieve behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. In de afgelopen jaren zijn in korte tijd klinische studies met nieuwe middelen gedaan, waarbij er voor het eerst grote fase III-studies werden voltooid die een omvang hadden van ruim 400 tot 900 patiënten. Vrijwel alle patiënten die participeerden in deze grote fase III studies hadden eerder een nefrectomie ondergaan. Er kan dus geen gewogen uitspraak worden gedaan ten aanzien van de effectiviteit van de verschillende nieuwe targeted therapieën bij patiënten met gemetastaseerde ziekte die de primaire niertumor nog in situ hebben. Tot deze nieuwe middelen behoren remmers van multi-receptor tyrosinekinasen die de angiogenese inhiberen door blokkeren van de signaaltransductie via membraangebonden VEGF-receptoren, de ligand-inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) aanwezig in de circulatie en lokaal in de tumoren, en remmers van het intracellulaire kinase eiwit mTor. Deze zogenaamde 'targeted therapy' heeft een plaats verworven in het behandelingsarsenaal van

het niercelcarcinoom. Opvallend is dat al deze nieuwe middelen zelden een complete remissie induceren. De nieuwe targeted therapieën worden over het algemeen toegediend zolang de patiënt er baat bij heeft, dat wil zeggen een voortdurende progressie-vrije overleving en verdraaglijke toxiciteit. Deze nieuwe middelen kunnen necrose en cavitatie induceren zonder dat bij evaluatie volgens de RECIST een duidelijke afname in de grootte van de primaire tumor en/of metastasen optreedt. Stabilisatie van een eerder progressieve ziekte, zonder evidente reductie in omvang van de metastasen, kan hierbij leiden tot een verbetering van de overleving.

Een zeer groot aantal klinische studies onderzocht de waarde van nieuwe targeted therapie middelen, rechtstreekse vergelijking (head-to-head comparison), combinaties en sequenties van bestaande targeted therapie middelen bij patiënten met gemetastaseerde ziekte.

Indeling in prognostische groepen

Wereldwijd wordt gebruik gemaakt van een prognostische index, opgesteld in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York, ook wel de Motzer criteria genoemd, die patiënten indeelt naar levensverwachting. In 1999 publiceerden Motzer et al.¹⁶ de retrospectieve analyse van 670 patiënten met gemetastaseerde ziekte, die vanaf 1975 tot 1996 behandeld werden in het MSKCC in verschillende klinische studies met immuuntherapie. Variabelen vóór behandeling die in een multivariaat analyse geassocieerd bleken te zijn met een korte overleving waren: een Karnofsky performance score van <80, een serum-LDH van >1,5 maal de bovengrens van normaal, een laag hemoglobine, een hypercalcaemie gecorrigeerd voor albumine, en het niet-ondergaan hebben van een nefrectomie. Door middel van deze vijf variabelen geïdentificeerd door Motzer et al.¹⁶ konden patiënten worden ingedeeld in drie prognostische categorieën. Patiënten die geen van de factoren bezitten (de groep met een gunstige prognose, ongeveer 25% van alle patiënten) hebben een mediane levensverwachting van 20 maanden. Patiënten met één tot twee factoren (groep met intermediaire prognose, 53% van alle patiënten) hebben een mediane levensverwachting van 10 maanden, terwijl patiënten met drie tot vijf factoren (groep met slechte prognose, 22% behoort tot deze groep) een mediane levensverwachting hebben van ongeveer vier maanden. Uit deze indeling naar risicofactoren bleek dat er een zeer groot verschil bestaat in prognose en overlevingskansen tussen verschillende groepen patiënten met gemetastaseerde nierkanker. Hierdoor werd duidelijk dat de resultaten van gerandomiseerde studies sterk beïnvloed kunnen worden indien er in een studie een disbalans tussen de groepen is wat betreft deze risicoprofielen. Dit geldt des te meer naarmate gerandomiseerde studies kleiner van omvang zijn. In het verleden waren veel studies bij het niercelcarcinoom betrekkelijk klein, en er werd niet gestratificeerd voor deze thans bekende risicogroepen. Bij de studies met de nieuwe middelen is echter wel rekening gehouden met deze prognostische indeling. Bij de studies die in de afgelopen jaren zijn gedaan met nieuwe middelen werd gebruik gemaakt van deze vijf, soms licht gemodificeerde, Motzercriteria (Karnofsky Score <80%, een verhoogd LDH, anemie, hypercalcaemie en een 'interval tussen nefrectomie en het optreden van metastasen van 1 jaar of korter' in plaats van 'geen nefrectomie') om patiënten naar risicogroep en naar a priori levensverwachting in te delen. In de fase III-targeted therapie studies bij gemetastaseerd RCC werden meestal patiënten geïnccludeerd die een heldercellig niercelcarcinoom, een Karnofsky performance score van minimaal 70 en geen cerebrale metastasen hadden. Daarnaast hadden de meeste patiënten reeds eerder een nefrectomie ondergaan. Tevens diende er sprake te zijn van meetbare ziekte volgens Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)(www.recist.com). Bijwerkingen die in de verschillende studies werden beschreven werden gerapporteerd volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) (<http://ctep.cancer.gov>).

In de studies naar effect van targeted therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom werd vaak progressie-vrije overleving (in sommige studies werd algehele overleving 'overall survival' (OS) als primair eindpunt gekozen). Het hebben van progressieve ziekte voor start van de studies was geen inclusiecriteria bij fase III studies met sunitinib, combinatie IFN- α en bevacizumab, sorafenib en temsirolimus. Doordat binnen sommige studies cross-over mogelijk was of patiënten na participatie in de studie alsnog het potentieel actieve middel of een ander actief middel kregen, is het niet altijd eenvoudig om een overlevingsvoordeel aan te tonen.

Dynamiek van klinische studies en te verwachten nieuwe gegevens

De ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom gaan zeer snel. De resultaten van nieuwe fase III studies welke combinatie en/of sequentie van bestaande, nieuwere middelen en de rol van nefrectomie testen bij de verschillende histologische (inclusief hereditaire) vormen van niercelcarcinoom, en patiënten met hersenmetastasen, botmetastasen, oudere patiënten, zullen tot onze beschikking komen en maken dat de huidige richtlijn niet statisch is maar aan de nodige dynamiek

onderhevig zal zijn. Er zullen in toenemende mate gegevens ter beschikking komen die helpen bij het selecteren van de beste therapie voor oudere patiënten en patiënten met bepaalde comorbiditeit. Daarnaast blijken bij de introductie van nieuwe therapieën (targeted therapie) ook nieuwe bijwerkingen of complicaties op te treden waaraan aanvankelijk in de fase III-studies weinig of nauwelijks werden gerapporteerd. Zo blijkt cardiotoxiciteit vaker voor te komen dan aanvankelijk gedacht bij tyrosine-kinaseremmers (zie paragraaf overige overwegingen).

Doordat sorafenib als eerste werd geregistreerd door de FDA en EMEA op grond van een grote studie⁴⁷⁵ en toegelaten werd op de markt en relatief kort daarop sunitinib op basis van de interim gegevens van die studie, zijn in de dagelijkse praktijk zowel sorafenib als sunitinib in 1e lijn toegediend aan patiënten voor behandeling van hun gemetastaseerde ziekte. Formeel zijn er echter geen fase III gegevens van studies in 1e lijn met sorafenib tot onze beschikking, en hadden de eerstelijns fase II monotherapie studies weinig impact. Op dit moment wordt er onderzoek gedaan naar het sequentieel geven van verschillende TKIs, maar het zal nog enige tijd duren voor die studie resultaten tot beschikking komen.

Wat het beste tijdstip is van starten met targeted therapie, is niet precies bekend. Het natuurlijk beloop van een patiënt met een gemetastaseerd niercelcarcinoom kan zeer wisselend zijn en wordt deels voorspeld door de indeling in de prognostische groepen. Vanwege het grillige en soms trage beloop van niercelkanker en de leeftijd van sommige patiënten, werd in het 'immunotherapie-tijdperk' vaak gewacht met de start van behandeling tot er duidelijke tumorgroei optrad. Of dit evenzeer geldt in het 'targeted therapie-tijdperk' waar men met name remming van de angiogenese beoogt, is niet zeker. Het hebben van progressieve ziekte was veelal geen inclusie criterium bij de fase III targeted therapie studies.

Centraliseren van de behandeling van gemetastaseerd en/of irresectabel primair niercelcarcinoom

Analoog aan de ervaring bij andere (relatief zeldzame) tumoren waarbij de uitkomst van de ziekte samenhangt met het aantal patiënten dat per jaar wordt behandeld in een centrum (en dus ervaring en expertise), lijkt het ook bij patiënten met deze relatief zeldzame tumor aangewezen dat de behandeling voor gemetastaseerde ziekte het beste kan plaatsvinden in een centrum dat een groter aantal patiënten per jaar behandelt. Ook is het verrichten van klinisch onderzoek van belang om vooruitgang te boeken en de huidige prognose van deze patiëntengroep te verbeteren.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom, gezien de zeldzaamheid van deze tumor, in centra moeten worden behandeld waar ruime ervaring aanwezig is op het gebied van gemetastaseerd niercelcarcinoom en targeted therapie.

Niveau 4

Overwegingen:

Patiëntenperspectief

In de geïndexeerde literatuur werden enkele studies teruggevonden die patiënt-gerapporteerde uitkomsten beschrijven, zoals levenskwaliteit en nierkanker symptomen⁵⁸⁶.

De meest gebruikte instrumenten om de levenskwaliteit te meten zijn de FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General)^{458 480 460 526 487}, Tannir 2006 en de EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire)^{522 532 533 575} vragenlijsten. FACT-G is een gevalideerd generisch instrument dat een algemene beoordeling geeft van de levenskwaliteit bij verschillende type kanker. De vragenlijst bestaat uit 28 vragen onderverdeeld in 4 domeinen⁴⁶⁰. Dikwijls wordt er enkel gerapporteerd over specifieke domeinscores, zoals FACT-BRM (FACT-Biologic Response Modifier) en FACT-G PWB (Physical Well-Being). Hogere scores komen overeen met een betere levenskwaliteit. EORTC QLQ-30 is een veel gebruikt gevalideerd generisch instrument voor de beoordeling van de levenskwaliteit in kankeronderzoek. De vragenlijst bestaat uit 30 vragen. Lagere symptoomscores komen overeen met een betere levenskwaliteit.

Voor de beoordeling van nierkankersymptomen wordt klassiek de FKSI (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index) vragenlijst gebruikt^{458 480 460 522}. FKSI-15 is een gevalideerde symptomenindex voor nierkanker patiënten bestaande uit 15 vragen⁴⁶⁰. Op basis van deze vragenlijst kunnen verschillende scores berekend worden, zoals de FKSI-15 score (hoe hoger, hoe minder symptomen) en de FKSI-DRS subschaal (FKSI Disease-Related Symptoms). Soms wordt een kortere versie - de FKSI-10 - gebruikt⁴⁵⁸.

Andere instrumenten ter beoordeling van patiënt-gerapporteerde uitkomsten zijn de TSQM (Treatment

Satisfaction Questionnaire for Medication) vragenlijst⁴⁸⁰, de EQ-5D (EuroQol Group's self-reported health status measure)⁴⁶⁰, de CES-D (Centers for Epidemiologic Studies-Depression) vragenlijst (Tannir 2006) en de FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) schaal⁴⁷⁹.

Targeted therapie algemeen

Aanbevelingen:

Zie eerste- en tweedelijns therapie.

Literatuurbespreking:

Definities

In onderstaande tekst wordt met eerstelijns behandeling bedoeld de eerste systemische therapie die een patiënt vanwege gemetastaseerd niercelcarcinoom ondergaat. Tweedelijns behandeling betreft de tweede systemische therapie vanwege gemetastaseerde ziekte, die een patiënt krijgt na progressie. Patiënten die in aanmerking komen voor een tweedelijns therapie hebben in het algemeen een kortere mediane levensverwachting. Naar analogie van andere tumoren zal een tweedelijns therapie minder vaak een remissie induceren dan een eerstelijns therapie. Dit kan naast verschillen in intrinsieke effectiviteit, van belang zijn indien middelen uit dezelfde klasse worden gegeven in eerste of in tweede lijn. Opvallend is dat er tot op heden zeer sporadisch complete remissies zijn vastgesteld in de thans gepubliceerde fase III studies. Partiële en complete remissies werden in het verleden wel gehanteerd als een eindpunt bij studies naar effectiviteit van een behandeling, en kunnen daarom niet altijd goed vergeleken worden met de huidige studies welke vaak PFS (progression-free survival) als eindpunt hadden.

Literatuur

Deze literatuurbespreking betreft de literatuur zoals opgenomen in de evidence tabel. Daarbij is tevens gekeken naar de Cochrane database review uit 2008⁵⁸⁶. Binnen de 'werkgroep revisie niercelcarcinoom richtlijn 2010' (conform de richtlijn van 2006) is besloten dat studies met een patiëntenpopulatie <100 en systematische reviews die alleen gebaseerd zijn op een indirecte vergelijking niet worden meegenomen bij de literatuurbespreking, opstellen van conclusies en aanbevelingen. Verder zijn resultaten van fase II studies niet meegenomen in het opstellen van conclusies en aanbevelingen.

Zeker op het gebied van TKIs (waarvan de ontwikkeling thans relatief snel gaat), is een richtlijn aan dynamiek onderhevig. Het kan dus zijn dat er binnen afzienbare tijd nieuwe targeted middelen bewezen effectief zullen blijken te zijn en -mits peer-reviewed gepubliceerd- opgenomen zouden dienen te worden in de richtlijn.

Behandeling flare up bij targeted therapie

Na stoppen van de behandeling met sunitinib of sorafenib kan een zogenaamde flare up van tumor-gerelateerde symptomen ontstaan, mogelijk door snelle tumorgroei⁴⁶⁷. Door herinstructie van de TKI, ondanks eerdere progressieve ziekte, kunnen de klachten weer afnemen. Dit fenomeen wordt gezien, echter zelden vermeld in RCTs, omdat het pas optreedt na stoppen van de behandeling.

Een deel van de patiënten die behandeld worden met sunitinib met het standaard schema van 1 dd 50 mg, 4 weken medicijn waarna 2 weken rustpauze, geven aan dat zij in de 2 medicatie-vrije weken meer klachten hebben. Dit kan een reden zijn om de sunitinib over te zetten op een continu schema van 1 dd 37.5 mg. Ook dit schema is onderzocht in fase II onderzoek, maar nooit direct vergeleken met het intermitterende schema van 4 weken medicament en 2 weken pauze⁴⁷⁹.

Conclusies:

Zie conclusies eerstelijns en tweedelijns therapie.

Overwegingen:

Zie overwegingen eerste- en tweedelijns therapie.

Eerstelijns therapie

Aanbevelingen:

Patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom good of intermediate prognose na nefrectomie dienen te worden behandeld met sunitinib of bevacizumab en IFN- α . Aangezien er een verschil is in bijwerkingen en toediening moet deze keuze op basis van de individuele patiënt worden gemaakt.

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom poor prognose volgens MSKCC-criteria dient behandeling gestart te worden met een eerstelijns mTOR remmer in de vorm van temsirolimus.

Er kan geen aanbeveling worden gegeven over de behandeling van patiënten met niet-heldercellig niercelcarcinoom.

Literatuurbespreking:

Sunitinib (fase III)

Sunitinib is een orale VEGF tyrosine kinase remmer. Dit middel werd onderzocht met het volgende schema: dagelijks 50 mg oraal gedurende 4 weken waarna een rustperiode van 2 weken volgt⁵²³. Gezien het doel, remming van de tumor angiogenese, is dit schema niet voor de hand liggend, en lijkt het logischer te kiezen voor een continue dosering, zoals later is onderzocht.

In een 'randomised controlled trial' (RCT) werd sunitinib vergeleken met IFN- α . Hierbij werden alleen patiënten met heldercellig niercelcarcinoom (n=750), met good (38% in sunitinib arm versus 34% in IFN- α -arm), intermediate (56% versus 59%) en poor (6% versus 7%) MSKCC-prognose en een behandelindicatie (i.e. progressieve ziekte) onderzocht⁵²⁴. 90% had voorheen een tumor nefrectomie ondergaan.

Op basis van een onafhankelijke analyse bleek de partiële respons en complete remissie 38.9% in sunitinib-groep versus 8.4% in IFN- α groep te zijn (odds ratio 6.34, 95% CI: 4.4-9.2, $p < 0.000001$ log rank). Een update in 2009⁵²³ liet respectievelijk een 47% overall respons rate zien in de sunitinib-arm (3% complete respons en 44% partiële respons) versus 12% overall respons rate in de interferon arm (1% complete respons en 11% partiële respons).

Progressie-vrije overleving (PFS) was het primaire eindpunt en was verdubbeld in de sunitinib-arm in vergelijking met de IFN- α arm (11.0 versus 5.1 maanden, hazard ratio 0.54, 95% CI: 0.44-0.66, $p < 0.000001$ log rank). De mediane PFS was beter voor de good en intermediate risico groep. Voor de "poor risk" groep kon dit niet worden aangetoond, waarbij opgemerkt dient te worden dat slechts 6% van de onderzochte populatie behoorde tot de "poor risk" groep. Aanvankelijk was de OS niet significant toegenomen, bij een latere interim analyse werd toch -ondanks de cross-over van IFN- α naar sunitinib- een niet significante winst in overleving gevonden voor de met sunitinib behandelde patiënten (26.4 vs. 21.8 maanden; HR 0.821, 95%CI: 0.673-1.001, $p = 0.051$)⁵²³.

In deze studie had een klein deel van de patiënten voorheen geen nefrectomie ondergaan (n=35; 9%) in de sunitinib groep en (n=40; 11%) in de IFN- α groep. Alhoewel er een analyse werd gedaan voor deze kleine subgroepen en het voordeel in PFS ook meer uitgesproken aanwezig lijkt te zijn bij patiënten met een nefrectomie (n=673), HR 0.38 (95% CI: 0.30 to 0.53) vs HR patiënten zonder nefrectomie (n=77) van 0.58 (95% CI: 0.24 to 1.03), wijst de 95% confidence interval er op dat er formeel geen verschil kan worden aangetoond voor deze vergelijking. Het zou kunnen zijn dat sunitinib even effectief is in beide groepen, maar hiertoe zijn studies nodig om een al dan niet mogelijk verschil in effectiviteit bij patiënten met de nier nog in situ versus patiënten die ooit voorheen reeds een nefrectomie ondergingen, aan te tonen.

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Bevacizumab + IFN- α (2 fase III's)

Bevacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan VEGF.

In een RCT werd de combinatie van bevacizumab en IFN- α vergeleken met IFN- α plus placebo bij 649 overwegend heldercellig niercelcarcinoom patiënten met progressie van hun gemetastaseerde ziekte, die nog geen systemische behandeling hadden gehad^{478 474}. Alle patiënten hadden tumornefrectomie dan wel partiële nefrectomie ondergaan voor start van de behandeling en deze studie kan derhalve geen antwoord

geven op de vraag over effectiviteit bij patiënten met de primaire tumor nog in situ.

De patiëntenpopulatie behoorde met name tot de good (27% in combinatie-arm en 29% in IFN- α monotherapie-arm) en intermediate (56% in beide armen) risico MSKCC-groep (poor risk 9% versus 7%). De combinatie van bevacizumab (10 mg/kg intraveneus twee wekelijks) en IFN- α (9 ME subcutaan, 3 maal per week) gaf een respons percentage van 31% t.o.v. slechts 13% voor IFN- α alleen (odds ratio 3.1, 95% CI: 2.0-4.7, $p < 0.001$).

Het protocol werd tussentijds aangepast (voordat OS data beschikbaar waren, omdat de data van de sunitinib trial bekend werden), waarbij de progressie vrije overleving (PFS) het primaire eindpunt werd. De PFS bleek bijna verdubbeld te zijn van 5.4 naar 10.2 maanden in de combinatie arm met bevacizumab en IFN- α (interim gestratificeerd hazard ratio 0.61, 95% CI: 0.51-0.73, $p < 0.0001$ log rank).

De monitor commissie adviseerde vervolgens dat de patiënten in de interferon groep die geen progressie van de ziekte toonden, verder behandeld moesten worden met de combinatie van IFN- α en bevacizumab. Er was op dat moment geen verschil in overall survival (OS) aangetoond⁴⁷⁸. Inmiddels is er een tweede publicatie verschenen met de data van de overall survival⁴⁷⁴. In een andere RCT bij 732 patiënten werd eveneens de combinatie van bevacizumab en IFN- α vergeleken met IFN- α alleen (CALBG 90206)⁵⁴⁷. Tumornefrectomie was bij 85% van de patiënten verricht voor start van de behandeling. Van de patiënten behoorde 26% tot de good prognos, 64% tot intermediate prognos en 10% tot de poor prognos MSKCC-groep. Bevacizumab plus IFN- α gaf een hoger response percentage dan IFN- α monotherapie (25.5% [95% CI: 20.9% to 30.6%] versus 13.1% [95% CI: 9.5% to 17.3%], $p = 0.0001$). De PFS was 8.5 maanden bij patiënten die werden behandeld met bevacizumab plus IFN- α (95% CI: 7.5 to 9.7 maanden) versus 5.2 maanden (95% CI: 3.1 to 5.6 maanden) bij patiënten die IFN- α monotherapie kregen ($p = 0.0001$ log rank; hazard ratio 0.71 (95% CI: 0.61-0.83, $p = 0.0001$). Het eindpunt OS werd niet bereikt. Toxiciteit was vaker aanwezig in de groep behandeld met bevacizumab en IFN- α , inclusief vaker CTC-graad 3 hypertensie (9% versus 0%), anorexia (17% versus 8%), moeheid (35% versus 28%), en proteïnurie (13% versus 0%).

Of bovenstaande resultaten met sunitinib en bevacizumab plus IFN- α kunnen worden geëxtrapoleerd naar de poor risk patiënten kan geen uitspraak over worden gedaan. Aangezien er geen directe vergelijking is tussen sunitinib en bevacizumab met IFN- α kan geen uitspraak worden gedaan over een mogelijk verschil in interventie effectiviteit tussen deze 2 regimes bij gemetastaseerde heldercellige niercelcarcinoom patiënten.

In de sunitinib phase III studie⁵²⁴ verdubbelde de mediane progressive vrije overleving van ongeveer 5 tot ongeveer 11 maanden met de interventie (HR sunitinib 0.42; 95% CI: 0.32 to 0.54).

In de twee bevacizumab plus IFN- α phase III studies verbeterde de HR voor bevacizumab plus IFN- α (HR 0.63; 95% CI: 0.52 to 0.75)⁴⁷⁸ en in de CALGB trial was de toename in PFS na de combinatie van bevacizumab plus IFN- α minder groot (PFS bevacizumab + IFN- α 8.5 maanden). (Brian 2008). Studies met een indirecte vergelijking werden geëxcludeerd door de werkgroep^{521 566}.

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Sorafenib (fase II's)

Sorafenib is een orale remmer van de VEGF receptor tyrosinekinase. Sorafenib gecombineerd met IFN- α bleek even effectief te zijn als sorafenib alleen als eerste-lijnsbehandeling ($n = 60$)⁵⁰¹. Sorafenib monotherapie is bij 189 heldercellig niercelcarcinoom patiënten onderzocht in een gerandomiseerde fase II studie⁴⁸⁰. Hierbij bleek met sorafenib (2 maal daags 400 mg oraal) geen verbetering in PFS te bereiken in vergelijking tot IFN- α . Een minderheid had een partiële respons bij behandeling met sorafenib. Nieuwe combinaties van targeted therapie en chemotherapie worden op dit moment onderzocht. Recent werd ondermeer de resultaten van een fase II studie met de combinatie van sorafenib en gemcitabine plus capecitabine, beide frequent toegediend in lage dosering (zogenaamde metronome chemotherapie), gerapporteerd⁴⁶⁹.

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Temsirolimus (fase III)

Temsirolimus is een mammalian target of rapamycin (mTOR) remmer. In een 3-armige RCT werd temsirolimus monotherapie (25 mg wekelijks intraveneus (i.v.) vergeleken met standaard dosering IFN- α en met de combinatie van een lagere dosis temsirolimus (15 mg wekelijks i.v.) en IFN- α monotherapie als eerstelijns behandeling bij 626 patiënten met minimaal drie van zes gedefinieerde ongunstige factoren voor overleving⁴⁹⁵. De additionele factor betrof aanwezigheid van metastasen in meerdere organen.

Bij het toepassen van de MSKCC-criteria op de patiëntenpopulatie blijken 115 patiënten een intermediale risico en 301 patiënten een laag risico volgens MSKCC-criteria te hebben⁴⁶⁵. Alle histologische subtypen niercelcarcinoom patiënten mochten geïnccludeerd worden in deze studie; 20% had een niet-helderceelig niercelcarcinoom. 67% van de patiënten had vooraf een tumornefrectomie ondergaan.

Partiële remissies kwamen bij minder dan 9% voor en was niet significant verschillend tussen de drie armen van de studie.

De overleving in de temsirolimus-arm was toegenomen ten opzichte van de IFN- α arm, namelijk 10.9 versus 7.3 maanden (hazard ratio 0.73, 95% CI: 0.58-0.92, $p=0.008$ log rank). De patiëntengroep met een niet-helderceelig niercelcarcinoom had eveneens een significant betere OS bij behandeling met temsirolimus dan de IFN- α groep (hazard ratio 0.55, 95% CI: 0.33-0.90, $p<0.05$). Tussen de combinatie temsirolimus-IFN- α en IFN- α monotherapie was geen significant verschil in OS. Bij deze studie dient opgemerkt te worden dat de 95%-CI wijd is, hetgeen erop duidt dat de statistische significantie van verbeterde overleving in de interventie arm niet zo groot is.

Het bijwerkingenprofiel was verschillend tussen de 3 armen van de studie, echter aantal CTC-graad 3-4 bijwerkingen was significant lager onder temsirolimus behandeling dan IFN- α therapie (respectievelijk 67% en 78%, $p=0.02$). De belangrijkste bijwerking van IFN- α was moeheid, terwijl de belangrijkste bijwerkingen van temsirolimus huiduitslag, oedeem en stomatitis waren. In een subgroep analyse bleken de OS en PFS in de met temsirolimus behandelde patiënten niet significant te verschillen tussen patiënten met een helderceelig versus niet-helderceelig niercelcarcinoom (respectievelijk 10.7 en 5.5 bij helderceelig niercelcarcinoom versus 11.6 en 7.0 maanden bij andere histologie)⁴⁷¹

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Pazopanib (fase III, 1e en 2e lijns)

Pazopanib is een oraal middel dat de VEGF-receptor, platelet-derived growth factor (PDGF) receptor en c-Kit inhibeert en de angiogenese remt. In 2010 werden de resultaten bekend van een fase III studie met deze targeted agent⁵⁶⁰. In deze RCT werden in totaal 435 patiënten met een vooral helderceelig (90%) lokaal uitgebreid of gemetastaseerd niercelcarcinoom geïnccludeerd, 233 patiënten (54%) hadden vooraf geen systemische therapie gehad en 202 (46%) hadden vooraf een behandeling met immunotherapie ondergaan. Het betreft dus zowel eerstelijns studie ($n=233$) als een tweedelijns behandeling met 39% good risk en 54% intermediate risk patiënten. 88.5% van de patiënten had een nefrectomie ondergaan voorafgaande aan deelname.

Het remissiepercentage in de pazopanib groep was 30% (95% CI: 25.1-35.6) met bij één patiënt een complete remissie. In de eerstelijns therapie groep was de respons rate 32% en dit was 29% in de cytokine-voorbehandelde groep. De PFS in de pazopanib groep was significant langer dan in de placebogroep voor de totale onderzoekspopulatie (mediaan PFS, 9.2 versus 4.2 maanden; HR, 0.46; 95% CI; 0.34-0.62; $p<0.0001$). Dit gold ook voor de eerstelijns behandeling subpopulatie (mediaan PFS, 11.1 versus 2.8 maanden; HR, 0.40; 95% CI; 0.27-0.60; $p<0.0001$), en de tweedelijns therapie groep (mediaan PFS, 7.4 versus 4.2 maanden; HR, 0.54; 95% CI; 0.35-0.84; $p<0.001$). De data voor OS waren nog niet beschikbaar.

Voor bijwerkingen: zie overige overwegingen targeted therapie onder veiligheidsaspecten.

Tabel 1 Eerstelijns studies bij good and intermediate risk

Studie	Interventie	N	mediane PFS of OS (maanden)	HR	95% interval HR voor PFS of OS	p waarde
Motzer 2007 ⁵²⁵	Sunitinib	375	11 (PFS)	0,42	0,32 - 0,54	$p<0,001$
	IFN- α	375	5 (PFS)			
Motzer 2009 ⁵⁵⁴	Sunitinib		26,4 (OS)*	0,821	0,673 - 1,001	0,051
	IFN- α		21,8 (OS)*			
Escudier 2007 ⁴⁷⁸	Bevacizumab en IFN- α	327	10,2 (PFS)	0,75	0,63 - 0,52	$p<0,0001$
	IFN- α	325	5,4 (PFS)			
Rini 2008 ⁵⁴⁹	Bev+IFN- α	369	8,5 (PFS)	0,71	0,61 - 0,83	$p<0,0001$

	IFN-a	363	5,2 (PFS)			
Sternberg 2010 ⁵⁶²	Pazopanib	155	11,1 (PFS)	0,40	0,27 - 0,60	p<0,001
	Placebo	78	2,8 (PFS)			

*PFS was primaire eindpunt, maar in eindanalyse werd inmiddels ook OS gerapporteerd.

Tabel 2 Eerstelijns studie met mTOR remmer bij poor risk (inclusief 30% intermediate risk)

Studie	Interventie	N	mediane OS	HR	95% interval HR voor OS	p waarde
Hudes 2007 ⁴⁹⁵	Temsirolimus	209	10,9	0,73	0,58 - 0,92	p = 0,008
	IFN-α	207	7,3			

Conclusies:

Het is aangetoond dat behandeling met sunitinib resulteert in een verbetering van de PFS en OS t.o.v. IFN-α bij patiënten met good of intermediate risk (volgens MSKCC-criteria) heldercellig niercelcarcinoom.

Niveau 1: A1 Coppin 2009⁴⁶⁵, A2 Motzer 2007⁵²⁴, Motzer 2009⁵²³

Het is aangetoond dat behandeling met bevacizumab en IFN-a resulteert in een verbetering van de PFS bij patiënten met good of intermediate risk (volgens MSKCC-criteria) heldercellig niercelcarcinoom na tumornefrectomie.

Niveau 1: A1 Copin 2009⁴⁶⁵, A2 Escudier 2007⁴⁷⁷, A2 Rini e.a., 2008⁵⁴⁷

Het is aangetoond dat behandeling met temsirolimus resulteert in een verbetering van de OS t.o.v. IFN-a bij patiënten met poor risk (volgens MSKCC-criteria) heldercellig niercelcarcinoom.

Niveau 1: A1 Copin 2009⁴⁶⁵, A2 Hudes 2008⁴⁹⁵

Het is aannemelijk dat behandeling met pazopanib resulteert in een verbetering van de PFS t.o.v. placebo bij patiënten met good of intermediate risk (volgens MSKCC-criteria) heldercellig niercelcarcinoom.

Niveau 2: A2 Sternberg 2010⁵⁶⁰

Er is geen standaard behandeling voor patiënten met niet-heldercellig niercelcarcinoom. De werkgroep is van mening dat patiënten in onderzoeksverband behandeld dienen te worden.

Niveau 4

Samenvatting conclusies systemische therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom

Type RCC	MSKCC-risico groep	1 ^e lijns therapie*	2 ^e lijns therapie*	3 ^e lijns therapie
Heldercellig	Good of intermediate	sunitinib IFN-α+bevacizumab pazopanib**	everolimus na eerdere TKI	everolimus na eerdere TKI(s)
			sorafenib na eerdere cytokine therapie pazopanib na eerdere cytokine therapie*	
	Poor	temsirolimus		
Niet-heldercellig	Good	***		
	Intermediate	***		
	Poor	***		
Overige niet-heldercellig		***		

*Doseringen: IFN-α 9 MU 3 maal per week subcutaan, bevacizumab 10mg/kg tweewekelijks intraveneus; sunitinib 50 mg dagelijks oraal gedurende 4 weken, waarna 2 weken rust (overwogen kan worden 37.5 mg continu indien het klassieke schema minder goed wordt verdragen); sorafenib 2 maal daags 400 mg oraal;

temsirolimus 25 mg wekelijks intraveneus; pazopanib 800 mg dagelijks oraal.

** Fase III studie betrof aanzienlijk minder patiënten dan in fase III studies van andere targeted agents, derhalve de huidige aanbeveling van pazopanib als tweede optie op het moment dat dit beschikbaar komt.

*** Geen standaard behandeling voorhanden. Patiënten dienen in onderzoeksverband behandeld te worden. Indien geen onderzoek beschikbaar is, kan in overleg met patiënt gekozen worden voor behandeling conform heldercellig niercelcarcinoom.

Overwegingen:

Zie tabel 10 overwegingen (zie [bijlage 10](#))

Veiligheidsaspecten inclusief bijwerkingen

Voor de beschrijving van de literatuur over nevenwerkingen van systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom werden enkel de 'single treatment arms' van fase 2 en fase 3 studies in beschouwing genomen.

Behandeling met IFN- α gaat klassiek gepaard met een griepachtig syndroom, gastro-intestinale klachten, vermoeidheid, pijnklachten en ook psychiatrische bijwerkingen^{451 453 480 523 533 547 487}. De belangrijkste gerapporteerde graad 3-5 nevenwerkingen zijn vermoeidheid (10-30%), griepachtig syndroom (<1%-14%) en anorexia (0-8%). Graad 3-5 hematologische bijwerkingen komen eveneens frequent voor: neutropenie 0-13%, anemie 0-7% en trombocytopenie 0-3%. In een groot aantal gevallen zijn dosisreducties nodig omwille van bijwerkingen, gaande van 1/4 tot 1/2 van de patiënten^{523 480 547 575}. In een aanzienlijk aantal patiënten (6-32%) dient de behandeling zelfs stopgezet te worden^{523 505 575}.

De tyrosinekinaseremmers [sorafenib](#) en [sunitinib](#) hebben een heel ander bijwerkingenpatroon dan IFN- α . Klassieke bijwerkingen omvatten diarree, vermoeidheid, stomatitis, hypertensie, het hand-voetsyndroom, hematologische afwijkingen en hypothyreoïdie:

- Een meta-analyse van 5 studies met sunitinib toonde een incidentie van graad 3-4 hypertensie van 8.3% (95% CI: 5.6-12.1%)⁵⁷⁸. Deze incidentie wordt bevestigd door sindsdien gepubliceerde studies: 2-17%^{506 526 479 490 579}. Een meta-analyse van 4 studies met sorafenib toonde een incidentie van graad 3-4 hypertensie van 6.5% (95% CI: 1.8-21.1%) [Wu 2008]. Ook deze cijfers worden bevestigd door sindsdien gepubliceerde studies: 2-12%^{444 546 577 490 541 479 480}
- Het hand-voetsyndroom (HFSR) is een huidreactie die over het hele lichaam kan voorkomen, maar meestal ter hoogte van de handen en voeten optreedt. De belangrijkste klachten zijn pijn, gevoeligheid, roodheid, jeuk, schilfering en zwelling. In een meta-analyse van 5 studies met sunitinib werd een incidentie van graad 3 HFSR van 4.7% (95% CI: 2.8-7.8%) gevonden⁴⁶⁴. Deze cijfers worden ook bevestigd in meer recente studies^{479 490}. Een meta-analyse van 4 studies met sorafenib toonde een incidentie van graad 3 HFSR van 8.9% (95% CI: 6.3-12.3%)⁴⁶³. Ook deze cijfers worden bevestigd door meer recente studies^{444 546 577 490 541 479 480}.
- Graad 3-5 hematologische bijwerkingen voor sunitinib omvatten: neutropenie 0-18%, anemie 2-10% en trombocytopenie 0-9%^{506 526 479 490 579 523 486}. Voor sorafenib worden de volgende cijfers gerapporteerd: neutropenie 0-5%, anemie 0-5%, trombocytopenie 0-5%^{444 546 577 490 541}.
- Een recente meta-analyse rapporteerde een incidentie van graad 3-5 bloedingen van 3% (95% CI: 1.3-6.8%) voor sunitinib en 2.2% (95% CI: 1.3-3.6%) voor sorafenib⁴⁹⁹.
- Wolter rapporteerde voor sunitinib een incidentie van subklinische en klinische hypothyreoïdie van 27%⁵⁷⁴. De rapportage van hypothyreoïdie in andere studies is eerder wisselend, en varieert tussen 0% en 9%^{506 486 579 523}.
- Andere gerapporteerde graad 3-5 bijwerkingen voor sunitinib zijn: vermoeidheid 2-16%, anorexia 0-8%, diarree 0-11% en mucositis 0-6%^{506 526 479 490 523 486}. Voor sorafenib zijn de cijfers: vermoeidheid 1-7%, anorexia 0-5%, diarree 1-10% en mucositis 0-5%^{444 546 577 490 541 577 480}.
- Een observationele studie van patiënten behandeld met sunitinib of sorafenib toonde in 33.8% een cardiale bijwerking, in 40.5% ECG veranderingen en in 18% symptomatisch cardiaal lijden⁵⁵⁰. Dit is veel hoger dan gerapporteerd in de fase III registratie studies. Bij patiënten met een cardiale voorgeschiedenis, bestaande uit angina pectoris, decompensatio cordis of ritmestoornissen, dient het meten van een baseline ejectiefraction en het regelmatig maken van ECGs voor onder andere het meten van de QTc overwogen te worden.

Ook met sunitinib zijn er in een aanzienlijk aantal patiënten dosisreducties nodig, gaande van 35% tot 50% van de behandelde patiënten^{526 523 479 486}. In ongeveer 15% van de behandelde patiënten dient de

behandeling met sunitinib stopgezet te worden door toxiciteit^{479 523}. In 27% tot 43% van de patiënten behandeld met sorafenib dient de dosis gereduceerd te worden^{444 577 480}.

Bevacizumab gerelateerde bijwerkingen waren proteïnurie (5%), hypertensie (2%), bloeding CTC-graad 3+ (3%), tromboembolie CTC-graad 3+ (2%), en gastro-intestinale bloeding (1%). Minder dan 1% overleed aan bevacizumab gerelateerde toxiciteit. Interferon gerelateerde toxiciteit was 10% hoger bij de gecombineerde behandeling⁴⁷⁸.

Behandeling met de mTOR inhibitoren temsirolimus en everolimus kan gepaard gaan met gastro-intestinale klachten, vermoeidheid, dyspnoe, hematologische en metabole afwijkingen^{451 522 585}. De belangrijkste gerapporteerde graad 3-5 nevenwerkingen zijn: anemie 0-13%, lymfopenie 15%, trombopenie 1-8%, vermoeidheid 3-8% en stomatitis 1-3%.

De meest voorkomende CTC-graad 3/4 bijwerkingen in de pazopanib arm waren hypertensie (4%) en diarree (4%). Een arteriële trombotische bijwerking trad op bij 3% of pazopanib-behandelde patiënten (hartinfarct 2%, CVA <1%, TIA <1%). Bloedingen (CTC-graad 1 t/m4) kwamen bij 13% van de patiënten voor die pazopanib kregen.

De meest voorkomende CTC-graad 3/4 bijwerkingen bij pazopanib zijn hypertensie (4%) en diarree (4%). Arteriële thrombotische event trad op bij 3% of pazopanib-treated (hartinfarct 2%, CVA <1%, TIA <1%). Bloedingen (CTC-graad 1 t/m4) kwamen bij 13% van de patiënten voor die pazopanib kregen⁵⁶⁰.

Cardiotoxiciteit

In een observationele studie uit één ziekenhuis werd beschreven dat behandeling met sunitinib en sorafenib aanleiding kan geven in 33.8% van de patiënten tot cardiotoxiciteit bestaande uit een acuut coronair syndroom, ritmestoornissen of daling in de ejectiefractie⁵⁵⁰. Ook een aantal retrospectieve studies laat zien dat een daling in de ejectiefractie in 6.9-15% van de patiënten optreedt^{462 468 564}. Risicofactoren voor het optreden van een daling in de ejectiefractie zijn coronaire hartziekte, hypertensie en decompensatio cordis in de voorgeschiedenis. Na behandeling van deze cardiale events kon een groot deel van de patiënten al of niet met dosis reductie doorbehandeld worden⁵⁵⁰. Bij behandeling van patiënten met een TKI dient rekening gehouden te worden met cardiale toxiciteit met name bij de patiënten die risicofactoren voor het ontwikkelen hiervan hebben. Controle van de ejectiefractie voor behandeling en na start van de behandeling en behandeling van het eventuele optreden van hypertensie dient nauwgezet te gebeuren.

Patiëntenperspectief

Voor IFN- α beschrijven meerdere gerandomiseerde studies (RCTs)^{480 460 533 525} en prospectieve cohort studies^{575 487} een snelle significante verslechtering van de levenskwaliteit, zonder volledig herstel nadien. In combinatie met 13-cis-retinoïnezuur lijkt de verslechtering nog meer uitgesproken^{525 575}. Behandeling met IFN- α resulteert eveneens in een toename van nierkanker symptomen^{480 460}. Deze toename is significant meer uitgesproken dan tijdens behandeling met sorafenib⁴⁸⁰ en sunitinib⁴⁶⁰.

Behandeling met de tyrosinekinaseremmers sorafenib^{458 479 490} en sunitinib^{460 479 490} resulteert eveneens in een snelle daling van de levenskwaliteit en een toename van nierkanker symptomen, maar deze effecten zijn niet uitgesproken en significant minder uitgesproken dan tijdens behandeling met IFN- α ^{480 460} [of in vergelijking met placebo (voor sorafenib)⁴⁵⁸.

Voor everolimus tenslotte beschrijft 1 RCT vergelijkbare scores op de FKSI-DRS en de EORTC QLQ-30 in vergelijking met placebo⁵²².

Conclusies

Het is aangetoond dat behandeling met IFN- α resulteert in een verslechtering van de levenskwaliteit en een toename van nierkanker symptomen.

Niveau 1: A2 Escudier 2009c⁴⁸⁰, Cella 2008⁴⁶⁰, Négrier 2007⁵³⁵, Motzer 2000⁵²⁶

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met sorafenib of sunitinib minder uitgesproken negatieve effecten heeft op de levenskwaliteit of nierkanker symptomen dan behandeling met IFN- α of placebo.

Niveau 3: A2 Escudier 2009c⁴⁸⁰, Cella 2008⁴⁶⁰, Bukowski 2007⁴⁵⁸

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met everolimus vergelijkbare effecten heeft op de levenskwaliteit of nierkanker symptomen als placebo.

Niveau 3: A2 Motzer 2008⁵²²

Economische aspecten

Sunitinib in eerstelijns behandeling

Er werden twee kosteneffectiviteitsanalyses geïdentificeerd voor sunitinib in eerste lijn voor de behandeling

van niercelcarcinoom⁵⁴⁵ (NICE technology appraisal guidance¹⁶⁹). In beide studies was IFN- α opgenomen als comparator. De US studie vergeleek ook met interleukine-2 (IL-2), maar deze behandeling werd uiteindelijk gedomineerd door de bestudeerde alternatieven (die op basis van deze studie beter en goedkoper zijn)⁵⁴⁵. De US studie berekende een incrementele kosteneffectiviteit ratio (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) van bijna \$53 000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QUALY, quality-adjusted life year). Hierbij wordt opgemerkt dat dit de resultaten zijn van de deterministische analyse. Het resultaat van de probabilistische analyse was minder positief en bedroeg bijna \$58 000 per gewonnen QUALY. De auteurs van deze (niet volledig onafhankelijke) studie concludeerden dat het resultaat kosteneffectief is, aangezien dit binnen de grenzen valt van wat de maatschappij bereid is te betalen.

Een tweede studie uitgevoerd voor NICE in de UK vergeleek sunitinib met IFN- α voor vier populaties (NICE technology appraisal guidance¹⁶⁹). Op basis van klinische evidentie werd enkel de kosteneffectiviteit berekend voor patiënten die in aanmerking komen voor immuuntherapie. Voor de andere populaties zou de berekening hypothetisch zijn, aangezien goede evidentie over de werkzaamheid momenteel ontbreekt. In een eerste analyse berekenden de onderzoekers een ICER van ongeveer £105 000 per QUALY. Verschillende aanpassingen aan het model (zoals de eerste cyclus behandeling met sunitinib die gratis is en optimistische impact op progressie-vrije overleving en algemene overleving) resulteerden in een ICER van ongeveer £54 000 per QUALY. Sunitinib werd echter beschouwd als eens levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie. Daarom besloten de auteurs om, ondanks de relatief hoge ICER, sunitinib toch aan te bevelen voor de 1ste lijnsbehandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom waarvoor immuuntherapie geschikt is (en die een 'Eastern Cooperative Oncology Group' performance score van 0 of 1 hebben).

Sorafenib in eerstelijns behandeling

NICE in de UK bekeek ook de 1ste lijnsbehandeling met sorafenib (NICE technology appraisal guidance¹⁷⁸). Er werd geen kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd, aangezien er onvoldoende bewijs was voor de werkzaamheid van deze behandeling voor patiënten met gevorderd niercelcarcinoom waarvoor immuuntherapie niet geschikt is.

Temsirolimus in eerstelijns behandeling

De studie van NICE (die trouwens dezelfde is als Hoyle et al.) omvat de beoordeling van verschillende behandelingen⁴⁹⁴ (NICE technology appraisal guidance¹⁷⁸) waaronder ook temsirolimus. Een ICER van meer dan £90 000 per QUALY werd berekend en niet als kosteneffectief beoordeeld door de auteurs. Net zoals bij sunitinib in 1ste lijn werd temsirolimus door NICE beoordeeld als een levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie. In tegenstelling tot sunitinib werd de hoge ICER (die na verschillende aanpassing een niveau bereikte van £102 000 per gewonnen QUALY) beschouwd als een niet-kosteneffectief gebruik van NHS middelen.

Bevacizumab in eerstelijns behandeling

Het NICE rapport bevat eveneens een evaluatie van bevacizumab in de 1ste lijnsbehandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom (NICE technology appraisal guidance¹⁷⁸). De kosteneffectiviteit werd berekend voor de populatie van patiënten waarvoor immuuntherapie geschikt is. Voor de subgroep met een slechte prognose werd beslist geen berekening te maken wegens een te kleine steekproef van deze patiënten in de bevacizumab studie. De ICER voor bevacizumab in combinatie met IFN- α ten opzichte van IFN- α monotherapie bedroeg meer dan £170 000 per gewonnen QUALY.

De NICE studie omvat verschillende herberekeningen op basis van een gewijzigde (meer optimistische) hazard ratio. Namelijk een verlaagde cumulatieve dosis, een verminderd gemiddeld aantal toedieningen in combinatie met verlaagde toedieningskosten en tenslotte een korting op de prijs van bevacizumab. Op die manier berekende men een ICER van ongeveer £54 000 per gewonnen QUALY. Dit werd beschouwd als een onderschatting wegens het niet volledig in rekening brengen van de negatieve impact op de levenskwaliteit door neveneffecten.

In tegenstelling tot de bovenvermelde behandelingen blijkt bevacizumab een licentie te hebben voor een relatief grote populatie over verschillende indicaties heen. Zodoende werd bevacizumab niet als kosteneffectief beschouwd voor de 1ste lijnsbehandeling van niercelcarcinoom.

Sorafenib in tweedelijns behandeling

Voor sorafenib in 2de lijn berekende NICE een kosteneffectiviteit van ongeveer £75 000 per gewonnen QUALY⁴⁹⁴ [NICE technology appraisal guidance¹⁷⁸]. Net zoals bij temsirolimus werd sorafenib in 2de lijnsbehandeling beoordeeld als een levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie.

Ook deze keer concludeerde men dat het gebruik van deze klinisch doeltreffende behandeling beschouwd dient te worden als een niet-kosteneffectief gebruik van NHS middelen.

Conclusie Economische aspecten

Verschillende economische evaluaties werden geïdentificeerd voor systemische behandelingen van gemetastaseerd niercelcarcinoom in 1ste of 2de lijn. Ondanks de relatief hoge ICER werd enkel sunitinib in de 1ste lijnsbehandeling als kosteneffectief beoordeeld door NICE, omdat het als een levensverlengende 'end-of-life' behandeling voor een kleine populatie werd beschouwd. De andere alternatieven werden wegens een gebrek aan klinisch bewijs en/of een te hoge ICER als niet kosteneffectief gebruik van middelen beschouwd.

Om verdere uitspraken te doen over de mogelijke kosteneffectiviteit in de Nederlandse context moet een contextspecifieke evaluatie gemaakt worden. De focus zou hierbij in de eerste plaats kunnen liggen op behandelingen met de meest overtuigende klinische werkzaamheid. Alle bovenvermelde studies toonden aan dat de resultaten gevoelig zijn voor de onderliggende kosten en voor assumpties over de impact op de levenskwaliteit. Dit laatste is vaak een pijnpunt. Zo werd bijvoorbeeld de impact op levenskwaliteit door hypertensie als onbestaand verondersteld wegens het niet aanwezig zijn van dergelijke data⁴⁹³. Een andere studie verlaagde enkel de dosis waardoor er eigenlijk een positieve invloed gecreëerd werd door een negatief effect⁵⁴⁵. Dit zorgt ervoor dat bepaalde ICERs hoogst waarschijnlijk onderschat worden.

Wat de kosten betreft vermelden verscheidene auteurs terecht dat resultaten enkel transfereerbaar zijn naar een andere context onder de minimum voorwaarde dat de kosten gelijkwaardig zijn^{493 494 542}. Dit betreft zowel de kosten voor de behandeling als voor opvolging van de patiënten. Voor de eerste categorie zijn er reeds Nederlandse kostengegevens beschikbaar uit de literatuur (vb. de apotheekinkoopprijs van een verpakking sorafenib [112 tabletten à 200 mg] was € 3 578 in 2006) (College voor zorgverzekeringen, September 2006). Verder onderzoek naar de vergelijkbaarheid van de kosten lijkt aangewezen.

Conclusie overige overwegingen

Op basis van de overige overwegingen kan er geen voorkeur worden uitgesproken voor één bepaald middel.

Pazopanib kan nog niet worden aanbevolen aangezien dit medicijn nog niet beschikbaar is in Nederland. Temsirolimus is bij niet-heldercellig niercelcarcinoom het enige beschikbare medicijn.

Bij heldercellig niercelcarcinoom moet het verschil in bijwerkingen en het verschil in toediening worden afgewogen bij de individuele patiënt: sunitinib heeft bepaalde bijwerkingen en de toediening is oraal. Bevacuzimab met IFN- α hebben bepaalde bijwerkingen en de toediening is intraveneus en subcutaan.

Tweedelijns therapie

Aanbevelingen:

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom good of intermediate prognose volgens MSKCC-criteria die tevoren cytokine therapie hebben ondergaan, dient behandeling gestart te worden met systemische therapie in de vorm van de TKI sorafenib. Een alternatief kan pazopanib zijn op het moment dat dit beschikbaar komt.

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom good of intermediate prognose volgens MSKCC-criteria die tevoren eerstelijns systemische therapie kregen met een TKI (sunitinib of sorafenib) dient behandeling gestart te worden met de tweedelijns systemische therapie met de mTOR remmer everolimus.

De werkgroep is van mening dat patiënten met een gemetastaseerd niet-heldercellig niercelcarcinoom in studieverband moeten worden behandeld.

Literatuurbespreking:

Sorafenib

De omvangrijkste studie bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom op dit moment is de eerste studie met een tyrosine kinase remmer die ook als eerste werd afgerond en leidde tot registratie van de eerste TKI bij

niercelcarcinoom. Sorafenib werd toegediend aan 903 patiënten met progressieve ziekte na of tijdens IFN-a en gaf een verdubbeling van de PFS vergeleken met placebo, namelijk van 2.8 naar 5.5 maanden (hazard ratio 0.44, 95% CI: 0.35-0.55, $p < 0.00001$ log rank)⁴⁷⁷. Aanvankelijk was er een trend dat de patiënten in de sorafenib-arm een langere OS hadden. Ten tijde van een latere analyse bleek dit mogelijke OS voordeel niet meer aanwezig te zijn, waarschijnlijk doordat 48% van de placebogroep patiënten alsnog behandeld werden met sorafenib (uiteindelijke OS 17.8 maanden voor patiënten in de sorafenib arm versus 15.2 maanden voor patiënten die oorspronkelijk toegewezen waren aan de placebo arm, hazard ratio 0.88, $p = 0.146$)⁴⁸⁰. Echter, de vooraf aangekondigde analyse waarbij de patiënten die in de cross-over groep zaten niet in de analyse werden betrokken, toonde een significant verschil in mediane OS voor patiënten die werden behandeld met sorafenib. De mediane OS nam toe van 14.3 naar 17.8 maanden in de sorafenib arm (hazard ratio 0.78, 95% CI: 0.62-0.97, $p = 0.0029$ log rank, O'Brien-Felming boundary $p = 0.037$). Concluderend heeft sorafenib dus een statistisch significant voordeel boven placebo ('best supportive care') wat betreft OS, PFS en antitumor response bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.

Op dit moment zijn er nog geen resultaten beschikbaar van studies welke sorafenib versus sunitinib vergelijken in de groep patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Interessant gegeven is dat de incidentie van hersenmetastasen lager was in de sorafenib groep (3%) dan in de placebo groep (12%) ($p < 0.05$)⁵¹⁷

Everolimus (fase III)

Everolimus is een orale mTOR remmer. Er is een RCT verricht waarbij 410 patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom en die progressie hadden tijdens of binnen 6 maanden na het stoppen van één of twee tyrosinekinaseremmer(s) gerandomiseerd werden tussen everolimus of placebo⁵²². 74% van de patiënten had één tyrosinekinaseremmer gekregen (hetzij sunitinib hetzij sorafenib). 26% van de patiënten had twee tyrosinekinaseremmers gekregen (zowel sunitinib als sorafenib). De patiënten waren echter niet uitsluitend met tyrosinekinaseremmers voorbehandeld. Ongeveer 25% van de patiënten was tevens voorbehandeld met Interleukine-2 en ongeveer 50% van de patiënten was tevens voorbehandeld met Interferon. Een tumor respons werd slechts bij 1% in de everolimus-groep gezien versus 0% in de placebo-groep. PFS was significant beter in de everolimus-arm in vergelijking met de placebo-arm (respectievelijk 4.0 (95% CI: 3.7-5.5) versus 1.9 (1.8-1.9) maanden, hazard ratio 0.30, 95% CI: 0.22-0.40, $p < 0.0001$). De OS was niet significant verschillend tussen beide groepen waarschijnlijk door cross-over van patiënten in de placebo-arm naar everolimus (HR 0.83, 95% CI: 0.50-1.37; $p = 0.23$).

Pazopanib (fase III, gesplitst in 1^e en 2^e lijns therapie)

Pazopanib is ook als tweede lijns behandeling na cytokinebehandeling onderzocht. De resultaten hiervan zijn eerder in deze richtlijn beschreven (zie eerstelijns behandeling).

Bevacizumab

Toedienen van bevacizumab monotherapie bij ziekteprogressie gedurende of na immunotherapie liet alleen een verbetering van PFS (mediaan PFS 4.8 versus 2.5 maanden, hazard ratio 2.55, 95% CI, $p < 0.01$) zien zonder verbetering van symptomen bij de 116 onderzochte patiënten (Yang 2003). Deze vroege observatie dat een hogere dosis bevacizumab leidde tot een hoger remissiepercentage was relevant voor de verdere ontwikkeling van therapie met een VEGF-ligand inhibitor bij niercelcarcinoom.

Lapatinib (fase III)

Lapatinib, een orale Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR1) en HER-2/neu remmer, liet geen verbetering in de OS zien ten opzichte van hormoontherapie in een RCT met 417 geïncludeerde patiënten⁵⁴³. In de subgroep van 58% met EGFR1 overexpressie was de OS 10.6 maanden voor lapatinib versus 8.7 maanden voor hormoontherapie (hazard ratio 0.69, 95% CI: 0.5-1.0, $p = 0.019$ log rank). *Tabel 1 Tweedelijns studies bij good and intermediate risk patiënten*

Studie	Interventie	N	mediane PFS of OS	HR	95% interval HR voor PFS	p waarde
Escudier et al, 2007 ⁴⁷⁷	sorafenib	451	5.5 (PFS)	0.44	0.35 - 0.55	$p < 0.00001$
	placebo	452	2.8 (PFS)			
	sorafenib	451	17.8 (OS)	0.78	0.62-0.97	$p = 0.029$
	placebo	452	14.3 (OS)			
Motzer et al, 2008 ⁵²²	everolimus	272	4.0 (PFS)	0.30	0.22 - 0.40	$p < 0.0001$

	placebo	138	1.9 (PFS)			
Ravaud et al, 2008 ⁵⁴³	lapatinib	209	10.6 (OS)	0.69	0.5-1.0	p=0.019
	hormoontherapie	207	8.7 (OS)			
Sternberg et al, 2010 ⁵⁶⁰	pazopanib	135	7.4 (PFS)	0.54	0.35-0.84	p<0.001
	placebo	67	4.2 (PFS)			

Conclusies:

Het is aangetoond dat behandeling met sorafenib bij progressie tijdens of na immuuntherapie resulteert in een verbetering van PFS bij patiënten.

Niveau 1: A1 Coppin 2009⁴⁶⁵, A2 Escudier 2007⁴⁷⁵

Het is aannemelijk dat behandeling met everolimus bij progressie tijdens of na 1 of 2 tyrosinekinaseremmers resulteert in een verbetering van PFS bij patiënten.

Niveau 2: A2 Motzer 2008⁵²²

Op dit moment zijn er geen studieresultaten naar tweedelijns behandeling bij niet-heldercellig RCC

Niveau 4: Mening werkgroepleden

Tabel Samenvatting conclusies systemische therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom

Type RCC	MSKCC-risico groep	1 ^e lijns therapie*	2 ^e lijns therapie*	3 ^e lijns therapie
Heldercellig	Good of intermediate	sunitinib IFN- α +bevacizumab pazopanib**	everolimus na eerdere TKI	everolimus na eerdere TKI(s)
			sorafenib na eerdere cytokijne therapie pazopanib na eerdere cytokine therapie*	
	Poor	temsirolimus		
Niet-heldercellig	Good	***		
	Intermediate	***		
	Poor	***		
Overige niet-heldercellig		***		

* Doseringen: IFN- α 9 MU 3 maal per week subcutaan, bevacizumab 10 mg/kg tweewekelijks intraveneus; sunitinib 50 mg dagelijks oraal gedurende 4 weken, waarna 2 weken rust (overwogen kan worden 37.5 mg continu indien het klassieke schema minder goed wordt verdragen); sorafenib 2 maal daags 400 mg oraal; temsirolimus 25 mg wekelijks intraveneus; pazopanib 800 mg dagelijks oraal.

** Fase III studie betrof aanzienlijk minder patiënten dan in fase III studies van andere targeted agents, derhalve de huidige aanbeveling van pazopanib als tweede optie op het moment dat dit beschikbaar komt.

*** Geen standaard behandeling voorhanden. Patiënten dienen in onderzoeksverband behandeld te worden. Indien geen onderzoek beschikbaar is kan in overleg met patiënt gekozen worden voor behandeling conform heldercellig niercelcarcinoom.

Overwegingen:

Zie tabel 11 overwegingen (zie [bijlage 10](#))

Op basis van de overige overwegingen kan er geen voorkeur worden uitgesproken voor één bepaald middel. Alle middelen hebben bepaalde bijwerkingen en de voorkeur voor een bepaald middel is afhankelijk van de patiënt (veiligheid, zie overige overwegingen eerstelijns therapie). De drie tweedelijns middelen worden alle oraal toegediend (patiëntenperspectief). Pazopanib kan niet worden aanbevolen aangezien dit medicijn nog niet beschikbaar is in Nederland (organisatie).

Hormonale therapie

Literatuurbespreking:

Niercelcarcinoomcellen brengen hormoonreceptoren (oestrogenen, progesteron en androgenen) tot expressie. Vroeger werd hormonale therapie gegeven aan patiënten met niercelcarcinoom, mede vanwege hormoongevoelige diermodellen, maar deze behandeling bleek geen noemenswaardige remissies te induceren. Gerandomiseerd onderzoek liet zien dat hormonale therapie inferieur is ten opzichte van cytokinetherapie 520. Hormonale therapie wordt als niet effectief beschouwd.

Chemotherapie

Aanbevelingen:

De huidige cytostatica zijn weinig effectief bij het niercelcarcinoom en aanbevolen wordt patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom vooralsnog alleen in studieverband te behandelen met cytostatica.

Literatuurbespreking:

Proximale niertubuluscellen hebben een hoog expressieniveau van het multi-drug resistance (MDR) eiwit P-glycoproteïne, een membraanpomp, die actief stoffen uit de cel pompt. De meeste maligne niercelcarcinomen hebben overexpressie van P-glycoproteïne en dit verklaart waarom het niercelcarcinoom in het algemeen niet erg gevoelig is voor chemotherapie. Voorheen werden in vele kleine fase II studies vele cytostatica getest, zoals vinblastine, 5 FU (en thans ook capacitabine, i.e. orale 5 FU al dan niet in combinatie met gemcitabine), doxorubicine, taxanen en camptothecinen. In het algemeen werden geen of lage remissiepercentages waargenomen (<3%). Zowel vinblastine als 5-FU werden vooral in combinatie met immuuntherapie gegeven. Op grond van een gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van vinblastine versus interferon plus vinblastine bij 160 patiënten (Phyronen 1999), een kleine fase II studie), kan worden geconcludeerd, dat vinblastine als monotherapie niet effectief is bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom.³²⁹

Capecitabine, orale 5-fluorouracil, bleek in een fase II studie bij 7% van de 30 patiënten een complete remissie te induceren en bij 27% van de patiënten een partiële remissie met een mediane duur van de remissies van 9, respectievelijk 8 maanden Fluorouracil blijkt derhalve inderdaad actief bij het niercelcarcinoom, hetgeen een rationale vormde voor toepassing in combinaties met immuuntherapie.²⁹⁵

Combinatiechemotherapie induceert in het algemeen meer remissies, maar ook meer toxiciteit, zonder een duidelijke winst in overleving. Een retrospectieve analyse van Stadler (2003) laat zien dat de combinatie van gemcitabine en 5-FU, al dan niet met immuuntherapie of thalidomide, 367 bij patiënten ingedeeld op basis van prognostische factoren volgens Motzer een vergelijkbare mediane overleving geeft. Helaas zijn er geen grote gerandomiseerde studies met cytostatica.

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

Conclusies:

Vinblastine monotherapie is niet effectief bij heldercellig niercelcarcinoom

Niveau 3 : B Pyrrhonen 1999³²⁹

De meeste cystostatica zijn weinig effectief bij het niercelcarcinoom. 5 Fluorouracil al dan niet in combinatie met gemcitabine lijkt enige effectiviteit te hebben.

Niveau 3 : C Stadler 2003³⁶⁷

Immuuntherapie

Aanbevelingen:

Buiten studieverband dienen uitsluitend patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom en een gunstige of intermediaire prognostische groep volgens de criteria van Motzer in aanmerking te komen voor immuuntherapie.

IFN- α kan worden overwogen als behandeling voor patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en een gunstig prognostisch profiel (o.a. WHO performance score 0-2).

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

Bij patiënten met niercelcarcinoom met een ongunstig risicoprofiel (bot- en levermetastasen) maar in een goede conditie zou therapie met hoge doses intraveneuze Interleukine-2 kunnen worden overwogen. In Nederland is Interleukine-2 therapie niet operationeel.

Literatuurbespreking:

Immuuntherapie kan bestaan uit cytokine-therapie met interferon-alpha (IFN- α), interleukine-2 (IL-2), of de combinatie. In de meeste studies werden patiënten behandeld met IFN- α , al dan niet in combinatie met IL-2 en chemotherapie.

Welke patiënten komen in aanmerking voor systemische therapie

Remissies na immuuntherapie worden meestal gezien bij patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom en meerdere prognostisch gunstige factoren. Systemische immuuntherapie dient dan ook uitsluitend te worden overwogen bij deze categorie patiënten.

IFN- α

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 (≥ 20 miljoen IU, driemaal per week).

Uit gerandomiseerde studies bleek IFN- α te leiden tot een significant langere overleving van een paar maanden in vergelijking met hormonale therapie: een tweetal gerandomiseerde studies vergeleek IFN- α met medroxyprogesteron acetaat monotherapie en IFN- α plus vinblastine met vinblastine alleen (zie tabel 1). In beide studies kan de monotherapie-arm (MPA en vinblastine) worden beschouwd als een placebo-arm. De eerste studie van de Medical Research Council⁵²⁰ uit Engeland randomiseerde 355 patiënten met een WHO performance score van 0-2, van wie slechts een deel een nefrectomie had ondergaan (IFN- α 1999). Er werd gestratificeerd voor nefrectomie en voor solitaire dan wel multipole metastasen. Patiënten kregen 12 weken therapie. De overleving in de IFN- α 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 IFN- α de overleving gunstig beïnvloedt.

Er zijn drie 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.^{67 68 145} In een Cochrane analyse kwam naar voren dat therapie met IFN- α alleen een gering voordeel biedt wat betreft overleving ten opzichte van alle andere geteste therapieën.⁴⁶⁶

Interleukine-2

In 1985 werd klinische response na toediening van hoge dosis intra veneus Interleukine-2 (IL-2) bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom gemeld (Rosenberg 1993³⁴⁰). Daarna volgden nog vele publicaties, waarbij een respons percentage tussen de 7 en 27% werd gevonden.^{340 113 414 4 24 251} 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 continu intraveneus infuus gedurende 5 dagen toegediend.³⁰⁴ De toevoeging van LAK cellen lijkt geen extra waarde te hebben en hoge doses IL-2 lijkt equivalent qua respons aan IL-2 plus LAK cellen.³⁴⁰ Baaten verrichtte een systematische review van de literatuur teneinde de waarde van de verschillende toedieningsvormen en schema's van IL-2 te analyseren. Er konden echter

geen conclusies worden getrokken door het kleine aantal gerandomiseerde studies¹⁸ De toxiciteit van IL-2 is aanmerkelijk groter dan van IFN- α en berust vooral op het geïnduceerde "capillary leak" syndroom. De toxiciteit van IL-2 hangt voor een groot deel samen met het gebruikte schema, maar is reversibel na staken van de IL-2.

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

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

In 2 studies werd IFN- α vergeleken met de combinatie van IFN- α en vinblastine.^{106 286} In de studie van Neidhart werden in totaal 165 patiënten gerandomiseerd. In deze studies werd geen additioneel gunstig effect gezien van de combinatie van IFN- α en vinblastine.

Negrier²⁸⁵ vergeleek IFN- α met intermediair 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.²⁸⁵ Er was een aanzienlijke selectie aangezien 722 gemetastaseerde patiënten niet in aanmerking kwam voor de studie. Wel was er een cross-over van de ene monotherapie arm naar de andere arm toegestaan, hetgeen interpretatie van OS niet mogelijk maakt. De meeste patiënten hadden een performance score van 0, en 93% had een nefrectomie ondergaan. Het remissiepercentage in week 10 na de combinatie was significant hoger (18,6%) dan in de groep met IFN- α 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- α kregen, 12 maanden voor de IFN- α 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- α kreeg. De uiteindelijke overleving in de combinatiegroep was niet beter dan die van patiënten die de monotherapie behandeling met IL-2 dan wel IFN- α kregen.

In een gerandomiseerde studie bij 192 patiënten met HD IL-2 versus IL-2 intermediaire dosis plus IFN- α .2 51 was er een trend voor een betere overleving van HD IL-2 juist in de subgroep patiënten met lever- of botmetastasen. RR was 23,2% voor HD IL-2 versus 9,9% voor IL-2 + IFN- α (p=0.018). De mediane responseduur was 14 maanden versus 7 maanden (P=0.14); de mediane overleving 17,5 versus 13 maanden (P=0.24). Er werd een verschil gevonden in overleving voor patiënten met bot- of levermetastasen (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 gerandomiseerde studie (Motzer et al²⁷³) werd de waarde van toevoeging van cis-retinoic acid onderzocht bij 284 patiënten. Er werd 12% remissies (CR plus PR) in de combinatie arm vastgesteld, en 6% in de IFN- α monotherapie arm (P=0.14). De toevoeging van cis-retinoic acid gaf geen verbetering in overleving. In de EORTC studie werd een verschil van 4 maanden ten faveure van cis-retinoic acid vastgesteld.¹ Ook in de gerandomiseerde studie waarin de combinatie van IFN- α met coumarine en cimetidine werd vergeleken met IFN- α alleen bij 148 patiënten werd geen overlevingsvoordeel vastgesteld.³⁴²

In een gerandomiseerde EORTC studie (combinatie van IFN- α en IFN- γ versus IFN- α) werd geen significant verschil gevonden in remissiepercentages en overleving.²⁷⁹ Uitsluitend in de studie van Aass et al¹ werd een overlevingsvoordeel vastgesteld voor de combinatie-therapie, maar dat ging gepaard met toename in toxiciteit. In de studie van McDermott et al²⁵¹ wordt een significant overlevingsvoordeel gevonden bij patiënten met bot- of levermetastasen, die hoge dosis IL-2 i.v. kregen.

Tabel 1 Gerandomiseerde trials met IFN-a bij patiënten met een metastaseerd niercelcarcinoom

Referenties	Patiënten (n)	% Response	Mediane overleving	Overlevingswinst Interferon (p value)
Medical Research Council Collaborators ⁵²⁰				
Interferon	167	16	8,5	Ja (0.011)
Medroxyprogesteron	168	2	6	
Pyrhonen et al ³²⁹				

Interferon + VBL	79	16	17	Ja (0.049)
Vinblastine (VBL)	81	2	9	

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

Referenties	Therapie	Aantal patiënten
Fossa et al	IFN- α \pm vinblastine	178
Neidhart et al	IFN- α \pm vinblastine	165
Négrier et al	IFN- α \pm IL-2 vs. interferon vs. IL-2	425
Motzer et al	IFN- α \pm retinoic acid	284
Aass et al	IFN- α \pm retinoic acid	320
Sagaster et al	IFN- α \pm coumarine + cimetidine	148
de Mulder et al	IFN- α \pm IFN- γ	102
Figlin et al	IFN- α \pm tumorinfiltrerende lymphocyten	160
McDermott et al	IFN- α \pm ID-IL-2 vs. HD-IL-2	192

Uitsluitend in de studie van Aass et al¹ werd overlevingsvoordeel vastgesteld voor de combinatie-therapie, maar dat ging gepaard met toename in toxiciteit. In de studie van McDermott et al²⁵¹ wordt een significant overlevingsvoordeel gevonden bij patiënten met bot- of levermetastasen, die hoge dosis IL-2 i.v. kregen.

Conclusies:

Immuuntherapie is met name effectief bij het heldercellig niercelcarcinoom.

Niveau 1: A1 Coppin 2000⁶⁷, Coppin 2005⁴⁶⁶

IFN- α

Immuuntherapie met IFN- α geeft bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en meerdere ongunstige prognostische factoren (o.a. een slechte performance status, zie voorts de Motzer criteria) geen overlevingsvoordeel.

Niveau 1: A1 Coppin 2000⁶⁷, Hernberg 1999¹⁴⁵, A2 Medical Research Council Renal Cancer Collaborators 1999⁵²⁰

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

Toevoeging van cis-retinoic acid aan therapie met IFN- α biedt geen overlevingsvoordeel in een studie, maar in een andere studie (Aass) wel winst in overlevingsduur, namelijk 4 maanden, boven therapie met IFN- α alléén, maar ook een forse toename in toxiciteit.

Niveau 1: A2 Motzer 2000²⁷⁴, Aass 2005¹, B Fossa 2004¹⁰⁶

Combinatietherapie bestaande uit IFN- α en vinblastine biedt geen winst in overleving boven therapie met IFN- α alleen.

Niveau 3: B Neidhart 1991²⁸⁶, Fossa 2004¹⁰⁶

Combinatietherapie bestaande uit IFN- α en IL-2 biedt geen winst in overleving ten opzichte van therapie met IFN- α of IL-2 alleen, maar vergroot de toxiciteit van de behandeling aanzienlijk.

Niveau 3: A2 Negrier 1998²⁸⁵

Hoge dosis IL-2 bolus biedt mogelijk voordelen boven IFN- α plus intermediair dosis IL-2 wat betreft overleving bij patiënten met bot- en levermetastasen en bij patiënten met het niercelcarcinoom in situ.

Niveau 3: B McDermott 2005²⁵¹

Overwegingen:

Welke patiënten komen in aanmerking voor systemische therapie

Er zijn geen overige overwegingen.

IFN- α

Er is slechts één gerandomiseerde studie van enige omvang (i.e. MRC studie) waarbij echter niet werd

gestratificeerd voor de huidige omschreven risicogroepen (inclusie van zowel WHO 0, 1 en 2 patiënten), waarin een overlevingsvoordeel werd gevonden voor patiënten die werden behandeld met IFN- α . Omdat ook in latere studies een vergelijkbaar voordeel in mediane overleving werd gevonden, is er een plaats voor IFN- α .

In de gerandomiseerde phase III-studies met targeted middelen versus IFN- α monotherapie (zie targeted therapie) waren de IFN- α monotherapie arm inferieur t.o.v. het nieuwe middel.

Chemo-immuuntherapie

Literatuurbespreking:

In de gerandomiseerde Finse studie bij 160 patiënten werd IFN- α in combinatie met vinblastine vergeleken met vinblastine (Pyrhonen 1999). Therapie met IFN- α bleek de mediane overleving te verbeteren van 37,8 weken (i.e. 9 mnd, uitsluitend vinblastine) tot 67,6 weken (i.e. 17 maanden vinblastine plus Interferon ($p=0.049$)). Het remissiepercentage bedroeg 16,5% voor patiënten die de combinatie kregen en 2,5% voor patiënten die uitsluitend met vinblastine werden behandeld ($P = 0.0025$).

Hogere remissiepercentages worden gerapporteerd na behandeling met 'triple therapy', bestaande uit IFN- α , IL-2 en 5-Fluorouracil. In een gerandomiseerd onderzoek werd niet aangetoond dat deze intensieve behandeling wezenlijk voordelen biedt boven behandeling met IFN- α of IL-2 alleen. Ravaud gebruikt een ander schema dan Atzpodien en vergeleek s.c. IL2 + IFN- α met beide middelen plus 5 FU bij 111 gemetastaseerde patiënten met PS 0 of 1.^{15, 4, 42} Zij vonden eenzelfde remissiepercentage en progressievrije 1-jaarsoverleving. Er werden geen significante verschillen gevonden in de eindpunten. Toevoeging van 5 FU aan subcutane IL-2 plus IFN- α was dus niet van meerwaarde.

Atzpodien onderzocht in een 3-armige studie 341 patiënten, die of s.c. IFN- α /s.c. IL-2 + 5 FU kregen, of dezelfde drie middelen ('triple therapy') plus retinoic acid of subcutaan IFN- α + vinblastine.¹⁵ Remissiepercentages waren respectievelijk 31%, 26% en 20%. In de eerste twee armen hadden beide een significant betere overleving (27 maanden) dan de derde arm (16 maanden). De arm met retinoic acid had een significant langere progressie-vrije overleving dan IFN- α plus vinblastine.

In een recent afgerond groot Europees MRC-EORTC-multicenter onderzoek werd 'triple therapie' vergeleken met IFN- α monotherapie bij 1006 therapie-naïeve patiënten met gemetastaseerde ziekte. Eindpunt was OS. Mediane OS was 18.8 maanden (17.0-23.2) in de IFN- α arm versus 18.6 maanden (16.5-20.6) in de combinatie arm. OS was niet verschillend (hazard ratio 1.05 95% CI: 0.90-1.21, $p=0.55$); absoluut verschil 0.3% (-5.1 to 5.6) na 1 jaar en 2.7% (-8.2 to 2.9) na 3 jaar. Deze studie liet dus geen overlevingsvoordeel zien voor de 'triple therapie' ten opzichte van IFN monotherapie.⁵⁸⁴

Conclusies:

Er zijn geen argumenten voor het behandelen volgens een chemo-immuuntherapie schema.

Psychosociale zorg en voorlichting

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voorlichting en communicatie

Aanbevelingen:

Het is van belang met informatie en steun aan te sluiten op de persoonlijke behoeften en wensen van de patiënten. Vraag de patiënten expliciet of zij alle details willen weten of vooral de hoofdlijnen. Geef patiënten de ruimte hun zorgen en emoties bespreekbaar te maken of verwijs patiënten hiervoor. Betrek de patiënten als zij dit willen in de besluitvorming t.a.v. de behandeling.

Literatuurbespreking:

Algemene aspecten

Patiënten ervaren vanaf het moment dat kanker wordt vermoed onzekerheid, controleverlies, heftige, negatieve emoties en verlies van gevoel van eigenwaarde.^{12 38}

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.¹⁹⁷ Kankerpatiënten en naasten zien medisch-specialisten als primaire en betrouwbare informatiebron en als bron voor emotionele steun.¹⁴³

De informatiebehoeften van mensen met kanker variëren per fase van de ziekte, zijn afhankelijk van psychische aanpassing en van persoonlijke voorkeur, opleiding en cultuur.^{231 143}

Een grote meerderheid van de kankerpatiënten wil veel informatie over hun ziekte.¹⁴³

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.²⁵⁷

Ongeveer eenderde van de mensen met kanker krijgt problemen van psychosociale aard, waarvoor (gespecialiseerde) psychosociale hulp wenselijk is.³⁵⁵ 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.²⁹¹

Er is een kloof tussen de percepties van hulpverleners en patiënten met kanker betreffende de informatiebehoeften.³⁹⁵ Medisch-specialisten geven hun patiënten standaard en in hoofdzaak biomedische informatie over de ziekte en behandeling.^{297 103} 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.²⁹⁷ Emotionele zaken bleven meestal onbesproken, ondanks het feit dat sommige patiënten hierover wilden praten.¹⁰³

Resultaten uit onderzoek tonen aan dat (te) weinig informatie de angst vergroot, vooral wanneer patiënten tijd hadden om terug te kijken op het gesprek.¹¹⁷ Suboptimale of onvoldoende voorlichting resulteert daarnaast in ontevredenheid, verminderde therapietrouw (compliance) en slechtere gezondheidsresultaten bij patiënten met kanker.¹⁸⁸

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.¹⁰³ Als patiënten de mogelijkheid hebben om hun gevoelens te bespreken vermindert dit spanning.⁷⁹

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

Informatie en steun leiden tot meer bekwaamheid met betrekking tot zelfzorg, meer zelfvertrouwen, beter omgaan met bijwerkingen en symptomen, minder angst, verminderde aanslag van ziekte en behandeling op het dagelijks leven.^{143 188 395}

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

Conclusies:

Er blijkt een kloof te bestaan tussen de percepties van hulpverleners en patiënten betreffende de informatiebehoeften en emotionele behoeften van mensen met kanker.

Niveau 3: C Treacy 2000³⁹⁵, Ford 1996¹⁰³

Wanneer patiënten de mogelijkheid hebben hun gevoelens te bespreken met de arts vermindert dit de spanning.

Niveau 3: B Devine 1995⁷⁹

Eenderde van de mensen met kanker krijgt problemen van psychosociale aard, waarvoor psychosociale hulp gewenst is.

Niveau 3: C Schrameijer 1992³⁵⁵

Informatie en steun leiden tot meer bekwaamheid met betrekking tot zelfzorg, meer zelfvertrouwen, beter omgaan met bijwerkingen en symptomen, minder angst, verminderde aanslag van ziekte en behandeling op het dagelijks leven.

Niveau 3: C; Harris 1998¹⁴³, Kerr 2003¹⁸⁸, D; Treacy 2000³⁹⁵

Psychosociale zorg en vast aanspreekpunt

Uitgangsvraag

Heeft het benoemen van een vast aanspreekpunt voor de patiënt en/of bij het aanwijzen van de hoofdbehandelaar in de verschillende fasen van de behandeling effect op de patiënttevredenheid van patiënten met niercelkanker?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat binnen één specialisme de patiënt contact moet hebben met dezelfde professional.

De werkgroep is van mening dat het duidelijk moet zijn voor de patiënt wie het vaste aanspreekpunt is. Echter dit aanspreekpunt kan verschillende professionals betreffen afhankelijk van het stadium van de ziekte.

De werkgroep is van mening dat begeleiding van de patiënt met niercelcarcinoom (begeleiding voor en tijdens systemische behandeling en psychosociale begeleiding) door gespecialiseerde verpleegkundige een meerwaarde heeft.

Voor het onderwerp psychosociale zorg wordt verwezen naar de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)'.

Literatuurbespreking:

Er is een systematisch literatuuronderzoek verricht voor de uitgangsvraag 'heeft het benoemen van een vast aanspreekpunt voor de patiënt en/of bij de aanwezigheid van de hoofdbehandelaar in de verschillende fasen van de behandeling effect op de patiënttevredenheid van patiënten met niercelcarcinoom? Hiervoor is geen literatuur gevonden door middel van systematisch literatuuronderzoek. Besloten is om een enquête op te stellen voor patiënten en verpleegkundigen over de onderwerpen vast aanspreekpunt en psychosociale begeleiding. Als achtergrondliteratuur is gebruikt gemaakt van het IGZ rapport over oncologische ketenzorg⁴⁹⁷, de Kwaliteitscriteria van NFK/Vereniging Waterloop⁵³⁰ en de richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg⁵³¹.

Vast aanspreekpunt

Tot nu toe is elke specialist verantwoordelijk voor zijn eigen communicatie met de patiënt. Er is nu geen sprake van een vast aanspreekpunt voor de gehele behandeling.

De behoefte aan een vast aanspreekpunt in de oncologische ketenzorg werd uitgedrukt in het rapport van de inspectie voor de Gezondheidszorg⁴⁹⁷. De inspectie verwacht dat de instellingen die oncologische zorg

verlenen een duidelijk aanspreekpunt aanwijzen voor patiënten met kanker in alle stadia van de ziekte. Het aanspreekpunt moet bekend zijn voor de patiënt en moet zichtbaar zijn in het medisch dossier. Het is van belang dat de continuïteit van zorg gewaarborgd is.

De Vereniging Waterloop (patiëntenvereniging voor mensen met blaas- of nierkanker) beschrijft verschillende kwaliteitscriteria bij elke behandelingsfase⁵³⁰. In de behandelingsfase en begeleiding wordt er benadrukt dat er vastgesteld moet zijn wie in een zorginstelling eindverantwoordelijk is voor de kwaliteit van de zorg. Het moet tevens duidelijk zijn voor de patiënt wie de hoofdbehandelaar is en op welke wijze deze persoon te bereiken is.

Psychosociale begeleiding

Hierbij wordt verwezen naar de richtlijn 'detecteren behoefte psychosociale zorg' waarin de lastmeter wordt aangeboden. Een van origine Amerikaans gevalideerd instrument. De Lastmeter bestaat uit 2 onderdelen. Ten eerste een lastschaal waarop met een cijfer van 0 tot 10 de patiënten kunnen aangeven hoeveel last zij ervaren van hun ziekte. Ten tweede een probleeminventarisatie op diverse onderwerpen; praktisch, gezin/sociaal, emotioneel, religieus/spiritueel en lichamelijk. Gebruik van de Lastmeter kan als communicatiehulpmiddel ook de kwaliteit van de gespreksvoering tussen zorgverleners en patiënten met kanker verbeteren. Zie de [richtlijn detecteren psychosociale zorg](#).

Uitkomsten enquête Psychosociale zorg en vast aanspreekpunt

De patiënten die de enquête hebben ingevuld zijn verworven via de Vereniging Waterloop en via de ziekenhuizen (academische en perifere). Het enquête formulier is door 113 patiënten ingevuld. Hiervan waren er 79 bruikbaar. De patiënten zijn afkomstig uit verschillende ziekenhuizen; 60% van de patiënten werd behandeld in academische ziekenhuizen, 30% in perifere ziekenhuizen en 10% van de patiënten werd in zowel academisch als perifere ziekenhuis behandeld. De meerderheid van de patiënten is man (76%). En de meeste patiënten (68%) zijn ouder dan 60 jaar.

De verpleegkundigenenquête werd digitaal verspreid via de V&VN (beroepsvereniging Verpleegkundige en Verzorgenden Nederland), sectie oncologie. De enquête is door 72 verpleegkundigen ingevuld. Hiervan waren er 50 bruikbaar.

De enquête werd ingevuld door verpleegkundigen die in bezit zijn van de oncologie aantekening (64%) en andere gespecialiseerde verpleegkundigen (38%), zoals verpleegkundig specialisten, research-verpleegkundigen en verpleegkundig consultants. Bijna al deze verpleegkundigen (92%) verlenen zorg aan patiënten met niercelcarcinoom.

Van de verpleegkundigen werkt 44% in de klinische zorg (waarvan 6% op een chirurgische afdeling) en 42% op een polikliniek of op de dagbehandeling).

Ondanks het feit dat de meerderheid van de verpleegkundigen gespecialiseerd is (of in bezit van een oncologische aantekening), vindt de meerderheid (52%) dat ze niet genoeg kennis hebben van niercelcarcinoom. De verpleegkundigen hebben dus behoefte aan aanvullende bijscholing (76%), ze willen graag de congressen/symposia bijwonen (63%). De aanwezigheid van vakliteratuur op de afdeling heeft weinig animo bij de verpleegkundigen (30%).

Vast aanspreekpunt

Aan de patiënten is gevraagd of zij regelmatig contact hebben of hadden met dezelfde behandelaar en wat hun voorkeur zou zijn hierin. De meeste patiënten (70%) hebben contact met een uroloog (gehad), 88% van de patiënten heeft contact met een internist-oncoloog (gehad), 47% heeft contact met een radiotherapeut (gehad), 66% heeft contact met een verpleegkundige in het ziekenhuis (gehad). Dit komt overeen met de voorkeur die patiënten hebben (respectievelijk 79%, 93%, 59% en 77%). De patiënten hebben het meeste contact met dezelfde internist-oncoloog en geven ook aan dat dit hun voorkeur heeft.

De meerderheid van de patiënten (87%) weet bij wie ze terecht kunnen met vragen. Bij 21% betreft dit de uroloog, 33% betreft dit de internist-oncoloog, 14% de verpleegkundige in het ziekenhuis, 4% de huisarts en 27% geeft een combinatie van personen aan. Dit komt overeen met de gewenste aanspreekpunten (22% uroloog, 31% internist-oncoloog, 13% de verpleegkundige in het ziekenhuis, 6% huisarts en 28% combinatie van personen). De voorkeur voor een vast aanspreekpunt en wie dat zou moeten zijn, verschilt in de fase van de behandeling. De meerderheid van de verpleegkundigen denkt dat de patiënten met niercelcarcinoom terecht kunnen met vragen bij de internist-oncoloog en dat de internist-oncoloog het vaste aanspreekpunt voor deze patiënt is (41%). Verder geeft 22% van de verpleegkundigen aan dat de patiënten bij hen terecht kunnen met vragen, dat zij dus het vaste aanspreekpunt kunnen zijn voor de patiënten. Van de verpleegkundigen denkt 13% dat het vaste aanspreekpunt meer een kwestie is van een multidisciplinaire samenwerking. De meerderheid van de verpleegkundigen (87%) vindt dat ze het vaste

aanspreekpunt voor de patiënt kunnen zijn omdat ze goed bereikbaar zijn (77%), ze hebben tijd voor de patiënt (82%) en ze zijn laagdrempelig te bereiken (12%).

Begeleiding door verpleegkundigen

Door 82% van patiënten die de enquête heeft ingevuld wordt aangegeven dat zij goed begeleid zijn door de verpleegkundigen in het ziekenhuis. Deze begeleiding heeft voor 66% van de patiënten meerwaarde, die vooral bestaat uit uitleg over diverse onderwerpen: de behandeling/medicatie (63%), omgaan met bijwerkingen (60%), voorkomen van bijwerkingen (57%) en de aandoening (50%).

De verpleegkundigen zien de meerwaarde in van verpleegkundige zorg bij patiënten met niercelcarcinoom (96%). De meerwaarde van de verpleegkundige zorg bestaat volgens hen uit optimale voorlichting en begeleiding van de patiënten (95%), psycho-sociale begeleiding (88%) en optimale multidisciplinaire samenwerking (82%). Een positieve ontwikkeling van de verpleegkundige is belangrijk (61%) om verpleegkundige zorg op niveau te verlenen. Voorlichting over de behandeling (78%), en de bijwerkingen van een medicament (76%), zijn naast de psychosociale zorg (85%) de voornaamste taken die de verpleegkundige aangeven te hebben voor patiënten met niercelcarcinoom.

De patiënten met niercelcarcinoom worden regelmatig door de arts naar de verpleegkundige doorverwezen (61%). 24% wordt altijd doorverwezen naar de verpleegkundige. Als de patiënt toch doorverwezen wordt, is dit meestal om voorlichting te geven over een systemische behandeling (77%), over de bijwerkingen (74%), over het omgaan met bijwerkingen (74%) of over het voorkomen van bijwerkingen (69%). Ruim de helft (56%) van de doorverwijzingen betreft de verpleegkundige zorg m.b.t. de bijwerkingen van de behandeling en in 72% van de gevallen betreft dit de psychosociale ondersteuning. De meeste verpleegkundigen geven aan dat ze de mogelijkheid hebben om de patiënten met niercelcarcinoom te begeleiden (89%).

Psychosociale begeleiding

Door 32% van de patiënten wordt aangegeven dat hen is gevraagd of zij behoefte hadden aan psychosociale steun of begeleiding. In feite had 13% van alle ondervraagde patiënten behoefte aan psychosociale steun en begeleiding, terwijl 9% aangeeft psychosociale begeleiding te krijgen. Deze steun en begeleiding krijgen zij met name van: psycholoog (4 x), maatschappelijk werk (2 x), familie (1 x), verpleegkundige in het ziekenhuis en van de thuiszorg (1x).

De meeste verpleegkundigen (56%) vragen altijd aan de patiënten of zij behoefte hebben aan psychosociale zorg. Ze geven ook aan dat ze dat niet altijd vragen (39%) of nooit (4%).

Indien de patiënten behoefte aan psychosociale zorg hebben, krijgen zij deze zorg van de verpleegkundige zelf (78%), van de maatschappelijk werker (69%) of van de psycholoog (48%). Volgens een derde van de verpleegkundigen (32%) verleent de internist-oncoloog de psychosociale zorg. Ook de huisarts geeft volgens een derde van de verpleegkundigen (35%) psychosociale zorg aan de patiënten.

Ruim de helft van de verpleegkundigen (54%) vindt dat de patiënten met niercelcarcinoom begeleiding en/of ondersteuning missen bij de psychosociale zorg.

Conclusies:

Uit een enquête onder patiënten blijkt dat binnen één specialisme het merendeel van de patiënten contact heeft met dezelfde professional en dat dit tevens hun voorkeur is.

Niveau 4: verpleegkundigen en patiënten enquête, 2010

In de literatuur wordt beschreven dat de patiënt een vast aanspreekpunt moet hebben. Uit een enquête onder patiënten blijkt dat 87% (68 van de 79 patiënten) weet wie hun vaste aanspreekpunt is. Een deel van de patiënten (27%) geeft aan dat er meerdere aanspreekpunten zijn, afhankelijk van het stadium van de ziekte.

Niveau 4: IGZ rapport⁴⁹⁷, Kwaliteitscriteria, Verpleegkundigen en patiënten enquête, 2010

Uit een enquête blijkt dat zowel de patiënten als de verpleegkundigen een meerwaarde zien van verpleegkundige begeleiding in het ziekenhuis.

Niveau 4: verpleegkundigen enquête, 2010

Uit de patiënten enquête blijkt dat patiënten die behoefte hebben aan psychosociale zorg dit grotendeels krijgen.

Niveau 4: verpleegkundigen en patiënten enquête, 2010

TNM classificatie

Literatuurbespreking:

TNM 7 classificatie 2010 van niercel carcinoom

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
T2a	Tumour more than 7 cm but not more than 10 cm
T2b	Tumour more than 10 cm, limited to the kidney
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota Fascia
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle containing) branches, or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic) fat but not beyond Gerota Fascia
T3b	Tumour grossly extends into vena cava below diaphragm
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)

N- Regional Lymph Nodes

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

M- Distant

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological Classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories.

For pM: pM1 = Distant metastasis microscopically confirmed

Note: pM0 and pMx are not valid categories. If a cM1 (e.g., liver met) is biopsied and is negative, it becomes cM0, not pM0

G-Histopathological Grading

GX	Grade of differentiation cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3-4	Poorly differentiated/undifferentiated

Stage grouping

Stage I	T1	N0	M0
---------	----	----	----

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

Prognostic Grouping

T, N and M plus other prognostic factors.

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

Referenties

1 - Aass N

Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, Van Oostrom AT, Van Poppel H, Fossa SD, De Prijck L, Sulvester RJ, Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) [J. Clin Oncol. 2005; 23: 4172-8.](#)

2 - Abbou CC

Abbou CC, Cicco A, Gasman D, et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. [J Urol 1999; 161: 176-178](#)

3 - Aide N

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

4 - Allaf ME

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](#)

5 - Allan JD

Allan JD, Tolley DA, Kaouk JH, Nocick AC, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy. [Eur Urol 2001; 40: 17-23.](#)

6 - Alexander E 3rd

Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery for the definite non-invasive treatment of brain metastases. [J Natl Cancer Inst 1995; 87\(1\):34-40](#)

7 - Amendola BE

Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. [Cancer J 2000; 6:372-6.](#)

8 - Amin MB

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](#) .

9 - Amin MB

Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de Peralta-Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. [Am.J.Surg.Pathol. 2002; 26\[3\]. 281-291](#)

10 - Amato R

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

11 - D'Armiento M

D'Armiento M, Damiano R, Feleppa, B, Perdona S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. [BJU 1997; 79:15-19](#) .

12 - Arora NK

Arora NK. Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. [Social Science & Medicine 2003; 57 \(5\): 791-806](#) .

13 - Aso Y

Aso Y, Homma Y. A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. [J Urol 1992; 147: 340-343](#) .

14 - Atkins M

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](#)

15 - Atzpodien J

Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). [Br J Cancer 2005; 92:843-6](#)

16 - Auchter RM

Auchter RM, Lamond JP, Alexander E 3rd, Buatti JM, Chapell R, Friedman WA, Kinsella Tj, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 27-35.](#)

17 - Auger M

Auger M, Katz RL, Sella A, Ordonez NG, Lawrence DD, Ro JY. Fine-needle aspiration cytology of sarcomatoid renal cell carcinoma: a morphologic and immunocytochemical study of 15 cases. [Diagn.Cytopathol. 1993, 9.1: 46-51](#)

18 - Baaten G

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](#)

19 - Bakal CW

Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. [J Vasc Intervent Rad 1993; 4: 727-731.](#)

20 - Barney JD

Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1961;42:298.

21 - Beck JL

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](#)

22 - Beisland C

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.](#)

23 - Benichou J

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](#)

24 - Benson MA

Benson MA, Haaga JR, Resnick MI. Staging renal carcinoma. What is sufficient? [Arch Surg 1989; 124\(1\):71-73.](#)

25 - Van den Berg E

Van den Berg E, Van der Hout AH, Oosterhuis JW, Storkel S, Dijkhuizen T, Dam A, Zweers HM, Mensink HJ, Buys CH, De Jong B. Cytogenetic analysis of epithelial renal-cell tumors: relationship with a new histopathological classification. [Int.J.Cancer 1993 55\[2\], 223-227.](#)

26 - Bergstrom A

Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a

quantitative review. [Br J Cancer 2002; 85:984-990](#) .

27 - Bhayani SB

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](#).

28 - Bielsa O

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](#).

29 - Bissada NK

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

30 - Black P

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](#).

31 - Blom JH

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

32 - Blute ML

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

33 - Bodmer D

Bodmer D, Van den Hurk W, Van Groningen JJ, Eleveld MJ, Martens GJ, Weterman MA, Van Kessel AG. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. [Hum Mol Genet 2002; 11:2489-2498](#).

34 - Boeing H

Boeing H, Schlehofer B, Wahrendorf J. Diet, obesity and risk for renal cell carcinoma: results from a case control-study in Germany. [Z Ernährungswiss 1997; 36:3-11](#).

35 - Bonsib SM

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](#)

36 - Bonzanini M

Bonzanini M, Pea M, Martignoni G, Zamboni G, Capelli P, Bernardello F, Bonetti F. Preoperative diagnosis of renal angiomyolipoma: fine needle aspiration cytology and immunocytochemical characterization. [Pathology 1994. 26.2: 170-75](#)

37 - Borgelt B

Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 1-9](#).

38 - Borne H vd

Borne H vd, Pruyn J. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Van Gorcum, Assen, 1985

39 - Bosniak MA

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

40 - Bretheau D

Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental

renal cell carcinoma. [Eur Urol 1995; 27: 319-329.](#)

41 - [Bretheau D](#)

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

42 - [Brierly RD](#)

Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. [BJU.Int. 2000, 85.1: 14-18 .](#)

43 - [Brinker DA](#)

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](#)

44 - [Brown L](#)

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

45 - [Brouwers AH](#)

Brouwers AH, Dörr U, Lang OC, Boerman OC, Oyen WJ, Steffens MG, Oosterwijk E, Mergenthaler HG, Bihi H, Corstens FH. 131I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy versus 18F-FDG-PET imaging in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study. [Nucl Med Comm 2002;23:229-236.](#)

46 - [Butler BP](#)

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](#)

47 - [Butow PN](#)

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

48 - [Butow PN](#)

Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, Griffin AM, Dunn SM, Tattersall MH. When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences. [Cancer 1996 June; 77\(12\) 2630-7.](#)

49 - [Byrne A](#)

Byrne A, Ellershaw J, Holcombe C, Salmon P. Patients' experience of cancer: evidence of the role of 'fighting' in collusive clinical communication. [Patient Educ Couns. 2002 Sep; 48\(1\): 15-21](#)

50 - [Cadeddu JA](#)

Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett H, Janetschek G, Fentie DD et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. [Urology 1998 Nov; 52:\(5\) 773-7.](#)

51 - [Cangiano T](#)

Cangiano T, Liao J, Naitoh J, Dorey F, Figlin R, Belldegrun A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. [J.Clin.Oncol. 1999, 17: 523-528](#)

52 - [Cannady SB](#)

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.](#)

53 - [Campbell SC](#)

Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, Steenbach F, Stockle M, Klein EA, Filipas D, Levin HS, Storkel HS, Storkel S, Schweden F, Obuchowski NA, Hale J. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. [J.Urol. 1996;155.4\): 1191-5.](#)

54 - Caoili EM

Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, Hoff DL, Nghiem HV. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. [AJR Am.J.Roentgenol. 2002; 179\(2\): 373-78](#)

55 - Caraway NP

Caraway NP, Wojcik EM, Katz RL, Ro JY, Ordonez NG. Cytologic findings of collecting duct carcinoma of the kidney. [Diagn.Cytopathol. 1995; 13\(4\): 304-09](#)

56 - Chan DY

Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. [J Urol 2001; 166: 2095-2100.](#)

57 - Chen JC

Chen JC, O'Day S, Morton D, Essner R et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. [Stereotact Funct Neurosurg 1999; 73\(1-4\):60-3.](#)

58 - Cheville JC

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](#)

59 - Cheville JC

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](#)

60 - Chidel MA

Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MG, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jul 1;47:9939](#)

61 - Chow WH

Chow WH, Gridley G, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Blot WJ, Niwa S, and Fraumeni JF, Jr.: Protein intake and risk of renal cell cancer. [J Natl Cancer Inst 1994 Aug 3;86\(25\):1131-9.](#)

62 - Chow WH

Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. [N Engl J Med 2000 Nov 2; 343\(18\):1305-11](#)

63 - Choyke PL

Choyke PL, Walther MM, Glen GM, Wagner JR, Venzon DJ, Lubensky IA, Zbar B, Linehan WM. Imaging features of hereditary papillary renal cancers. [J Comput Assist Tomogr 1997; 21\(5\): 737-41.](#)

64 - Choyke PL

Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. [Radiology 2003 Jan;226\(1\):33-46](#)

65 - Cindolo L

Cindolo L, de la TA, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, Rodriguez A, Patard JJ. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. [BJU Int 2003 Dec; 92\(9\):901-5](#)

66 - Clark JI

Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, Flaherty L, Sosman JA, Logan TF, White R, Weiss GR, Redman BG, Tretter CP, McDermott D, Smith JW, Gordon MS, Margolin KA. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. [J.Clin.Oncol. 2003 Aug 15;21\(15\):3133-40](#)

67 - Coppin C

Coppin C, Porzolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. [Cochrane.Database.Syst.Rev. 2000;\(3\):CD001425.](#)

68 - Coppin C

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

69 - Culine S

Culine S, Bekradda M, Kramar A, Rey A, Escudier B, Droz JP. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. [Cancer 1998 15;83\(12\):2548-53.](#)

70 - Cull A

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.](#)

71 - Dechet CB

Dechet CB, Sebo T, Farrow G, Blute ML, Engen DE, Zincke H. Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults. [J.Urol. 1999 Oct;162\(4\):1282-84.](#)

72 - Dechet CB

Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, Blute ML. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. [J.Urol. 2003 Jan;169\(1\):71-4](#)

73 - Decker DA

Decker DA, Decker V, Herskovic A, Cummings GD. Brain Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma: Prognosis and Treatment. [J Clin Oncol. 1984 Mar;2\(3\):169-73](#)

74 - Dekmezian R

Dekmezian R, Sneige N, Shabb N. Papillary renal-cell carcinoma: fine-needle aspiration of 15 cases. [Diagn.Cytopathol. 1991;7\(2\):198-203](#)

75 - Delakas D

Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: A European three-center experience. [Urology 2002 Dec;60\(6\) 998-1002](#)

76 - Delakas D

Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: A European three-center experience. [Urology 2002 Dec: 60\(6\): 998-1002](#) .

77 - Desai MM

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

78 - Detmar SB

Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. [JAMA. 2001 Mar 14;285\(10\): 1351-57](#)

79 - Devine EC

Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies: Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. [Oncol Nurs Forum. 1995 Oct;22\(9\):1369-81.](#)

80 - DiBiase SJ

DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: Support for dose escalation based on a biological model. [Journal of Urology 1997 Sep;158\(3\):746-9.](#)

81 - Dinney CP

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

82 - Ditunno P

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.

83 - Doda SS

Doda SS, Mathur R, Buxi TS. Role of CT in staging of renal cell carcinoma. [Comput Radiol 1986 Jul-Aug;10\(4\):183-8.](#)

84 - Dorfman RE

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

85 - Dowsett SM

Dowsett SM, Saul JL, Butow PN, Dunn SM, Boyer MJ, Findlow R, Dunsmore J. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. [Psychooncology. 2000 Mar-Apr;9\(2\):147-56](#)

86 - Duchene DA

Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman KS. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series. [Urol 2003 Nov;62\(5\):827-30 .](#)

87 - Duffey BG

Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. [J Urol 2004 Jul;172\(1\):63-5.](#)

88 - Dunn MD

Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, Elbahnasy AH, Heidorn C, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. [J Urol 2000 Oct;164\(4\):1153-9.](#)

89 - Dupre F

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

90 - Ellis PM

Ellis PM, Tattersall MH. How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients? [Ann Med. 1999 Oct;31\(5\):336-41 .](#)

91 - Elson PJ

Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. [Cancer Res. 1988 Dec 15;48:7310-3](#)

92 - Escudier B

Escudier B, Chevreau C, Lasset C, Douillard JY, Ravaud A, Fabbro M, Caty A, Rossi JF, Viens P, Bergerat JP, Savary J, 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 Jul;17\(7\):2039-43](#)

93 - Eskelinen M

Eskelinen M, Lipponen P, Aitto-Oja L, Hall O, Syrjanen K. The value of histoquantitative measurements in prognostic assessment of renal adenocarcinoma. [Int.J.Cancer 1993 Oct 21;55\(4\):547-54.](#)

94 - Fallowfield LJ

Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt deceit hurts more: communication in palliative

care. [Palliat Med. 2002 Jul;16\(4\):297-303.](#)

95 - [Fein AB](#)

Fein AB, Lee JKT, Balfe DM, Heiken HP, Ling D, Glazer HS, McClennan BL. Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. [AJR Am J Roentgenol. 1987 Apr;148\(4\):749-53.](#)

96 - [Fergany AF](#)

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.](#)

97 - [Ficarra V](#)

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\(2\):130-4.](#)

98 - [Ficarra V](#)

Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. [Eur.Urol. 2002 Feb;41\(2\):190-8.](#)

99 - [Figlin RA](#)

Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, Steinberg GD, Beldegrun AS. 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 Aug;17\(8\):2521-9](#)

100 - [Filipas D](#)

Filipas D, Spix C, Schulz-Lampel D, Michaelis J, Hohenfellner R, Roth S, Thuroff JW. Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study. [BJU Int 2003 May;91\(7\):595-9.](#)

101 - [Flanigan RC](#)

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](#)

102 - [Flanigan](#)

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

103 - [Ford S](#)

Ford S, Fallowfield L, Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. [Soc Sci Med 1996; 42 \(11\): 1511-9.](#)

104 - [Fossa SD](#)

Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. [Eur.Urol. 1982;8\(6\):340-2.](#)

105 - [Fossa SD](#)

Fossa SD, Kramar A, Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. [Eur.J.Cancer 1994. 30A\(9\):1310-4](#)

106 - [Fossa SD](#)

Fossa SD, Mickisch GH, De Mulder PH, Horenblas S, Van Oosterom AT, Van Poppel H, Fey M, Croles JJ, De Prijck, Van Glabbeke M. Interferon-alpha-2a with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma. [Cancer 2004 Aug 1;101\(3\): 533-40](#)

107 - [Frank W](#)

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

108 - [Frank I](#)

Frank I, Blute ML, Chevillie JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and

necrosis: the SSIGN score. [J.Urol. 2002 Dec;168\(6\):2395-400](#) .

109 - Freed SZ

Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. [J.Urol. 1977 Oct;118\(4\):538-42](#).

110 - Fritzsche PJ

Fritzsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. [Urol Radiol 1992; 14\(1\):3-7](#).

111 - Furge KA

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](#)

112 - Fuhrman SA

Fuhrman SA, Lasky LC, Lim,as C. Prognostic significance of mophologic parameters in renal cell carcinoma. [Am J Surg Pathol 1982 Oct;6\(7\):655-663](#)

113 - Fyfe G

Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. [J.Clin.Oncol.1995 Mar;13\(3\):688-96](#)

114 - Gago-Dominguez M

Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, and Yu MC: Family history and risk of renal cell carcinoma. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 Sep;10\(9\):1001-4](#)

115 - Galligioni E

Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarosa M, Sacco C, 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 Jun 15;77:2560-6](#)

116 - Gaspar LE

Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jul 1;47\(4\):1001-6](#).

117 - Gattellari M

Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? [J Clin Oncol 2002 15;20\(2\):503-13](#)

118 - Gattuso P

Gattuso P, Ramzy I, Truong LD, Lankford KL, Green L, Kluskens L, Spitz DH, Reddy VB. Utilization of fine-needle aspiration in the diagnosis of metastatic tumors to the kidney. [Diagn.Cytopathol. 1999 Jul;21\(1\):35-8](#)

119 - Gettman MT

Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. [Cancer 2001 15;91\(2\):354-61](#)

120 - Gez E

Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: The Rambam Medical Center experience. [Tumori 2002 Nov-Dec;88\(6\):500-2](#).

121 - Giberti C

Giberti C, Oneto F, Martorana G, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. [Eur Urol 1997; 31\(1\):40-8](#).

122 - Gill IS

Gill IS, McClennan BL, Kerbl K, Carbone JM, Wick M, Clayman RV. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography. [J Urol 1994 Oct;152\(4\):1082-5](#) .

123 - Gill IS

Gill IS, Schweizer D, Hobart MG, et al. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: the Cleveland clinic experience. [J Urol 2000 Jun;163\(6\):1665-70.](#)

124 - Gill IS

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

125 - Glare P

Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians'survival predictions in terminally ill cancer patients. [BMJ 2003 Jul 26;327\(7408\):195-8](#)

126 - Glazer AA

Glazer AA, Novick AC. Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. [J Urol 1996 Feb;155\(2\):448-50.](#)

127 - Goetzi MA

Goetzi MA, Desai M, Mansukhani M, Goluboff ET, Katz AE, Sawczuk IS, Benson MC, Olsson CA, McKiernan JM. Natural history and clinical outcome of sporadic renal cortical tumors diagnosed in the young adult. [Urology 2004 Jan;63\(1\):41-5](#)

128 - Gofrit ON

Gofrit ON, Shapiro A, Kovalski N, Landau EH, Shenfeld OZ, Podes D. Renal cellcarcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery. [Eur Urol. 2001 Jun; 39\(6\):669-74; discussion 675.](#)

129 - Gokden N

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 Oct; 24\(10\),1329-38 .](#)

130 - Gold PJ

Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. [Semin Urol Oncol 1996 Nov;14\(4\):216-22.](#)

131 - Goncalves PD

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](#)

132 - Goyal LK

Goyal LK, Suh JH, Reddy CA , Barnett GH. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery of metastases from renal cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jul 1;47\(4\):1007-12.](#)

133 - Grabowski M

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

134 - Greenberg D

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

135 - Gudbjartsson T

Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jonsdottir GM, Kristjansson K, Hardarson S, Magnusson K, Gulcher J, Stefansson K, Amundadottir LT. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. [Int J Cancer 2002 Aug 1;100\(4\):476-9](#)

136 - Gupta RK

Gupta RK, Naran S. Fine needle aspiration cytology of cutaneous and subcutaneous metastatic deposits from epithelial malignancies. An analysis of 146 cases. [Acta Cytol. 1999 Mar-Apr, 43\(2\): 126-30](#)

137 - [Hall WA](#)

Hall WA, Djalliljan HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. [Med Oncol 2000 Nov;17\(4\):279-86.](#)

138 - [Halperin EC](#)

Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. [Cancer 1983 Feb 15;51\(4\):614-7.](#)

139 - [Han KR](#)

Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, Shvarts O, Freitas AG, Zisman A, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. [Urology 2003 Feb; 61\(2\):314-9.](#)

140 - [Handa K](#)

Handa K, Kreiger N. Diet patterns and the risk of renal cell carcinoma. [Public Health Nutr 2002 Dec;5\(6\):757-67.](#)

141 - [Harisinghani MG](#)

Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, MC Govern F, Hahn P, Jhaveri K, Varghese J, Mueller PR. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? [AJR Am.J.Roentgenol. 2003 Mar;180\(3\):755-58](#)

142 - [Harmon WJ](#)

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

143 - [Harris KA](#)

Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. [Cancer practice 1998 Jan-Feb; 6\(1\):39-46.](#)

144 - [Hemingway AP](#)

Hemingway AP, Allison DJ. Complications of embolization: analysis of 410 procedures. [Radiology 1988 Mar;166:669-72.](#)

145 - [Hernberg M](#)

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

146 - [Herring JC](#)

Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. [J Urol 2001 Mar;165\(3\): 777-781.](#)

147 - [Herrlinger A](#)

Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? [J Urol 1991 Nov;146\(5\):1224-27 .](#)

148 - [Hinds C](#)

Hinds C, Streater A, Mood D. Functions and preferred methods of receiving information related to radiotherapy. Perceptions of patients with cancer. [Cancer Nurs. 1995 Oct;18\(5\):374-84](#)

149 - [Hoh CK](#)

Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, DeKernion JB, Phelps ME, Beldegrun A. Positron emission tomography in urological oncology. [J Urol 1998 Feb;159\(2\):347-56.](#)

150 - [Hom D](#)

Hom D, Eiley D, Lumerman JH, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. [J Urol 1999 Jan;161\(1\):24-7.](#)

151 - [Honma I](#)

Honma I, Takagi Y, Shigyo M, Sunaoshi K, Wakabayashi J, Harada O, Miyao N. Lymphangioma of the kidney. [Int.J.Urol.2002 Mar; 9\(3\):178-82](#)

152 - [Hoshi S](#)

Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, Shintaku I, Ohyama C, Satoh M, et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. [Int J Urol. 2002 Nov; 9\(11\):618-25.](#)

153 - [Hricak H](#)

Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. [Radiology 1985 Mar;154\(3\):709-15.](#)

154 - [Hsu RM](#)

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](#)

155 - [Hu J](#)

Hu J, Mao Y, White K. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. [Cancer Causes Control 2003 Oct; 14\(8\):705-714](#)

156 - [Hu J](#)

Hu J, Mao Y, White K. Overweight and obesity in adults and risk of renal cell carcinoma in Canada. [Soz Preventivmed 2003; 48\(3\):178-85](#)

157 - [Huguenin PU](#)

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 May;41\(2\):401-5.](#)

158 - [Hughes JH](#)

Hughes JH, Jensen CS, Donnelly AD, Cohen MB, Silverman JF, Geisinger KR, Raab SS. The role of fine-needle aspiration cytology in the evaluation of metastatic clear cell tumors. [Cancer 1999 Dec; 87\(6\):380-9.](#)

159 - [Hummel P](#)

Hummel P, Cangiarella JF, Cohen JM, Yang G, Waisman J, Chhieng DC. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary spindle cell and mesenchymal lesions: a study of 61 cases. [Cancer 2001 Jun25; 93\(3\):187-98](#)

160 - [ICRP publication 80](#)

ICRP publication 80. Pergamon Press

161 - [Ikushima H](#)

Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Dec 1;48\(5\):1389-93.](#)

162 - [Ishimura T](#)

Ishimura T, Sakai I, Hara I, Etot H, Miyake H. Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. [Int J Urol. 2004 May;11\(5\):264-8](#)

163 - [Ito A](#)

Ito A, Satoh M, Ohyama C, et al. Adrenal metastasis from renal cell carcinoma: significance of adrenalectomy. [Int J Urol 2002 Mar; 9\(3\):125-8.](#)

164 - [Jackson RJ](#)

Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. [J Neurosurg Spine 2001Jan; 94\(1\):18-24.](#)

165 - [Jacobson PB](#)

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.

166 - Janetschek G

Janetschek G, Al-Zachrani H, Vrabec G, Ledb K. Laparoskopische Tumornephrektomie. [Urologe \(A\) 2002 Mar;41\(2\):101-6.](#)

167 - Janetschek G

Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. [J Urol. 2004 Jan;171\(1\):68-71.](#)

168 - Janssen-Heijnen MLG

Janssen-Heijnen MLG, Louwman WJ, Van de Poll-Franse LV, Coebergh JWW,. Van meten naar weten: 50 jaar kankerregistratie. Integraal Kankercentrum Zuid, 2005

169 - Janus CL

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.](#)

170 - Jeong Kon Kim

Jeong Kon Kim, Tae Kyoung Kim, Han Jong Ahn, Chung Soo Kim, Kyu-Rae Kim, Kyoung-Sik Cho. Differentiation of Subtypes of Renal Cell Carcinoma on Helical CT Scans. [AJR 2002 Jun; 178\(6\):1499-506](#)

171 - Jeschke K

Jeschke K, Peschel R, Wakonig J, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. [Urology. 2001 Nov; 58\(5\):688-92.](#)

172 - Jiang F

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 Nov;153\(5\).1467-73.](#)

173 - Jocham D

Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, Von Wietersheim J, 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 Feb21;363 \(9409\): 594-9](#)

174 - Johnson CD

Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. [AJR Am J Roentgenol 1987 Jan;148\(1\): 59-63.](#)

175 - Johnson DB

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

176 - Johnson DB

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

177 - Jones M

Jones M, Philip T, Palmer P, Von der Maase MH, Vinke J, Elson P, Franks CR, Selby P. The impact of interleukin-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis. [Cancer Biother. 1993 Winter; 8\(4\): 275-88](#)

178 - Junker K

Junker K, Weirich G, Amin MB, Moravek P, Hindermann W, Schubert J. Genetic subtyping of renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization. [Recent Results Cancer Res. 2003 162:169-75.](#)

179 - Juusela H

Juusela H, Malmio K, Alfthan O, Oravisto KJ. Preoperative irradiation in the treatment of renal

adenocarcinoma. [Scand.J.Urol.Nephrol. 1977;11\(3\): 277-81](#)

180 - Kabala JE

Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. MRI in the staging of renal cell carcinoma. [Br J Radiol 1991; 64\(764\):683-9.](#)

181 - Kageyama Y

Kageyama Y, Fukui I, Goto S, Kitahara S, Kamai T, Suzuki T, Oshima H. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined renal cell carcinoma: translumbar versus transabdominal approach. [Jap J Urol 1994; 85: 599-603](#)

182 - Kang DE

Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. [J Urol. 2004 May;171\(5\):1806-9.](#)

183 - Kaouk JH

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

184 - Kaplowitz SA

Kaplowitz SA, Campo S, Chiu WT. Cancer patients' desires for communication of prognosis information. [Health Commun. 2002;14\(2\): 221-41.](#)

185 - Kato M

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

186 - Kavolius JP

Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. [J Clin Oncol 1998 Jun;16\(6\):2261-6.](#)

187 - Keller M

Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, Herfarth C, Lehnert T. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. [Ann Oncol. 2004 Aug;15\(8\):1243-9](#)

188 - Kerr J

Kerr J, Engel J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Doctor-patient communication: results of a four-year prospective study in rectal cancer patients. [Dis Colon Rectum 2003 Aug;46\(8\):1038-46.](#)

189 - Kim FJ

Kim FJ, Rha KH, Hernandez F, Jarrett TW, Pinto PA, Kavoussi LR. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy: assessment of complications. [J Urol 2003 Aug;170:408-11.](#)

190 - Kim HL

Kim HL, Belldegrin AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA: Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. [J Urol 2003 Nov; 170\(5\):1742-6.](#)

191 - Kim DG

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

192 - Kirk P

Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. [BMJ. 2004 Jun\(5\):328:1343-7](#)

193 - Kjaer M

Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. [Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1987 May;13\(5\):665-72.](#)

194 - Kjaer M

Kjaer M, Engelholm SA. The clinical course and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis. [Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1982 Oct;8\(10\):1691-8](#) .

195 - Kletscher BA

Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Andrews PE, Zincke H. Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy. [J.Urol. 1995 Mar, 153.3 Pt 2: 904-6.](#)

196 - Von Knobloch R

Von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? [Eur urol 1999 Oct;36\(4\):303-8.](#)

197 - Knobf MT

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.

198 - Kobayashi T

Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, Kamoto T, Okuno H, Terai A, et al. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. [Urology 2003 Jul;62\(1\):40-5.](#)

199 - Koedoot CG

Koedoot CG, De Haan RJ, Stiggelbout AM, Graeff A de, Bakker PJ, De Haes JC. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preferences and choice. [BR J Cancer 2003 Dec 15;89\(12\): 2219-26.](#)

200 - Koedoot CG

Koedoot CG, Oort FJ, De Haan RJ, Bakker PJM, De Graeff A, De Haes JCJM. 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. [Eur J Cancer 2004 Jan;40\(2\):225-35](#)

201 - Kollender Y

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 2000 Nov;164\(5\):1505-8.](#)

202 - Kondziolka D

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 Sep \(1\):45\(2\):427-34.](#)

203 - Koutani A

Koutani A, Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Rampal M, Coulange C. Les facteurs pronostiques de l'adenocarcinome renal: Etude d'une serie de 233 patients. [Prognostic factors of renal adenocarcinoma: study of a series of 233 patients]. [Prog.Urol. 1996 Dec;6\(6\):884-90](#)

204 - Kovacs G

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

205 - Kozak W

Kozak W, Holtl W, Pummer K, Maier U, Jeschke K, Bucher A. Adrenalectomy - still a must in radical renal surgery? [Br J Urol 1996 Jan;77\(1\):27-31.](#)

206 - Krabben A

Krabben A. [Nierkanker, feiten en ervaringen](#) , Stichting Eindelijk, Amsterdam 2004. (derde herziene druk uit 2009, in 2010 komt er een vierde druk)

207 - Krejci KG

Krejci KG, Blute ML, Cheville JC, Sebo TJ, Lohse CM, Zincke H. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. [Urology 2003 Oct;62\(4\): 641-6.](#)

208 - Krestin GP

Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. [Radiology 1992 Mar;32\(3\):121-1.](#)

209 - Krishnamurthi V

Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski RM. Efficacy of multimodality therapy in advanced renal cell carcinoma. [Urology 1998 Jun;51\(6\):933-7.](#)

210 - Krishnan B

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

211 - Kubinsky DJ

Kubinsky DJ, Clark PE, Assimos DG, Hall MC. Utility of frozen section analysis margins during partial nephrectomy. [Urology 2004; 64:31-4.](#)

212 - Kuczyk M

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.](#)

213 - Kuroiwa K

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.](#)

214 - Lagerwaard FJ

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43\(4\):795-803.](#)

215 - Lampic C

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.](#)

216 - Landman J

Landman J, Lento P, Hassen W, et al. Feasibility of pathological evaluation of morcellated kidneys after radical nephrectomy. [J Urol 2000; 164: 2086-2089.](#)

217 - Lang EK

Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, Richter F, Watson RA, Thomas R, Myers L. 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](#)

218 - Lanigan D

Lanigan D, Jurriaans E, Hammonds JC, et al. The current status of embolization in renal cell carcinoma - a survey of local and national practice. [Clin Radiol 1992;46:176-8.](#)

219 - Lau WK

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.](#)

220 - Lau WK

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.](#)

221 - Layfield LJ

Layfield LJ, Glasgow BJ. Aspiration cytology of clear-cell lesions of the parotid gland: morphologic features and differential diagnosis. [Diagn.Cytopathol. 1993;9\(6\): 705-11](#)

222 - Lechevallier E

Lechevallier E, Andre M, Barriol D, Daniel L, Eghazarian C, De Fromont M, Rossi D, Coulange C. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. [Radiology 2000;216\(2\):506-10](#)

223 - Lee CT

Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. [J Urol 2000;163\(23\):730-6](#) .

224 - Lee CT

Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. [Urol Oncol 2002;7\(4\):135-40](#)

225 - Lee SJ

Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. [Am Soc Hematol 2002;464-83.](#)

226 - Lee DS

Lee DS, White DE, Hurst R, Rosenberg SA, Yang JC. 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 Mar-Apr;4\(2\):86-93](#)

227 - Leibovich BC

Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. [Cancer 2003 Apr 1; 97\(7\):1663-71.](#)

228 - Leibovich BC

Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. [Cancer 2003 Dec 15;98\(12\):2566-75.](#)

229 - Leibovich BC

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.](#)

230 - Leibovitch I

Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, eNativ O, Goldwasser B. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. [Urology 1995 Sep;46\(3\):316-20.](#)

231 - Leydon GM

Leydon GM, Boulton M, Moynihan C, Jones A, Mossman J, Boudioni M, McPherson K. Cancer patients' information needs and information seeking behavior: in depth interview study. [BMJ 2000 Apr 1;320\(7239\):909-13.](#)

232 - Li GR

Li GR, Soulie M, Escourrou G, Plante P, Pontonnier F. Micrometastatic adrenal invasion by renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy. [Br J Urol 1996 Dec;78\(6\):826-8.](#)

233 - Lightfoot N

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

234 - Lim DJ

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

235 - Lindblad P

Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. [Scand J Surg 2004;93\(2\):88-96.](#)

236 - [Lindblad P](#)

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](#)

237 - [Linehan WM](#)

Linehan WM, Walther MM, Zbar B, The genetic basis of cancer of the kidney. [J Urol 2003 Dec;170\(6\):2163-72](#)

238 - [Liu J](#)

Liu J, Fanning CV. 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 Dec 25;93\(6\):390-7](#)

239 - [Ljungberg B](#)

Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. [BJU Int. 1999 Sep;84\(4\):405-11.](#)

240 - [Lohse CM](#)

Lohse CM, Blute ML, Zincke H, Weaver AL, Cheville JC. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. [Am.J.Clin.Pathol. 2002 Dec;118\(6\):877-86](#)

241 - [Lui KW](#)

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

242 - [Maassen H](#)

Maassen H. Kansen voor patiënten. [Medisch Contact 2001; 56 \(43\) 1567-1569](#)

243 - [Macmanus MP](#)

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 Oct;163\(10\):461-3.](#)

244 - [Mahabir S](#)

Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, and Taylor PR: Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. [Int J Cancer 2004 Feb 10;108\(4\):600-5.](#)

245 - [Majhail NS](#)

Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, Kanvince MH, Rice TW, Novick AC, et al. F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. [J Clin Oncol 2003 Nov 1;21\(21\):3995-4000.](#)

246 - [Marroncle M](#)

Marroncle M, Irani J, Dore B, Levillain P, Goujon JM, Aubert J. Prognostic value of histological grade and nuclear grade in renal adenocarcinoma. [J.Urol. 1994 May;151\(5\):1174-6.](#)

247 - [Matin SF](#)

Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm. or less renal tumor with a normal contralateral kidney. [J Urol. 2002 Oct;168\(4\):1356-60.](#)

248 - [Mattioli S](#)

Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C, Bacchini P, Violante FS, and Buiatti E: Occupational risk factors for renal cell cancer: a case--control study in northern Italy. [J Occup Environ Med 2002 Nov;44\(11\):1028-36](#)

249 - [McClennan BL](#)

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

250 - McCool J

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\(3\):169-77](#)

251 - McDermott DF

McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Treter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. 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 Jan 1;23\(1\):133-41](#)

252 - McHale T

McHale T, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Genega EM. Potential pitfalls in the frozen section evaluation of parenchymal margins in nephron-sparing surgery. [Am.J.Clin.Pathol. 2002 Dec;118\(6\): 903-10](#)

253 - McLaughlin JK

McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, and Adami HO: International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. [Int J Cancer 1995 Jan 17; 60\(2\):194-8](#)

254 - Mejean A

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 Sep;170\(3\):764-7.](#)

255 - Mellemegaard A

Mellemegaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. [Cancer Causes Control 1994 Mar; 5\(2\):105-13](#)

256 - Mellemegaard A

Mellemegaard A, McLaughlin JK, Overvad K, Olsen JH. Dietary risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. [Eur J Cancer 1996 Apr; 32A:673-82](#)

257 - Meredith C

Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gilles CR, Fallowfield L. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients views. [BMJ 1996 Sep 21;313:724-6.](#)

258 - Merluzzi TV

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

259 - Messing EM

Messing EM, Manola J, Wilding G, Probert K, Fleischmann J, Crawford ED, Pontes JE, Hahn R, 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 Apr 1;21\(7\):1214-22](#)

260 - Mickisch G

Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. European Association of Urology. Guidelines on renal cell cancer. [Eur. Urol. 2001 Sep;40\(3\):252-5](#)

261 - Mickisch GH

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

262 - Mickisch GH

Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. European Organisation fo 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](#)

263 - Middleton RG

Middleton RG. Surgery for metastatic renal cell carcinoma. [J Urol 1967 Jun; 97\(6\):973-7.](#)

264 - [Mihara S](#)

Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. [Ultrasound Med Biol 1999 Sep;25\(7\):1033-9.](#)

265 - [Miles KA](#)

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

266 - [Minervini A](#)

Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Christofani R, Minervini R. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? [BJU Intl 2001 Aug;88\(3\):169-72 .](#)

267 - [Moch H](#)

Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. [Cancer 2000 Aug 1;89\(3\):604-14.](#)

268 - [Mohr C](#)

Mohr C, Milgram J, Griffiths M, Nomikoudis K. Breaking the bad news: dilemmas in shared decision-making in medical practice. [Aust. Pscychol. 1999 Mar;34\(1\):45-8 .](#)

269 - [Montie JE](#)

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.](#)

270 - [Mori Y](#)

Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. [Cancer 1998 Jul 15;83\(2\):344-53.](#)

271 - [Mori Y](#)

Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanome: factors affecting local disease control and survival. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Oct 1;42\(3\):581-9.](#)

272 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. [New Engl J Med 1996 Sep 19;335\(12\):865-75.](#)

273 - [Motzer RJ](#)

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](#)

274 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, Loehrer P, Wilding G, Fairclough DL, Cella D, Mazumdar M. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. [J Clin.Oncol. 2000 Aug;18\(16\):2972-80](#)

275 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. [J.Urol. 2000 Feb;163\(2\):408-17](#)

276 - [Mrstik C](#)

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](#)

277 - [Muacevic A](#)

Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R. Wowra B, Steiger HJ. Reulen HJ. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of

small diameter: [J Neurosurg 1999 Jul; 91\(1\):35-43.](#)

278 - Muacevic A

Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. [Minim Invasive Neurosurg. 2004 Aug;47\(4\):203-8.](#)

279 - De Mulder PH

De Mulder PH, Oosterhof G, Bouffieux C, Van Oosterom AT, Vermeylen K, 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 Feb;71\(2\):371-5](#)

280 - Munro NP

Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. [BJU Int 2003 Aug; 92\(3\):240-4.](#)

281 - Murad T

Murad T, Komaiko W, Oyasu R, Bauer K. Multilocular cystic renal cell carcinoma. [Am.J.Clin.Pathol. 1991 May;95\(5\):633-7.](#)

282 - Murai M

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

283 - Myneni L

Myneni L, Hricak H, Carroll PR. Magnetic resonance imaging of renal carcinoma with extension into the vena cava: staging accuracy and recent advances. [Br J Urol 1991 Dec; 68\(6\):571-8.](#)

284 - Neuzillet Y

Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. [J.Urol.2004 May;171\(5\):1802-5](#)

285 - Negrier S

Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. [N.Engl.J.Med. 1998 Apr 30;338\(18\):1272-8](#)

286 - Neidhart JA

Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, Rinehart JJ, Laszlo J, Dexeus FH, Einhorn LH, Trump DL, Benedetto PW, Tuttle RL. Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. [J.Clin.Oncol. 1991 May;9\(5\): 832-6](#)

287 - Nishimura K

Nishimura K, Hida S, Okada K, Yoshida O, Nishimura K. Staging and differential diagnosis of renal cell carcinoma: a comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). [Hinyokika Kyo 1988 Aug;34\(8\):1323-31](#)

288 - Nissenkoorn I

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

289 - Noel G

Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc Simon J, Tep B et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. [Urol Oncol. 2004 Jan-Feb;22\(1\):25-31.](#)

290 - Noordijk EM

Noordijk EM, Vecht CT, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. [Int J Radiat](#)

[Oncol Biol Phys 1994 Jul 1;29\(4\):711-7.](#)

291 - Northhouse L

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.

292 - Novick AC

Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, Angermeier K, Pontes JE, Montie JE et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. [Ann Surg 1990 Oct;212\(4\):472-6.](#)

293 - Oda T

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

294 - O'Dea MJ

O'Dea MJ, Zincke H, Utz DC, Bernatz PE. The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. [J Urol 1978 Nov;120\(5\):540-2.](#)

295 - Oevermann K

Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, Franzke A, Schrader A, Patzelt T, Kirchner H, Atzpodien J. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. [Br.J Cancer 2000 Sep;83\(5\):583-7.](#)

296 - Oh WK

Oh WK, Manola J, Renshaw AA, Brodtkin D, Loughlin KR, Richie JP, Shapiro CL, Kantoff PW. Smoking and alcohol use may be risk factors for poorer outcome in patients with clear cell renal carcinoma. [Urology 2000 Jan;55\(1\):31-5](#)

297 - Ong LM

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.

298 - Onishi T

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 Jun; 8\(6\): 268-74.](#)

299 - Onishi T

Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y, Asano K. Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. [BJU Int 2001 Mar; 87\(4\):312-5.](#)

300 - Ono Y

Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Gotoh M, Kamihira O, Ohshima S. The long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for small renal cell carcinoma. [J Urol 2001 Jun;165\(6 pnt 1\):1867-70.](#)

301 - Onufrey V

Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. [Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1985 Nov;11\(11\):2007-9.](#)

302 - Ooi GC

Ooi GC, Sagar G, Lynch D, Arkell DG, Ryan PG. Cystic renal cell carcinoma: radiological features and clinico-pathological correlation. [Clin.Radiol. 1996 51\[11\], 791-6.](#)

303 - Ou Y-C

Ou YC, Ho HC, Cheng CL, Ka YL, Lin CH, Yang CR. The role of lymphadenectomy in the radical nephrectomy for renal cell carcinoma. [Chin Med J \(Taipei\) 2001 Apr;64\(4\):215-22.](#)

304 - Palmer PA

Palmer PA, Vinke J, Evers P, Poureau C, Oskam R, Roest G, Vlems F, Becker L, Loriaux E, Franks CR. 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 \(6-7\):1038-44](#)

305 - Palmer PA

Palmer PA, Vinke J, Philip T, Negrier S, Atzpodien J, Kirchner H, Oskam R, Franks CR. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2.

[Ann.Oncol.1992 June, 3\(6\): 475-80](#)

306 - Pantuck AJ

Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. [J Urol. 2001](#)

[Nov;166\(5\):1611-23.](#)

307 - Pantuck AJ

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 June \(15\): 97\(12\):](#)

[2995-3002](#)

308 - Pantuck AJ

Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. [J Urol 2003 Jun;169\(6\):2076-83.](#)

309 - Papac RJ

Papac RJ, Ross SA, and Levy A: Renal cell carcinoma: analysis of 31 cases with assessment of endocrine therapy. [Am J Med Sci 1977 Nov-Dec;274\(3\):281-90.](#)

310 - Papagrigoriadis S

Papagrigoriadis S, Heyman B. Patients' view on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. [Postgrad Med J. 2003 Jul;79\(933\):403-7.](#)

311 - Parker AS

Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, and Cantor KP: Smoking cessation and renal cell carcinoma. [Ann Epidemiol 2003 Apr;13\(4\):245-51](#)

312 - Parkin DM

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.

313 - Patard JJ

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.](#)

314 - Patchell RA

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. [N Engl J Med 1990 Feb 22;322\(8\):494-500.](#)

315 - Patchell RA

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Depmsey RJ, Mohiuddin M, Kryscia RJ et al. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the brain. [JAMA 1998 Nov 4;280\(17\):1485-9.](#)

316 - Patchell RA

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of psinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. [Lancet. 2005 Aug. 20-26: 366 \(9486\):643-8](#)

317 - Paul R

Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma: a new algorithm. [J Urol 2001 Jul;166\(1\):59-62.](#)

318 - Peralta-Venturina M

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 Mar;25\(3\):275-84 .](#)

319 - Peters PC

Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. [Urol Clin North Am 1980 Oct;7\(3\):705-9](#) .

320 - Peyromaure M

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

321 - Pfannschmidt J

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 Nov: 74\(5\):1653-7.](#)

322 - Piper NY

Piper NY, Bishoff JT, Magee, C, Haffron JM, Flanigan RC, Mintiens A, Van Poppel HP, Thompson IM, Harmon WJ. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? [Urology 2001 Dec;58\(6\):849-52.](#)

323 - Pizzocaro G

Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, Parmiani G, Marubini E. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. [J Clin.Oncol. 2001 Jan 15;19\(2\): 425-31](#)

324 - Van der Poel HG

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\(3\):197-203.](#)

325 - Pongracz N

Pongracz N, Zimmermann R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. [Semin Surg Oncol 1988;4\(2\):139-142.](#)

326 - Van Poppel

Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. [J Urol 1997 Jul;158\(1\):45-9](#)

327 - Portis AJ

Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. [J Urol 2002 Mar;167\(3\):1257-62.](#)

328 - Poroch D

Poroch D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. [Cancer nursing 1995 Jun;18\(3\) 206-14.](#)

329 - Pyrhonen S

Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. [J Clin.Oncol.1999 Sep;17\(9\):2859-67.](#)

330 - Qin DX

Qin DX, Cheng G, Wang WH, Li JY, Son YW, Pan Q. Nonaspiration puncture biopsy for suspected thoracic cavum tumor: experience of 2,010 clinical cases. [Am.J.Clin.Oncol. 2001 Apr; 24\(2\):135-7](#)

331 - Rades D

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 Mar;180\(3\):144-7.](#)

332 - Rafla S

Rafla S. Renal cell carcinoma: natural history and results of treatment. [Cancer 2002; 25:26.](#)

333 - Ramdave S

Ramdave S, Thomas GW, Berlangeri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM.. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. [J Urol 2001 Sep;166\(3\): 825-30.](#)

334 - Rassweiler J

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

335 - Renshaw AA

Renshaw AA, Lee KR, Madge R, Granter SR. Accuracy of fine needle aspiration in distinguishing subtypes of renal cell carcinoma. [Acta Cytol. 1997 Jul-Aug;41\(4\):987-94](#)

336 - Renshaw AA

Renshaw AA, Granter SR, Cibas ES. Fine-needle aspiration of the adult kidney. [Cancer 1997 Apr 25;81\(2\):71-88](#)

337 - Richard S

Richard S, Lidereau R, Giraud S. The growing family of hereditary renal cell carcinoma. [Nephrol Dial Transplant 2004 Dec;19\(12\):2954-8](#)

338 - Robey EL

Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? [J Urol 1986 Mar;135\(3\):453-5.](#)

339 - Robson CJ

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. [J Urol 1969 Mar;101\(3\): 297-301.](#)

340 - Rosenberg SA

Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA. 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 Apr 21;85\(8\):622-32.](#)

341 - Rybicki FJ

Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, Fielding JR, Van Sonnenberg E, Silverman SG. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. [AJR Am.J.Roentgenol. 2003 May;180\(5\):1281-7](#)

342 - Sagaster P

Sagaster P, Micksche M, Flamm J, Ludwig H. Randomised study using IFN-alpha versus IFN-alpha plus coumarin and cimetidine for treatment of advanced renal cell cancer. [Ann.Oncol. 1995 Dec;6\(10\):999-1003](#)

343 - Salama ME

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 Sep;127\(9\):1176-81.](#)

344 - Sanders ME

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 Sep;161\(3\):997-1005.](#)

345 - Sandock DS

Sandock DS, Seffel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma. Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. [Urology 1997 Jan;49\(1\):28-31.](#)

346 - Schafhauser W

Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. [Anticancer Res 1999Mar-Apr;19\(2C\):1573-8.](#)

347 - [Schips L](#)

Schips L, Zigeuner R, Lipsky K, Quehenberger F, Salfellner M, Winkler S, Pummer K, Hubner G. Do patients with a higher body mass index have a greater risk of advanced-stage renal cell carcinoma? [Urology 2003 Sep; 62\(3\):437-41](#)

348 - [Schlehofer B](#)

Schlehofer B, Heuer C, Blettner M, Niehoff D, Wahrendorf J. Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. [Int J Epidemiol 1995 Feb; 24\(1\):51-7](#)

349 - [Schöder H](#)

Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. [Sem Nuc Med 2004 Oct;34\(4\):274-92.](#)

350 - [Schoggl A](#)

Schoggl A, Kitz K, Ertl A, Dieckmann K, Saringer W, Koos WT. Gamma-knife radiosurgery for brain metastases of renal carcinoma: results in 23 patients. [Acta Neurochir. 1998; 140\(6\): 549-55.](#)

351 - [Shaw E](#)

Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. 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 May 1;47\(2\):291-8.](#)

352 - [Sheehan JP](#)

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

353 - [Shiau CY](#)

Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Jan 15;37\(2\):375-83.](#)

354 - [Shilling V](#)

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

355 - [Schrameijer F](#)

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

356 - [Seaman E](#)

Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. [Urol 1996 Nov;48\(5\):692-5.](#)

357 - [Sella A](#)

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 Jan;149\(1\):19-22.](#)

358 - [Shapiro JA](#)

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

359 - [Shilling C](#)

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 Sep;12\(6\): 599-611.](#)

360 - [Siminovitch JP](#)

Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. [J Urol 1982 Jun;127\(6\):1090-1.](#)

361 - [Singh M](#)

Singh M, Wu E, Shroyer KR. Macrophage-rich reaction in lymph nodes as a mimic of metastatic renal cell carcinoma on fine needle aspiration. A case report. [Acta Cytol. 2001 May-Jun;45\(3\): 454-8](#)

362 - [De Sio M](#)

De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Cosentino L, DePlacido S, D'Armiento M. Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. [Urol Int 2003;71\(4\):361-7.](#)

363 - [Skinner DG](#)

Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. [Cancer 1971 Nov;28\(5\):1155-77.](#)

364 - [Skinner DG](#)

Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. [Ann Surg 1989 Sep; 210\(3\): 387-92.](#)

365 - [Sneed PK](#)

Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Feb 1;43\(3\):549-58](#)

366 - [Sneed PK](#)

Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jul 1; 53\(3\): 519-26.](#)

367 - [Stadler WM](#)

Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. [J.Urol. 2003 Oct;170\(4 Pt 1\):1141-5](#)

368 - [Staehler G](#)

Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. [J Urol 2000 Jun;163\(6\):1671-5.](#)

369 - [Staudenherz A](#)

Staudenherz A, Steiner B, Puig S, Kainberger F, Leitha T. Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma? [Cancer 1999 Jan 1;85\(1\):153-5.](#)

370 - [Steffens MG](#)

Steffens MG, De Mulder PH, Mulders PF. Paraneoplastic syndromes in three patients with renal cell carcinoma. [Ned Tijdschr Geneeskd 2004 Mar 6;148\(10\):487-92.](#)

371 - [Stenzl A](#)

Stenzl A, deKernion JB. The natural history of renal cell carcinoma. [Semin Urol 1989 Aug;7\(3\):144-8.](#)

372 - [Stenzl A](#)

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

373 - [Stephenson AJ](#)

Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, Gleave ME, Signaevsky M, Palmer B, Kuan J, Brock GB, Tanguay S. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after

nephrectomy. [J Urol. 2004 Jul;172\(1\): 58-62](#)

374 - [Stief CG](#)

Stief CG, Jahne J, Hagemann JH, Kuczyk M, Jonas U. Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. [J Urol. 1997 Aug;158\(2\):375-7.](#)

375 - [Stifelman MD](#)

Stifelman MD, Handler T, Nieder AM, Del Pizzo J, Taneja S, Sosa RE, Shichman SJ. Hand-assisted laparoscopy for large renal specimens: a multi-institutional study. [Urology 2003 Jan; 61\(1\):78-82.](#)

376 - [Stiggelbout AM](#)

Stiggelbout AM, De Haes JC, Vree R, Van de Velde CJ, Bruijnckx 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.](#)

377 - [Stiggelbout AM](#)

Stiggelbout AM, Kiebert GM. A role for the sick role. Patient preferences regarding information and participation in clinical decision-making. [CMAJ 1997 Aug 15;157\(4\):383-9.](#)

378 - [Studer UE](#)

Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, Kraft R, Sonntag R, Ackermann D, Zingg EJ. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. [J Urol 1990 Aug;144:\(2 pt1\):243-5.](#)

379 - [Su LM](#)

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

380 - [Sugao H](#)

Sugao H, Matsuda M, Nakano E, Seguchi T, Sonoda T. Comparison of lumbar flank approach and transperitoneal approach for radical nephrectomy. [Urol Int 1991;46\(1\):43-5.](#)

381 - [Sutherland SS](#)

Sutherland SS, Resnick MI, MacLennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? [J Urol 2002 Jan;167\(1\): 61-4.](#)

382 - [Sweeney JP](#)

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

383 - [Swierzewski DJ](#)

Swierzewski DJ, Swierzewski MJ, Libertino JA. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension. [Am J Surg 1994 Aug;168\(2\):205-9](#)

384 - [Takahashi M](#)

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 Oct 2;22\(3\):6810-8.](#)

385 - [Tamburini M](#)

Tamburini M, Gangeri L, Brunelli C, Boeri P, Borreani C, Bosisio M, Fusco Karmann C, Greco M, Miccinesi G, Murru L, Trimigno P. Cancer patients' needs during hospitalisation: a quantitative and qualitative study. [BMC Cancer. 2003 Apr 23;3:12.](#)

386 - [Tammela TL](#)

Tammela TL, Leinonen AS, Kontturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. [Scand J Urol Nephrol 1991; 25\(4\):283-6.](#)

387 - [Tavani A](#)

Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. [J Nephrol. 1997 Mar-Apr;10\(2\):93-106.](#)

388 - Terrone C

Terrone C, Guercico S, De Luca S, Poggio M, Castelli E, Scoffone C et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. [BJU Int 2003 Jan;91\(1\):37-40.](#)

389 - Thoenes W

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.](#)

390 - Thrasher JB

Thrasher JB, Paulsen DF. Prognostic factors in renal cancer. [Urol Clin North Am 1993 May;20\(2\):247-62.](#)

391 - Tolia BM

Tolia BM, Whitmore WFJ. Solitary metastasis from renal cell carcinoma. [J Urol 1975 Dec;114\(6\):836-8.](#)

392 - Tongaonkar HB

Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. [J Surg Oncol 1992 Jan;49\(1\):45-8.](#)

393 - Toro JR

Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, Linehan M, Turner ML. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. [Arch Dermatol 1999 Oct;135\(10\):1195-202](#)

394 - Tosaka A

Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H, Takehara Y, Oka K. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. [J Urol 1990 Nov;144\(5\):1097-9.](#)

395 - Treacy JT

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

396 - Truong LD

Truong LD, Todd TD, Dhurandhar B, Ramzy I. Fine-needle aspiration of renal masses in adults: analysis of results and diagnostic problems in 108 cases. [Diagn.Cytopathol. 1999 Jun;20\(6\):339-49](#)

397 - Tsuboi N

Tsuboi N, Horiuchi K, Kimura G, Kondoh Y, Yoshida K, Nishimura T, Akimoto M, Miyashita T, Subosawa T. Renal masses detected by general health checkup. [Int J Urol 2000 Nov;7\(11\):404-8.](#)

398 - Tsui KH

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

399 - Tsui KH

Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, De Kernion JB, Belldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. [J Urol 2000 Feb;163\(2\):437-41.](#)

400 - Uchida M

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

401 - Uhlman DL

Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC, Aeppli D, Resnick JM, Fraley EE, et al. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal

cell carcinoma. [J.Natl.Cancer Inst. 1994 Oct\(5\):86\(19\),1470-5](#)

402 - [Urban DA](#)

Urban DA, Kerbl K, McDougall EM, Stone AM, Fadden PT, Clayman RV. Organ entrapment and renal morcellation: permeability studies. [J Urol 1993 Dec;150\(6\):1792-94.](#)

403 - [Usubutun A](#)

Usubutun A, Uygur MC, Ayhan A, Toklu C, Sahin A, Ozen H, Ruacan S. Comparison of grading systems for estimating the prognosis of renal cell carcinoma. [Int.Urol.Nephrol. 1998 Jul;30\(4\),391-7](#)

404 - [Uzzo RG](#)

Uzzo RG, Nocik AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. [J Urol. 2001 Jul;166\(1\):6-18. Review .](#)

405 - [Vallancien G](#)

Vallancien G, Cathelineau X, Baumert CH, Doublet JD, Guillonneau B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1311 procedures at a single center. [J Urol 2002 Jul;168\(1\):23-6.](#)

406 - [Vasselli JR](#)

Vasselli JR, Yang JC, Lineham WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenectomy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. [J Urol 2001 Jul;166\(1\):68-72.](#)

407 - [Vermooten V](#)

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.](#)

408 - [Vecht CJ](#)

Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen GH, Hoekstra FH et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? [Ann Neurol 1993 June;33\(6\):583-90 .](#)

409 - [Visser O](#)

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

410 - [Wallace P](#)

Wallace P. Improving palliative care through effective communication. [Int J Palliat Nurs. 2001 Feb;7\(2\):86-90.](#)

411 - [Walther MM](#)

Walther MM, Johnson B, Culley D, Shah R, Weber J, Venzon D, Yang JC, Linehan WM, Rosenberg SA. Serum interleukin-6 levels in metastatic renal cell carcinoma before treatment with interleukin-2 correlates with paraneoplastic syndromes but not patient survival. [J Urol 1998 Mar;159\(3\):718-22](#)

412 - [Walther MM](#)

Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. [Urology 1999 Mar;53\(3\):496-501 .](#)

413 - [Wedin R](#)

Wedin R, Bauer HC, Skoog L, Soderlund V, Tani E. Cytological diagnosis of skeletal lesions. Fine-needle aspiration biopsy in 110 tumours. [J.Bone Joint Surg.Br. 2000 Jul;82\(5\):673-78](#)

414 - [Weiss GR](#)

Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, Sznoł M, Atkins MB, Dutcher JP, Gaynor ER, Boldt DH, Doroshow JH, Bar MH. 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 Feb;10\(2\):275-81](#)

415 - Werf-Messing

Werf-Messing B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. [Cancer 1973 Nov;32\(5\):1056-61](#)

416 - Wilson D

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.](#)

417 - Winter P

Winter P, Miersch WD, Vogel J, Jaeger N. On the necessity of adrenal extirpation combined with radical nephrectomy. [J Urol 1990 Oct;144\(4\):842-3. Discussion 844](#)

418 - Wolk A

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

419 - Wowra B

Wowra B, Siebels M, Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Hofstetter A. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. [J Neurosurg. 2002;97\(4\):785-93.](#)

420 - Wu HC

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.](#)

421 - Wu J

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.](#)

422 - Wunderlich H

Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, Zermann DH, Janitzky V, Kosmehl H, Schubert J. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. [Eur Urol 1999; 35\(4\):272-6](#)

423 - Yang B

Yang B, Ali SZ, Rosenthal DL. CD10 facilitates the diagnosis of metastatic renal cell carcinoma from primary adrenal cortical neoplasm in adrenal fine-needle aspiration. [Diagn.Cytopathol. 2002; 27\(3\):149-52](#)

424 - Yang JC

Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. [J.Clin.Oncol. 2003; 21\(16\):3127-32](#)

425 - Yamazaki K

Yamazaki K, Sakamoto M, Ohta T, Kanai Y, Ohki M, Hirohashi S. Overexpression of KIT in chromophobe renal cell carcinoma. [Oncogene 2003; 22\(6\): 847-52.](#)

426 - Yuan JM

Yuan JM, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7\(5\):429-33](#)

427 - Yuan JM

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\(2\):211-16](#)

428 - Zachariae R

Zachariae R, Pederson CG, Jensen AB, Ehrnrooth E, Rossen PB, Maase H von der. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. [Br J Cancer 2003; 88\(5\):658-65 .](#)

429 - Zardawi IM

Zardawi IM. Renal fine needle aspiration cytology. [Acta Cytol 1999;43\(2\):184-90.](#)

430 - [Zielinski H](#)

Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. [Am J Clin Oncol 2000;23\(1\): 6-12.](#)

431 - [Zigeuner R](#)

Zigeuner R, Quehenberger F, Pummer I, Petritsch P, Hubmer G. Long-term results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in 114 patients: risk factors for progressive disease. [BJU Int. 2003 Oct;92\(6\):567-71.](#)

432 - [Zisman A](#)

Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. [J.Urol. 2002;168\(3\):950-5.](#)

433 - [Zisman A](#)

Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. [J Urol 2003;169\(3\):909-16.](#)

434 - [Zlotta AR](#)

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

435 - [Russo P.](#)

Russo P. Localized renal cell carcinoma. [Curr Treat Options Oncol. 2001 Oct;2\(5\):447-55.](#)

436 - [Al-Aynati M](#)

Al-Aynati M, Chen v, Salama S, Shuhaibar H, treleven d, Vincic I. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. [Arch. pathol lab Med. 2003 May;127\(5\):593-6](#)

437 - [Lanigan D](#)

Lanigan D, Conroy R, Barry-Wlash C, Loftus B, Royston D, Leader M. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. [Histopathology. 1994 May;24\(5\)473-6](#)

438 - [McNichols DW](#)

McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma; long-term survival and late currence. [J Urol. 1981 Jul;126\(1\)17-23](#)

439 - [Golimbu M](#)

Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. [Urology. 1986 Apr;27\(4\):291-301](#)

440 - [Oliver RT](#)

Oliver RT, Miller Rm, Mehta A, Barnett MJ. A phase 2 study of surveillance in patients with metastatic renal cell carcinoma and assessment of response of such patients to therapy on progression. [Mol Biother. 1988;1\(1\):14-20.](#)

441 - [Gleave ME](#)

Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, Klotz LH, Moore MJ, Paton V, Bajamonde A. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. [N Engl J Med. 1998 Apr 30;338\(18\):1265-71](#)

442 - [Ravaud A](#)

Ravaud A, Audhuy B, gomez F, Escudier B, Lesimple T. Dhevreau C et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial. Groupe Francais d'Immunotherapie. [J Clin Oncol. 1998 Aug;16\(8\):2728-32](#)

443 - [Adiga GU](#)

Adiga GU, Dutcher JP, Larkin M, Garl S, Koo J. Characterization of bone metastases in patients with renal cell cancer. [BJU Int 2004 Jun;93\(9\):1237-40.](#)

444 - [Akaza H](#)

Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. [Jpn J Clin Oncol. 2007;37\(10\):755-62.](#)

445 - [Anderson JK](#)

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

446 - [Aron M](#)

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

447 - [Atzpodien J](#)

Atzpodien J, Kirchner H, Rebmann U, Soder M, Gertenbach U, Siebels M, et al. Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). [Br J Cancer 2006 Aug 21;95\(4\):463-9.](#)

448 - [Autier J](#)

Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. [Arch Dermatol 2008 Jul;144\(7\):886-92.](#)

449 - [Barocas DA](#)

Barocas DA, Mathew S, DelPizzo JJ, Vaughan ED, Jr., Sosa RE, Fine RG, et al. Renal cell carcinoma sub-typing by histopathology and fluorescence in situ hybridization on a needle-biopsy specimen. [BJU Int 2007 Feb;99\(2\):290-5.](#)

450 - [Beisland C](#)

Beisland C, Melby PC, Beisland HO. Presumed radically treated renal cell carcinoma--recurrence of the disease and prognostic factors for subsequent survival. [Scand J Urol Nephrol 2004; 38:299-5.](#)

451 - [Bellmunt J](#)

Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. [Ann Oncol 2008 Aug;19\(8\):1387-92.](#)

452 - [Bensalah K](#)

Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. [Eur Urol 2010;57:466-473.](#)

453 - [Bex A](#)

Bex A, Mallo H, Kerst M, Haanen J, Horenblas S, De Gast GC. A phase-II study of pegylated interferon alfa-2b for patients with metastatic renal cell carcinoma and removal of the primary tumor. [Cancer Immunology, Immunotherapy. 2005;54\(7\):713-9.](#)

454 - [Bex A](#)

Bex A, van der Veldt AA, Blank C, van den Eertwegh AJ, Boven E, Horenblas S, Haanen. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. [J. World J Urol 2009 Aug;27\(4\):533-9. Epub 2009 Jan 15.](#)

455 - [Bhojani N](#)

Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. [Eur Urol 2008 May;53\(5\):917-30.](#)

456 - [Blom JH](#)

Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, Sylvester R; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European organisation for research an treatment of (EORTC) Randomized phase 3 trial 3088. [Eur Urol. 2009 Jan;55\(1\):28-34.](#)

457 - [Brinkmann OA](#)

Brinkmann OA, Bruns F, Gosheger G, Micke O, Hertle L. Treatment of bone metastases and local recurrence from renal cell carcinoma with immunochemotherapy and radiation. [World J Urol 2005 Jul;23\(3\):185-90.](#)

458 - [Bukowski R](#)

Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B, Sorafenib TCTG. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. [Am J Clin Oncol. 2007;30\(3\):220-7.](#)

459 - [Cannady SB](#)

Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jan 1;58\(1\):253-8.](#)

460 - [Cella D](#)

Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. [J Clin Oncol. 2008;26\(22\):3763-9.](#)

461 - [Chang EL](#)

Chang EL, Selekt U, Hassenbusch SJ, III, Maor MH, Allen PK, Mahajan A, et al. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. [Neurosurgery 2005 May;56\(5\):936-45.](#)

462 - [Chu D](#)

Chu D, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. [Lancet. 2007;370\(9604\):2011-9.](#)

463 - [Chu D](#)

Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. [Acta Oncologica. 2008;47\(2\):176-86.](#)

464 - [Chu D](#)

Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis.[see comment]. [Clin Genitourin Cancer. 2009;7\(1\):11-9.](#)

465 - [Coppin C](#)

Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. [Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;\(2\):CD006017.](#)

466 - [Coppin C](#)

Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2005 Jan 25;\(1\):CD001425.](#)

467 - [Desar IM](#)

Desar IM, Mulder SF, Stillebroer AB, van Spronsen DJ, van der Graaf WT, Mulders PF, van Herpen CM. The reverse side of the victory: flare up of symptoms after discontinuation of sunitinib or sorafenib in renal cell cancer patients. A report of three cases. [Acta oncol. 2009;48\(6\):927-31.](#)

468 - [Di Lorenzo G](#)

Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. [Ann oncol.2009; 20\(9\):1535-42.](#)

469 - Bellmunt J

Bellmunt J, Trigo J, Calva E, et al. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib, gemcitabine, and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase 2 study (SOGUG-02-06) [Lancet Oncol. 2010 Apr;11\(4\):350-7](#). Epub 2010 Feb 15.

470 - Dudek AZ

Dudek AZ, Mescher MF, Okazaki I, Math VT, Luo X, Curtsinger JM, et al. Autologous large multivalent immunogen vaccine in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. [Am J Clin Oncol 2008 Apr;31\(2\):173-81](#).

471 - Dutcher JP

Dutcher JP, de SP, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. [Med Oncol 2009;26\(2\):202-9](#).

472 - Ebbinghaus S

Ebbinghaus S, Hussain M, Tannir N, Gordon M, Desai AA, Knight RA, et al. Phase 2 study of ABT-510 in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma. [Clin Cancer Res 2007 Nov 15;13\(22 Pt 1\):6689-95](#).

473 - Eggener SE

Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. [J Urol. 2008 Sep;180\(3\):873-8](#); discussion 878. Epub 2008 Jul 17.

474 - Escudier B

Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): [Final Analysis of Overall Survival. J Clin Oncol. 2010 Apr 5](#).

475 - Escudier B

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. [N Engl J Med 2007 Jan 11a;356\(2\):125-34](#).

476 - Escudier B

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. [J Clin Oncol 2009 Jul 10a;27\(20\):3312-8](#).

477 - Escudier B

Escudier B, Lassau N, Angevin E, Soria JC, Chami L, Lamuraglia M, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. [Clin Cancer Res. 2007;13\(6\):1801-9](#).

478 - Escudier B

Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. [Lancet 2007 Dec 22b;370\(9605\):2103-11](#).

479 - Escudier B

Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. [J Clin Oncol. 2009;27\(25\):4068-75](#).

480 - Escudier B

Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. [J Clin Oncol 2009 Mar 10b;27\(8\):1280-9](#).

481 - Esrig et al

Esrig et al, Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. [J Urol 1992, 147\(6\):1491-4.](#)

482 - [Gaspar J](#)

Gaspar J. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. [J Neurooncol. 2010 Jan;96\(1\):17-32. Epub 2009 Dec 4.](#)

483 - [Gerszten PC](#)

Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. [J Neurosurg Spine 2005 Oct;3\(4\):288-95.](#)

484 - [Go AS](#)

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. [N Eng J Med 2004;351:1296-1305.](#)

485 - [Gogus C](#)

Gogus C, Baltaci S, Bedük Y, et al. Isolated local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy: experience with 10 cases. [Urology 2003, 61\(5\):926-9.](#)

486 - [Gore ME](#)

Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. [The Lancet Oncology. 2009;10\(8\):757-63.](#)

487 - [Feldman DR](#)

Feldman DR, Kondagunta GV, Schwartz L, Patil S, Ishill N, DeLuca J, et al. Phase II trial of pegylated interferon-(alpha)2b in patients with advanced renal cell carcinoma. [Clinical Genitourinary Cancer. 2008;6\(1\):25-30.](#)

488 - [Caspar LE](#)

Caspar LE, Scott C, Murray K et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1001-6.](#)

489 - [Hapani S](#)

Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. [Lancet Oncol 2009 Jun;10\(6\):559-68.](#)

490 - [Herrmann E](#)

Herrmann E, Bierer S, Gerss J, Kopke T, Hertle L, Wulfing C. Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients. [Oncology. 2008;74\(3-4\):216-22.](#)

491 - [Heuer R](#)

Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, Kirkali Z, Marberger M, Richie JP, de la Rosette JJMCH. A critical analysis of the actual role of minimal invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. [Eur Urol 2010;57:223-232.](#)

492 - [Hoffmann RT](#)

Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, Weber C, Helmberger TK, Reiser MF. Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. [J Vasc Interv Radiol 2008 Mar;19\(3\):419-25.](#)

493 - [Hoyle M](#)

Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. [Value in Health. 2010;13\(1\):61-8.](#)

494 - [Hoyle M](#)

Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. [Value in Health. 2010;13\(1\):55-60.](#)

495 - [Hudes G](#)

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. [N Engl J Med 2007 May 31;356\(22\):2271-81.](#)

496 - [Ibrahim A](#)

Ibrahim A, Crockard A, Antonietti P, Boriani S, Bungler C, Gasbarrini A, et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. [J Neurosurg Spine 2008 Mar;8\(3\):271-8.](#)

497 - [Inspectie voor de gezondheidszorg](#)

Inspectie voor de gezondheidszorg. Rapport zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren. 2009.

498 - [Itano NB](#)

Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. [J Urol 2000. 164:322-5.](#)

499 - [Je Y](#)

Je Y, Schutz FAB, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. [Lancet Oncol. 2009;10\(10\):967-74.](#)

500 - [Jensen RL](#)

Jensen RL, Shrieve AF, Samlowski W, Shrieve DC. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery. [Clin Neurosurg 2008;55:150-9:150-9.](#)

501 - [Jonasch E](#)

Jonasch E. Presurgical therapy in metastatic renal cell carcinoma. [Expert rev anticancer ther. 2007 Jan;7\(1\):73-8.](#)

502 - [Jonasch E](#)

Jonasch E, Wood CG, Matin SF et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. [J Clin Oncol. 2009 Sep 1;27\(25\):4076-81.](#) Epub 2009 Jul 27.

503 - [Karakiewicz PI](#)

Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. [European urology 55 \(2009\):287-295.](#)

504 - [Kijima T](#)

Kijima T, Fujii Y, Suyama T, Okubo Y, Yamamoto S, Masuda H, Yonese J, Fukui I. Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronate. [BJU Int. 2009 Mar;103\(5\):620-4.](#) Epub 2008 Oct 16.

505 - [Kinouchi T](#)

Kinouchi T, Sakamoto J, Tsukamoto T, Akaza H, Kubota Y, Ozono S, et al. Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis. [J Cancer Res Clin Oncol 2006 Aug;132\(8\):499-504.](#)

506 - [Kontovinis LF](#)

Kontovinis LF, Papazisis KT, Touplikioti P, Andreadis C, Mouratidou D, Kortsaris AH. Sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: Clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. [BMC Cancer. 2009;9.](#)

507 - [Kunkle DA](#)

Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : meta-analysis. [Cancer 2008 Nov 15;113\(10\):2671-80.](#)

508 - [Lara PN](#)

Lara PN, Jr., Tangen CM, Conlon SJ, Flanigan RC, Crawford ED. Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma: long-term results from Southwest Oncology Group Trial S8949. [J Urol 2009](#)

[Feb;181\(2\):512-6.](#)

509 - [Lebret T](#)

Lebret T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. [J Urol 2007 Oct;178\(4 Pt 1\):1184-8.](#)

510 - [Lee J](#)

Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. [Cancer 2005 Nov 1;104\(9\):1894-900.](#)

511 - [Linskey ME](#)

Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. [J Neurooncol. 2010 Jan;96\(1\):45-68.](#)

512 - [Lipton A](#)

Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. [Cancer 2003 Sep 1;98\(5\):962-9.](#)

513 - [Manikandan R](#)

Manikandan R, Srinivasan V, Rane A. Which is the real gold standard for small-volume renal tumors? Radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery. [J Endourol 2004 Feb;18\(1\):39-44.](#)

514 - [Margulis V](#)

Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. [J. Urol. 2009 May; 181\(5\):2044-51.](#) Epub 2009 Mar 14.

515 - [Margulis V](#)

Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Shen Y, Lozano M, et al. Randomized trial of adjuvant thalidomide versus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. [Urology 2009 Feb;73\(2\):337-41.](#)

516 - [Margulis V](#)

Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E, Wood CG. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. [J Urol. 2008 Jul;180\(1\):94-8.](#) Epub 2008 May 15.

517 - [Massard C](#)

Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. [Ann Oncol. 2010 Jan 29.](#)

518 - [Master VA](#)

Master VA, Gottschalk AR, Kane C, Carroll PR, Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. [J Urol 2005. 174\(2\):473-7](#)

519 - [Maturen KE](#)

Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, Jr., Wood DP, Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. [AJR Am J Roentgenol 2007 Feb;188\(2\):563-70.](#)

520 - [Medical Research Council Renal Cancer Collaborators](#)

Medical Research Council Renal Cancer Collaborators [No authors listed]. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. [Lancet. 1999 Jan 2;353\(9146\):14-7.](#) Comment in: Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):6-7.

521 - [Mills EJ](#)

Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. [BMC Cancer 2009 Jan 27;9:34.:34.](#)

522 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in

advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. [Lancet 2008 Aug 9;372\(9637\):449-56.](#)

523 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. [J Clin Oncol 2009 Aug 1;27\(22\):3584-90.](#)

524 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. [N Engl J Med 2007 Jan 11;356\(2\):115-24.](#)

525 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. [J Clin Oncol. 2000;18\(16\):2972-80.](#)

526 - [Motzer RJ](#)

Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.[see comment]. [JAMA. 2006;295\(21\):2516-24.](#)

527 - [Muacevic A](#)

Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. [Minim Invasive Neurosurg 2004 Aug;47\(4\):203-8.](#)

528 - [Murdoch D](#)

Murdoch D, Sager J. Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. [Curr Opin Oncol 2008 Jan;20\(1\):104-11.](#)

529 - [Murthy SC](#)

Murthy SC, Kim K, Rice TW et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? [Ann Thorac Surg. 2005 Mar;79\(3\):996-1003.](#)

530 - [Nederlandse federatie van kankerpatiënten organisaties](#)

Nederlandse federatie van kankerpatiënten organisaties. Kwaliteitscriteria voor de oncologische zorg. September 2009.

531 - [Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie](#)

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie, Vereniging van Integrale Kankercentra. Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg. Okt.2009.

532 - [Negrier S](#)

Negrier S, Perol D, Ravaud A, Bay JO, Oudard S, Chabaud S, et al. Randomized study of intravenous versus subcutaneous interleukin-2, and IFNalpha in patients with good prognosis metastatic renal cancer. [Clin Cancer Res 2008 Sep 15;14\(18\):5907-12.](#)

533 - [Negrier S](#)

Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. [Cancer 2007 Dec 1;110\(11\):2468-77.](#)

534 - [Neuzillet Y](#)

Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. [J Urol 2004 May;171\(5\):1802-5.](#)

535 - [Noel G](#)

Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc SJ, et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. [Urol Oncol 2004 Jan;22\(1\):25-31.](#)

536 - Patel PM

Patel PM, Sim S, O'Donnell DO, Protheroe A, Beirne D, Stanley A, et al. An evaluation of a preparation of Mycobacterium vaccae (SRL172) as an immunotherapeutic agent in renal cancer. [Eur J Cancer 2008 Jan;44\(2\):216-23.](#)

537 - Peterson AC

Peterson AC, Harlin H, Karrison T, Vogelzang NJ, Knost JA, Kugler JW, et al. A randomized phase II trial of interleukin-2 in combination with four different doses of bryostatatin-1 in patients with renal cell carcinoma. [Invest New Drugs 2006 Mar;24\(2\):141-9.](#)

538 - Piltz S

Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. [Ann Thorac Surg. 2002 Apr;73\(4\):1082-7.](#)

539 - Poppel van H

Poppel van H, Da PL, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. [Eur Urol 2007 Jun;51\(6\):1606-15.](#)

540 - Powell JW

Powell JW, Chung CT, Shah HR, Canute GW, Hodge CJ, Bassano DA, et al. Gamma Knife surgery in the management of radioresistant brain metastases in high-risk patients with melanoma, renal cell carcinoma, and sarcoma. [J Neurosurg 2008 Dec;109 Suppl:122-8.:122-8.](#)

541 - Procopio G

Procopio G, Verzoni E, Gevorgyan A, Mancin M, Pusceddu S, Catena L, et al. Safety and activity of sorafenib in different histotypes of advanced renal cell carcinoma. [Oncology. 2007;73\(3-4\):204-9.](#)

542 - Purmonen T

Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJ, Kataja V, Vuorinen RL, Kellokumpu-Lehtinen PL. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. [Clinical Therapeutics. 2008;30\(2\):382-92.](#)

543 - Ravaud A

Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP, von der MH, Zanti N, Harper P, et al. Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial. [J Clin Oncol 2008 May 10;26\(14\):2285-91.](#)

544 - Reichel LM

Reichel LM, Pohar S, Heiner J, Buzaiyanu EM, Damron TA. Radiotherapy to bone has utility in multifocal metastatic renal carcinoma. [Clin Orthop Relat Res 2007 Jun;459:133-8.:133-8.](#)

545 - Remak E

Remak E, Charbonneau C, Negrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. [Journal of Clinical Oncology. 2008;26\(24\):3995-4000.](#)

546 - Riechelmann RP

Riechelmann RP, Chin S, Wang L, Tannock IF, Berthold DR, Moore MJ, et al. Sorafenib for metastatic renal cancer: the Princess Margaret experience. [Am J Clin Oncol. 2008;31\(2\):182-7.](#)

547 - Rini BI

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. [J Clin Oncol 2008 Nov;26\(33\):5422-8.](#)

548 - Sandhu SS

Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. [BJU Int 2005;95\(4\):522-5.](#)

549 - Schmidbauer J

Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. [Eur Urol 2008 May;53\(5\):1003-11.](#)

550 - Schmidinger M

Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. [J. Clin. Oncol. 2008;26\(32\):5204-12.](#)

551 - Schrodter S

Schrodter S, Hakenberg OW, Manseck A, Leike S, Wirth MP. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. [J Urol. 2002 Apr;167\(4\):1630-3.](#)

552 - Scorsetti M

Scorsetti M, Facoetti A, Navarria P, Bignardi M, De SM, Ninone SA, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. [Anticancer Res 2009 Oct;29\(10\):4259-63.](#)

553 - Shah RB

Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, Wood DP, Jr., Kunju LP. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. [Hum Pathol 2005 Dec;36\(12\):1309-15.](#)

554 - Shannon BA

Shannon BA, Cohen RJ, de BH, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. [J Urol 2008 Oct;180\(4\):1257-61.](#)

555 - Shuto T

Shuto T, Inomori S, Fujino H, Nagano H. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. [J Neurosurg 2006 Oct;105\(4\):555-60.](#)

556 - Somani BK

Somani BK, Nabi G, Thorpe P, N'Dow J, Swami S, McClinton S. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. [Eur Urol 2007 May;51\(5\):1289-95.](#)

557 - Sperduto PW

Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 24.](#) [Epub ahead of print]

558 - Srigley JR

Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. [Mod Pathol 2009;22:S2-S23.](#)

559 - Stephenson AJ

Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy, [J Urol 2004. 172\(1\):58-62.](#)

560 - Sternberg CN

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. [J Clin Oncol 2010 Jan 25.](#)

561 - Svedman C

Svedman C, Karlsson K, Rutkowska E, Sandström P, Blomgren H, Lax I, Wersäll P. Stereotactic body radiotherapy of primary and metastatic renal lesions for patients with only one functioning kidney. [Acta Oncol. 2008;47\(8\):1578-83.](#)

562 - Svedman C

Svedman C, Sandström P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kälkner KM, Nilsson S, Wersäll P. A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. [Acta Oncol. 2006;45\(7\):870-5.](#)

563 - Tanguay S

Tanguay S, Pisters LL, Lawrence DD, Dinny CP. Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. [J Urol 1996; 155\(1\):26-9.](#)

564 - Telli ML

Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. [Ann Oncol.2008;19\(9\):1613-8.](#)

565 - Thomas AA

Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, Novick AC, Gill IS, Klein EA, Zhou M, Campbell SC. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. [J Urol. 2009 Sep;182\(3\):881-6.](#) Epub 2009 Jul 17.

566 - Thompson Coon JS

Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, Rogers G, Green C, Moxham T, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. [Br J Cancer 2009 Jul 21;101\(2\):238-43.](#)

567 - Touijer K

Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, Montorsi F, Patard JJ, Rogers CG, Uzzo RG, van Poppel H. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results and complications. [Eur Urol 2010;57:214-222.](#)

568 - Toyota N

Toyota N, Naito A, Kakizawa H, Hieda M, Hirai N, Tachikake T, et al. Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone metastases: initial experience. [Cardiovasc Intervent Radiol 2005 Sep;28\(5\):578-83.](#)

569 - van der Veldt AA

van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, Boven E. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. [Clin Cancer Res. 2008 Apr 15;14\(8\):2431-6.](#)

570 - Volpe A

Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. [J Urol 2008 Dec;180\(6\):2333-7.](#)

571 - Wagner B

Wagner B, Patard JJ, Me'jean A, et al. Prognostic Value of Renal Vein and Inferior Vena Cava Involvement in Renal Cell Carcinoma. [European urology 55 \(2009\):452-460.](#)

572 - Weight CJ

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

573 - Wersäll PJ

Wersäll PJ, Blomgren H, Lax I et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. [Radiother Oncol. 2005 Oct;77\(1\):88-95.](#) Epub 2005 Jun 20.

574 - Wolter P

Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. [Br J Cancer. 2008;99\(3\):448-54.](#)

575 - Wong M

Wong M, Goldstein D, Woo H, Testa G, Gurney H. Alpha-interferon 2a and 13-cis-retinoic acid for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. [Intern Med J. 2002;32\(4\):158-62.](#)

576 - Wood C

Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. [Lancet 2008 Jul 12;372\(9633\):145-54.](#)

577 - Zhang H

Zhang H, Dong B, Lu JJ, Yao X, Zhang S, Dai B, et al. Efficacy of sorafenib on metastatic renal cell carcinoma in Asian patients: results from a multicenter study. [BMC Cancer. 2009;9:249.](#)

578 - Zhu X

Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. [Acta Oncol 2009;48\(1\):9-17.](#)

579 - Zimmermann K

Zimmermann K, Schmittel A, Steiner U, Asemissen AM, Knoedler M, Thiel E, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. [Oncology. 2009;76\(5\):350-4.](#)

580 - Ljungberg B

Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC; Renal cell carcinoma guideline. European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. [Eur Urol. 2007 Jun;51\(6\):1502-10.](#)

581 - Zini L

Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, Saad F, Patard JJ, Montorsi F, Karakiewicz PI. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. [Cancer. 2009 Apr 1;115\(7\):1465-71.](#)

582 - Messing EM

Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, Pontes JE, Hahn R, 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 Apr 1;21\(7\):1214-22.](#)

583 - Peters NA

Peters NA, Richel DJ, Verhoeff JJ, Stalpers LJ. Bowel perforation after radiotherapy in a patient receiving sorafenib. [J Clin Oncol. 2008 May 10;26\(14\):2405-6.](#)

584 - Gore ME

Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, James N, Oliver RT, Mardiak J, Hussain T, Sylvester R, Parmar MK, Royston P, Mulders PF. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. [Lancet. 2010 Feb 20;375\(9715\):641-8.](#)

585 - Amato RJ

Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. [Cancer. 2009;115\(11\):2438-46.](#)

586 - Coppin C

Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. [Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;\(2\):CD006017.](#)

587 - Kalkanis SN

Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. [J Neurooncol. 2010 Jan;96\(1\):33-43.](#)

588 - Schellinger PD

Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastasis. [J Neurooncol 1999;44:275-81.](#)

589 - Wunderlich H

Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. [J Urol 2005 Jul;174\(1\):44-6.](#)

590 - Kümmerlin I

Kümmerlin I, Smedts F, ten Kate F, Horn T, Algaba F, Trias I, Wijkstra H, de la Rosette J, Laguna M. Cytological Punctures in the Diagnosis of Renal Tumours: A Study on Accuracy and Reproducibility. [Eur Urol 2009;55:187-98.](#)

591 - Kümmerlin I

Kümmerlin I, ten Kate F, Smedts , Horn T, Algaba F, Trias I, de la Rosette J, Laguna M. Core Biopsies of Renal Tumors: A Study on Diagnostic Accuracy, Interobserver and intraobserver Variability. [Eur Urol 2008;53:1219-27.](#)

592 - Truong LD

Truong LD, Todd TD, Dhurandhar B, Ramzy I. Fine-needle aspiration of renal masses in adults: analysis of results and diagnostic problems in 108 cases. [Diagn Cytopathol 1999;20:339.](#)

593 - Lechevallier E

Lechevallier E, Andre M, Barriol D, Daniel L, Eghazarian C, De Fromont M et al. Fine needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. [Radiology 2000;216:506.](#)

594 - Rybicki FJ

Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, Fielding JR, vanSonnenberg E and Silverman SG. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. [AJR Am J Roentgenol 2003;180:1281.](#)

595 - National Institute of Health and Clinical Excellence

National Institute of Health and Clinical Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 169.

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep en onafhankelijkheid werkgroepleden

Voor het ontwikkelen van de revisie van de richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld. Professionals werkzaam bij de diagnostiek en behandeling van het niercelcarcinoom zijn afgevaardigd namens de wetenschappelijke- en beroepsverenigingen (zie [bijlage 2](#)).

Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen en vertegenwoordiging van de verschillende disciplines. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Alle werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven.

Mw. Yolba Smit, arts-epidemioloog, en medewerkers van ME-TA hebben het literatuuronderzoek en beoordeling uitgevoerd. Twee medewerkers van de VIKC waren verantwoordelijk voor de procesbegeleiding en secretariële ondersteuning.

2. Werkgroepleden

Werkgroepleden revisie Richtlijn Niercelcarcinoom 2010

Mw. prof. dr. S. Osanto, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, Voorzitter

Dr. A. Bex, Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mw. H. Hamelers-Paulus, Vereniging van Integrale Kankercentra

Mw. dr. C. van Herpen, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Mw. dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Dhr. drs. P.C.M. Koper, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Dr. W.H.J. Kruit, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Drs. B.W. Lagerveld, Nederlandse Vereniging voor Urologie

Prof. dr. P.F.A. Mulders, Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mw. dr. P.M.M.B. Soetekouw, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Mw. J. van Steijn-van Tol, Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

Mw. drs. D. Stemkens, Vereniging van Integrale Kankercentra

Mw. C. Tillier, Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

Dr. A. Visser, Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Werkgroepleden Richtlijn Niercelcarcinoom 2006

Prof. 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.H. 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-van de Kaa, Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Dr. I. J. de Jong, Nederlandse Vereniging voor Urologie

F.H.G.M. Kersten, Vereniging Waterloop, voor mensen met blaas- of nierkanker

Dr. E.L. Koldewijn, Nederlandse Vereniging van Urologie

Mw. dr. P. Krijnen, Nederlandse Vereniging voor Epidemiologie

Dr. E.N.J.Th. van Lin, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie

Mw. E. de Louwere, Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Mw. J. Nogosse, Nederlandse 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. drs. K.A. Simons, Nederlandse Vereniging voor ziekenhuisapothekers

Drs. G. Stapper, Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Mw. M.G.J. Verijdt, Vereniging voor Oncologieverpleegkundigen

3. Betrokken/autoriserende verenigingen

- Initiatief: Landelijke werkgroep Urologische Tumoren
- Organisatie: Vereniging van Integrale Kankercentra
- In samenwerking met: ME-TA
- Financiering door ZonMw
- Verenigingen die benaderd zijn voor de knelpunteninventarisatie en/of commentaarronde:
 - o Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
 - o Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
 - o Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
 - o Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
 - o Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
 - o Nederlandse Federatie van Kankerpatientenorganisaties (NFK)
 - o Vereniging Waterloop
- Verenigingen die benaderd zijn voor de knelpunteninventarisatie, commentaar- en autorisatieronde:
 - o Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
 - o Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
 - o Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
 - o Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
 - o Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
 - o Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)
 - o Beroepsvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

4. Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en aanbevelingen. Het beschrijven van de overige overwegingen en het formuleren van de aanbevelingen is uitgevoerd volgens een vast format (zie [bijlage 6](#)). De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Zoekstrategie

Er werd gezocht in de databases Medline en Cochrane database of systematic reviews naar artikelen in het Engels of Nederlands. Voor de uitgangsvraag over vast aanspreekpunt werd tevens gezocht in CINAHL. Voor iedere vraag werd een aparte zoekstrategie gebruikt (zie [bijlage 8](#)). Gezocht werd naar publicaties in de talen Engels of Nederlands. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen.

Selectie

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'beste evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht: 1) Meta-analyses en systematische reviews; 2) Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's); 3) Gecontroleerde studies (CT's). Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patient controle-onderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

Critical appraisal

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs (zie [bijlage 5](#)). Voor de evidence tabellen (zie [bijlage 8](#)). 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.

Oorspronkelijke richtlijn versus revisie

Aangezien deze richtlijn teksten bevat uit zowel de richtlijn van 2006 als uit de revisie van de richtlijn in 2010 staat bij elke paragraaf weergegeven wat voor soort tekst het betreft:

-Evidence based tekst tot 2010: hierbij is een systematisch literatuuronderzoek verricht voor een bepaalde uitgangsvraag. De tekst n.a.v. dit literatuuronderzoek is nieuw of verwerkt in de evidence based tekst uit 2006.

-Consensus based tekst tot 2010: hierbij is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Er wordt

naar studies gerefereerd die door de werkgroepleden zelf zijn aangedragen.

-Redactionele update tot 2010: hierbij is de tekst uit 2006 behouden en alleen redactioneel geactualiseerd. Er is geen nieuw systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd.

Voor specifieke informatie over de ontwikkeling van de richtlijn niercelcarcinoom uit 2006 verwijzen wij u naar het Programmabureau Richtlijnen van de VIKC.

5. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

Tabel 1: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3	1 onderzoek van niveau A2, B of C	Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

Tabel 2: Interventiestudies (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 en met 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)

Tabel 3: Diagnostische tests: Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd 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 test;
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 gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test 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 van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)

6. Format overige overwegingen en formulering aanbevelingen

Deze richtlijn wordt gefinancierd door ZonMw in verband met het project 'Het graderen van aanbevelingen in richtlijnen'. Voor dit project zijn de overige overwegingen en aanbevelingen bij de uitgangsvragen van de revisie volgens een vast format opgebouwd.

Overige overwegingen

Naast de evidence uit de literatuur (conclusie) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken in het kopje 'Overwegingen'. 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 de conclusies in combinatie met deze overwegingen.

Om het proces van het beschrijven van de overige overwegingen en het formuleren van de aanbevelingen gestructureerder en transparanter te laten verlopen, zijn bij deze richtlijn onderstaande formats gebruikt.

Tabel Checklist overige overwegingen

Items	A) Formuleer of het van belang is en hoe	B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6	C) Meenemen in opstellen aanbeveling?	D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?
1. Veiligheid	Ja/Nee Indien ja: hoe		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	<input type="checkbox"/> Versterkt <input type="checkbox"/> Neutraal <input type="checkbox"/> Verzwakt, blijft zelfde richting <input type="checkbox"/> Verzwakt, verandert v richting
2. Patiënten perspectief	Ja/Nee Indien ja: hoe		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	<input type="checkbox"/> Versterkt <input type="checkbox"/> Neutraal <input type="checkbox"/> Verzwakt, zelfde richting <input type="checkbox"/> Verzwakt, verandert v richting
3. Professioneel perspectief	Ja/Nee Indien ja: hoe		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	<input type="checkbox"/> Versterkt <input type="checkbox"/> Neutraal <input type="checkbox"/> Verzwakt, blijft zelfde richting <input type="checkbox"/> Verzwakt, verandert v richting
4. Kosten effectiviteit	Ja/Nee Indien ja: hoe		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	<input type="checkbox"/> Versterkt <input type="checkbox"/> Neutraal <input type="checkbox"/> Verzwakt, blijft zelfde richting <input type="checkbox"/> Verzwakt, verandert v richting
5. Organisatie	Ja/Nee Indien ja: hoe		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	<input type="checkbox"/> Versterkt <input type="checkbox"/> Neutraal <input type="checkbox"/> Verzwakt, blijft zelfde richting <input type="checkbox"/> Verzwakt, verandert v richting
6. Maatschappij	Ja/Nee Indien ja: hoe		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	<input type="checkbox"/> Versterkt <input type="checkbox"/> Neutraal <input type="checkbox"/> Verzwakt, blijft zelfde richting <input type="checkbox"/> Verzwakt, verandert v richting

Uitleg items checklist

De items kunnen beoordeeld worden m.b.v. ^a professionals in de richtlijnwerkgroep, ^b literatuuronderzoek, ^c patiëntenenquêtes/interviews

1. Veiligheidsissues. Dit betreft o.a. aspecten die in de evidence tabel niet aan de orde komen, zoals
 - Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn (a, b)
 - Gebruik bij co-morbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie (a,b)
2. Patiëntenperspectief. Aspecten die in het kader hiervan bekeken kunnen worden:
 - Behoeftte en verwachtingen / voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven (a, b, c)
3. Professioneel perspectief. Aspecten die in het kader hiervan bekeken kunnen worden:
 - Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdsbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie (a, b)
 - Klinische autonomie / bereidheid toepassen (nieuwe kennis en vaardigheden) / houding, normen en waarden van de professional (a)

4. Kosten effectiviteit:
 - Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte (a, b)
5. Organisatorische factoren
 - De beschikbaarheid faciliteiten & medicijnen / de wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie (a)
6. Factoren die een rol spelen op het niveau van de maatschappij. Aspecten die in het kader hiervan bekeken kunnen worden:
 - Hoe groot is het probleem (in aantallen), hoe verhouden de kosten zich t.o.v. kosten van andere ingrepen/behandelingen in het kader van andere ziekten (a, b)
 - Vergoeding door verzekeraars / ethische overwegingen / juridische overwegingen / politieke en strategische consequenties / industriële belangen (a)

Tabel Checklist graderen van aanbevelingen

Niveau van bewijs Conclusie	Overige overwegingen	Soort Aanbeveling	Formulering
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Versterkt conclusie of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient...
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Verzwakt conclusie	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd...
3 of 4 Lage mate van bewijs	Versterkt conclusie of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd...
3 of 4 Lage mate van bewijs	Verzwakt conclusie	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat...

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn, met verschillend niveau van bewijs. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd, is het niveau van bewijs van de conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling meegenomen in de checklist 'Graderen van Aanbevelingen'.

7. Uitgangsvragen

1. Welke behandeling voor patiënten met kleine (<4 cm) niertumoren geeft de grootste kans op een hoge disease free en/of overall survival? (Opgenomen in hoofdstuk Behandeling, paragraaf Nefronsparende behandeling)
2. Welke adjuvante behandeling voor patiënten met operabel hoog risico (niet gemetastaseerd) primair niercelcarcinoom geeft de grootste kans op een hoge disease free en/of relapse free en/of overall survival? (Opgenomen in hoofdstuk (Adjuvante) behandeling na initiële behandeling, paragraaf Systemische therapie).
3. Welke eisen dienen aan het biotyperen c.q de biopten en de kleuringen te worden gesteld, zodat de diagnose met zekerheid geteld kan worden, en de medisch oncoloog de juiste systemische behandeling kan starten bij patiënten met gemetastaseerd of vergevorderd maar nog lokaal niercelcarcinoom of gemetastaseerde niercelkanker in het kader van hereditaire syndromen? (Hoofdstuk diagnostiek, paragraaf Biopsie)
4. Welke systemische behandeling voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom geeft de grootste kans op een hoge disease free en/of relapse free en/of overall survival? (Hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, paragraaf Systemische therapie)
5. Welke behandeling voor patiënten met hersen- of wervelmetastasen van niercelkanker geeft de grootste kans op een goede pijnreductie en/of een hoge progression free en/of overall survival bij patiënten met niercelkanker met hersen- of wervelmetastasen? (Opgenomen in hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, paragraaf Metastasectomie en Radiotherapie en paragraaf Palliatieve Radiotherapie bij hersenmetastasen).
6. Heeft het benoemen van een vast aanspreekpunt voor de patiënt en/of bij het aanwijzen van de hoofdbehandelaar in de verschillende fasen van de behandeling effect op de patiënttevredenheid van patiënten met niercelkanker? (Opgenomen in Hoofdstuk Psychosociale zorg en Voorlichting).

8. Literatuursearches

Generieke search (uitgevoerd voor de uitgangsvragen 1, 2 en 4).

Methode

On October 22, 2009, Medline was searched using filters for: RENAL CELL CARCINOMA AND (SENSITIVE FILTER RCTs OR SENSITIVE/SPECIFIC FILTER RCTs OR SYSTEMIC REVIEW AND META-ANALYSES FILTER).

Search string

1. RENAL CELL CARCINOMA FILTER:

("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR (renal AND neoplas*) OR (renal AND cancer*) OR (renal AND tumo*) OR (renal AND *carcin*) OR (renal AND metasta*) OR (renal AND malign*) OR (kidney* AND neoplas*) OR (kidney* AND cancer*) OR (kidney* AND tumo*) OR (kidney* AND *carcin*) OR (kidney* AND metasta*) OR (kidney* AND malign*) OR (*nephroid* AND *carcin*) OR (collecting AND duct AND *carcin*) OR grawitz OR hypernephroma*)

2. SENSITIVE FILTER RCTs:

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT (animals[mh] AND humans[mh]))

3. SENSITIVE/SPECIFIC FILTER RCTs:

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT (animals[mh] AND humans [mh]))

4. SYSTEMIC REVIEW AND META-ANALYSES FILTER:

("meta-analysis"[pt] OR "meta-anal*" [tw] OR "metaanal*" [tw] OR ("quantitativ* review*" [tw] OR "quantitative* overview*" [tw]) OR ("systematic* review*" [tw] OR "systematic* overview*" [tw]) OR ("methodologic* review*" [tw] OR "methodologic* overview*" [tw]) OR ("review"[pt] AND "medline"[tw]))

5. Limits: Publication Date from 2004, Humans, Clinical Trial, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Duplicate Publication, Evaluation Studies, Multicenter Study, Validation Studies, English, Dutch

#1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND #5:

((("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR (renal AND neoplas*) OR (renal AND cancer*) OR (renal AND tumo*) OR (renal AND *carcin*) OR (renal AND metasta*) OR (renal AND malign*) OR (kidney* AND neoplas*) OR (kidney* AND cancer*) OR (kidney* AND tumo*) OR (kidney* AND *carcin*) OR (kidney* AND metasta*) OR (kidney* AND malign*) OR (*nephroid* AND *carcin*) OR (collecting AND duct AND *carcin*) OR grawitz OR hypernephroma*) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT (animals[mh] AND humans[mh])))) OR (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT (animals[mh] AND humans [mh])) OR ("meta-analysis"[pt] OR "meta-anal*" [tw] OR "metaanal*" [tw] OR ("quantitativ* review*" [tw] OR "quantitative* overview*" [tw]) OR ("systematic* review*" [tw] OR "systematic* overview*" [tw]) OR ("methodologic* review*" [tw] OR "methodologic* overview*" [tw]) OR ("review"[pt] AND "medline"[tw]))))

Uitgangsvraag 1:

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

Search naar SR en RCTs vanaf 2000.

Methode

The generic search was repeated from 2000 up to 2003 and checked for studies within the scope of question 1. Studies were included according to the PICO criteria provided.

Iterative approach: if a systematic review or (non-randomised) controlled studies were found these would

be included first.

Search string

Zie generieke search

Uitgangsvraag 2:

Welke adjuvante behandeling voor patiënten met operabel hoog risico (niet gemetastaseerd) primair niercelcarcinoom geeft de grootste kans op een hoge disease free en/of relapse free en/of overall survival?"

Search naar SR en RCTs vanaf 2004.

Methode

On October 22, 2009, Medline was searched using filters for:

RENAL CELL CARCINOMA AND (SENSITIVE FILTER rcts OR SENSITIVE\SPECIFIC FILTER rcts OR SYSTEMIC REVIEW AND META-ANALYSES FILTER).

Search string

Zie generieke search

Uitgangsvraag 3:

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

Search naar SR en RCTs vanaf 2004, en prospectieve observationele studies.

Methode

The generic search did not provide any results for this question.

Two additional searches were conducted to look for observational studies, limited to Medline literature published in English or Dutch from 2004 onwards. Inclusion criteria were:

- prospectieve studies
- minstens 20 patiënten
- er wordt een referentietest gebruikt die iedereen krijgt
- analyse vindt op patiënteniveau plaats

Iterative approach: if a systematic review or (non-randomised) controlled studies were found these would be included first

Search string

First additional search in OVID

1. Carcinoma, Renal Cell/ (16580)
2. (renal and neoplas\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (50503)
3. (renal and cancer\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (18215)
4. (renal and tumo\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (36380)
5. (renal and metasta\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (14498)
6. (renal and malign\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (13283)
7. (kidney and cancer\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (20138)
8. (kidney and neoplas\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (70392)
9. (kidney and tumo\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (49276)
10. (kidney and metasta\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (15989)

11. (kidney and malign\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (13855)
12. (\$nephroid\$ and \$carcin\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (2)
13. (collecting and duct and \$carcin\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (353)
14. (kidney and \$carcin\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (36298)
15. (renal and \$carcin\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (32913)
16. grawitz.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (128)
17. hypernephroma\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (1121)
18. or/1-17 (110873)
19. *biopsy/ or *biopsy, needle/ or exp biopsy, fine-needle/ (27600)
20. *pathology/ or exp pathology, clinical/ or exp pathology, surgical/ (30598)
21. *cytodiagnosis/ or exp immunohistochemistry/ (438156)
22. *histology/ or *histocytochemistry/ (9231)
23. exp Neoplasm Staging/ (89579)
24. TNM.mp. (6968)
25. *neoplasm invasiveness/ or exp neoplasm metastasis/ (132564)
26. or/19-25 (688460)
27. 18 and 26 (16399)
28. limit 27 to (humans and yr="2004 -Current" and (dutch or english)) (3633)
29. 29 limit 28 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or duplicate publication or evaluation studies or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial or "review" or validation studies) (1119)
30. from 29 keep 1-1119 (1119)

Second additional search in Medline

1. RENAL CELL CARCINOMA FILTER from the National Cancer Institute
<http://www.cancer.gov/search/searchcancertopics.aspx?listid=6784d169-d486-4a5d-817d-2e0533a62410>
 (renal cell carcinoma[majr] AND human[mh] AND english[la]) OR hypernephroma[ti] OR ((renal[ti] AND cell[ti]) AND (cancer*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR malignan*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR neoplasm*[ti])) OR ((renal[ti] OR kidney[ti]) AND (adenocarcinoma*[ti] OR sarcomatous[ti])) OR ((grawitz[ti] OR hypernephroid[ti]) AND (tumor*[ti] OR tumour*[ti])) OR (chromophobe[ti] AND (carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma[ti]))
2. Pubmed clinical query diagnosis (sensitive/broad)
 (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])
3. Alternative filter (Deville et al. BMC Med Res Methodol. 2002; 2(1): 9.)
 (((((((((((("sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity and specificity/standards"[All Fields]) OR "specificity"[All Fields]) OR "screening"[All Fields]) OR "false positive"[All Fields]) OR "false negative"[All Fields]) OR "accuracy"[All Fields]) OR (((("predictive value"[All Fields] OR "predictive value of tests"[All Fields]) OR "predictive value of tests/standards"[All Fields]) OR "predictive values"[All Fields]) OR "predictive values of tests"[All Fields])) OR (("reference value"[All Fields] OR "reference values"[All Fields] OR "reference values/standards"[All Fields])) OR (((((((((((("roc"[All Fields] OR "roc analyses"[All Fields]) OR "roc analysis"[All Fields]) OR "roc and"[All Fields]) OR "roc area"[All Fields]) OR "roc auc"[All Fields]) OR "roc characteristics"[All Fields]) OR "roc curve"[All Fields]) OR "roc curve method"[All Fields]) OR "roc curves"[All Fields]) OR "roc estimated"[All Fields]) OR "roc evaluation"[All Fields])) OR "likelihood ratio"[All Fields]))
4. Limits: Publication Date from 2004, Humans, English, Dutch
5. (1 AND (2 OR 3) AND 4) NOT GENERIC SEARCH

Uitgangsvraag 4:

Welke systemische behandeling voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom geeft de grootste kans op een hoge disease free en/of relapse free en/of overall survival?"

Search naar SR en RCTs vanaf 2004.

Methode

On October 22, 2009, Medline was searched using filters for: RENAL CELL CARCINOMA AND (SENSITIVE FILTER RCTs OR SENSITIVE/SPECIFIC FILTER RCTs OR SYSTEMIC REVIEW AND META-ANALYSES FILTER).

Search string

Zie generieke search

Uitgangsvraag 5:

"Welke behandeling voor patiënten met hersen- of wervelmetastasen van niercelkanker geeft de grootste kans op een goede pijnreductie en/of een hoge progression free en/of overall survival bij patiënten met niercelkanker met hersen- of wervelmetastasen?"

Search naar SR en RCTs vanaf 2004 (survival), en prospectieve observationele studies (pijn).

Methode

The generic search did not provide any results for this question.

An 1st additional search was conducted to look for observational studies with information on pain management of patients with bone metastases from renal cell carcinoma. This search consisted of (renal cell carcinoma) AND (pain) AND (bone metastases), limited to Medline literature published in English or Dutch from 2004 onwards.

Inclusion criteria:

- Prospective observational studies on pain management in patients with bone metastasis from renal cell cancer
- Studies should include at least 5 patients with bone metastases from renal cell cancer

Iterative approach: if a systematic review or (non-randomised) controlled studies were found these would be included first.

An 2nd additional search was conducted to look for observational studies with information on survival or disease-free survival of patients with brain metastasis from renal cell carcinoma, treated with radiotherapy. This search consisted of (renal cell carcinoma) AND (radiotherapy) AND (brain metastases), limited to Medline literature published in English or Dutch from 2004 onwards.

Inclusion criteria:

- Prospective or retrospective observational studies
 - Studies should include at least 10 patients with brain metastases from renal cell cancer, and if other types of cancer were included the results for renal cancer patients could be separated out
- Iterative approach: if a systematic review or (non-randomised) controlled studies were found these would be included first.

Search string

RENAL CELL CARCINOMA

("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR (renal AND neoplas*) OR (renal AND cancer*) OR (renal AND tumo*) OR (renal AND *carcin*) OR (renal AND metasta*) OR (renal AND malign*) OR (kidney* AND neoplas*) OR (kidney* AND cancer*) OR (kidney* AND tumo*) OR (kidney* AND *carcin*) OR (kidney* AND metasta*) OR (kidney* AND malign*) OR (*nephroid* AND *carcin*) OR (collecting AND duct AND *carcin*) OR grawitz OR hypernephroma*)

PAIN

("Pain/rehabilitation"[Mesh] OR "Pain/surgery"[Mesh] OR "Pain/therapy"[Mesh] OR pain)

BONE METASTASES

("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metasta*) AND (spin* OR vertebra* OR bone* OR osseous OR osteo* OR "Bone and Bones"[Mesh])

BRAIN METASTASES

brain

RADIOTHERAPY

WBRT OR stereotactic OR radiotherapy OR radiosurgery OR gamma knife OR cyberknife

Uitgangsvraag 6:

"Heeft het benoemen van een vast aanspreekpunt voor de patiënt en/of bij het aanwijzen van de hoofdbehandelaar in de verschillende fasen van de behandeling effect op de patiënttevredenheid van patiënten met niercelkanker?"

Search naar SR en RCTs, geen tijdslimiet.

Methode

In Medline, a patient-specific search was run first: (Renal cell cancer) AND ((RCT sensitive) OR (RCT sensitive/specific) OR (SR & MA)) AND (Patient specific search). Second, the following search strings were combined: (Renal cell cancer) AND ((RCT sensitive) OR (RCT sensitive/specific) OR (SR & MA)) AND (Contact person). The search was run on November 15th 2009.

In CINAHL, search string Contact person (CINAHL) was run on November 15th 2009.

Search string

RENAL CELL CANCER

1. Carcinoma, Renal Cell/
2. (renal and neoplas\$).mp.
3. (renal and cancer\$).mp.
4. (renal and tumo\$).mp.
5. (renal and metasta\$).mp.
6. (renal and malign\$).mp.
7. (kidney and cancer\$).mp.
8. (kidney and neoplas\$).mp.
9. (kidney and tumo\$).mp.
10. (kidney and metasta\$).mp.
11. (kidney and malign\$).mp.
12. (\$nephroid\$ and \$carcin\$).mp.
13. (collecting and duct and \$carcin\$).mp.
14. (kidney and \$carcin\$).mp.
15. (renal and \$carcin\$).mp.
16. grawitz.mp.
17. hypernephroma\$.mp.
18. or/1-17

RANDOMIZED TRIALS - SENSITIVE FILTER

1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab,ti.
4. placebo.ab,ti.
5. randomly.ab,ti.
6. trial.ab,ti.
7. groups.ab,ti.
8. drug therapy.sh.
9. Animals/
10. Humans/
11. 9 and 10
12. 9 not 11
13. or/1-8
14. 13 not 12

RANDOMIZED TRIALS - SENSITIVE / SPECIFIC FILTER

1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab,ti.
4. placebo.ab,ti.
5. randomly.ab,ti.

6. trial.ti.
7. Clinical Trials as Topic/
8. Animals/
9. Humans/
10. 8 and 9
11. 8 not 10
12. or/1-7
13. 12 not 11

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

1. meta-analysis.ti,pt.
2. quantitative\$ overview\$.tw.
3. meta-anal\$.tw.
4. metaanal\$.tw.
5. quantitativ\$ review\$.tw.
6. systematic\$ review\$.tw.
7. systematic\$ overview\$.tw.
8. methodologic\$ review\$.tw.
9. methodologic\$ overview\$.tw.
10. review.pt.
11. medline.tw.
12. 254 and 255
13. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 12

PATIENT SPECIFIC SEARCH - SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN)

1. exp Patients/
2. patient\$.tw.
3. inpatient\$.tw.
4. outpatient\$.tw.
5. client\$.tw.
6. survivor\$.tw.
7. user\$.tw.
8. consumer\$.tw.
9. exp persons/
10. person\$.tw.
11. people\$.tw.
12. individual\$.tw.
13. victim\$.tw.
14. amputee\$.tw.
15. personal\$.tw.
16. adult\$.tw.
17. caregiver\$.tw.
18. (care adj giver\$).tw.
19. carer\$.tw.
20. guardian\$.tw.
21. exp family/
22. family.tw.
23. families.tw.
24. relative\$.tw.
25. relation\$.tw.
26. spouse\$.tw.
27. partner\$.tw.
28. parent\$.tw.
29. stepparent\$.tw.
30. step-parent\$.tw.
31. husband\$.tw.
32. wife.tw.
33. wives.tw.
34. chld\$.tw.
35. offspring.tw.

36. daughter\$.tw.
37. father\$.tw.
38. stepfather\$.tw.
39. step-father\$.tw.
40. mother\$.tw.
41. brother\$.tw.
42. sister\$.tw.
43. sibling\$.tw.
44. "next of kin".tw.
45. woman\$.tw.
46. women\$.tw.
47. friend.tw.
48. friends.tw.
49. exp focus groups/
50. stepmother\$.tw.
51. step-mother\$.tw.
52. (focus adj group\$.tw.
53. exp Self-Help Groups/
54. "self-help group\$".tw.
55. "support group\$".tw.
56. exp Community Networks/
57. "community network\$".tw.
58. exp social support/
59. "social support".tw.
60. "social network\$".tw.
61. "terminally ill".tw.
62. sufferer.tw.
63. sufferers.tw.
64. or/1-63
65. view\$.tw.
66. experience\$.tw.
67. perspective\$.tw.
68. perception/
69. social perception/
70. perception\$.tw.
71. narrative\$.tw.
72. discourse\$.tw.
73. story.tw.
74. stories.tw.
75. satisfaction.tw.
76. perceived.tw.
77. concern\$.tw.
78. issue\$.tw.
79. exp attitude/
80. attitude\$.tw.
81. exp emotions/
82. emotion\$.tw.
83. anger\$.tw.
84. fear\$.tw.
85. disappoint\$.tw.
86. angry.tw.
87. afraid.tw.
88. sadness.tw.
89. distress\$.tw.
90. nervous\$.tw.
91. anxiety.tw.
92. anxieties.tw.
93. anxious\$.tw.
94. euphoria.tw.
95. euphoric.tw.

96. frustate\$.tw.
97. guilt\$.tw.
98. hate\$.tw.
99. hatred.tw.
100. hostility.tw.
101. jealous\$.tw.
102. loneliness.tw.
103. lonely.tw.
104. grief.tw.
105. grieving.tw.
106. bereavement\$.tw.
107. mourn\$.tw.
108. mood\$.tw.
109. feeling\$.tw.
110. happiness.tw.
111. happy.tw.
112. joy\$.tw.
113. laugh\$.tw.
114. love.tw.
115. loving.tw.
116. honest\$.tw.
117. despair\$.tw.
118. hope\$.tw.
119. hoping.tw.
120. exp empathy/
121. empathy.tw.
122. compassion\$.tw.
123. exp Negativism/
124. faith\$.tw.
125. ethics/
126. morale.tw.
127. exp morale/
128. "unmet need\$.tw.
129. exp human rights/
130. exp stress/
131. exp stress, psychological/
132. exp adaptation, psychological/
133. ((psycho\$ or social) adj adjust\$.tw.
134. cope.tw.
135. coping.tw.
136. exp psychology, social/
137. "social values".tw.
138. worry\$.tw.
139. worries.tw.
140. exp quality of life/
141. "quality of life".tw.
142. qol.tw.
143. "quality of recovery".tw.
144. dignity.tw.
145. dignify\$.tw.
146. "right to die".tw.
147. "patient advocacy".tw.
148. exp suicide/
149. suicid\$.tw.
150. exp euthanasia/
151. euthanasia.tw.
152. "right to live".tw.
153. "right to choose".tw.
154. (choice\$ or empower\$.tw.
155. "self esteem".tw.

- 156. exp decision making/
- 157. (decision adj making).tw.
- 158. exp communication/
- 159. "access to information".tw.
- 160. exp confidentiality/
- 161. confidentiality.tw.
- 162. privacy.tw.
- 163. (truth adj3 disclosure\$.tw.
- 164. ((psycho\$ or cultural) adj depriv\$.tw.
- 165. social isolation/
- 166. "social isolation".tw.
- 167. "access to services".tw.
- 168. exp information services/
- 169. exp counseling/
- 170. counsel\$.tw.
- 171. (pastoral adj (care or psychology)).tw.
- 172. spiritual\$.tw.
- 173. exp religion/
- 174. (beliefs or prayer\$ or customs).tw.
- 175. exp sexuality/
- 176. sexuality.tw.
- 177. exp culture/
- 178. ((psycho\$ or social) adj support).tw.
- 179. exp social support/
- 180. exp self-help groups/
- 181. "self-help group\$.tw.
- 182. "support group\$.tw.
- 183. exp community networks/
- 184. "community network\$.tw.
- 185. "social network\$.tw.
- 186. misperception\$.tw.
- 187. suffer\$.tw.
- 188. exp pain/
- 189. pain.tw.
- 190. comfort\$.tw.
- 191. comfortable.tw.
- 192. 190 not 191
- 193. or/65-189,192
- 194. 64 and 193
- 195. exp Patients/ed, px [Education, Psychology]
- 196. exp persons/ed, px
- 197. exp family/ed, px [Education, Psychology]
- 198. exp Interpersonal Relations/
- 199. exp Family Relations/
- 200. exp Professional-Patient Relations/
- 201. Consumer Satisfaction/
- 202. exp Consumer Participation/
- 203. exp Patient Education/
- 204. exp personal satisfaction/
- 205. "patient information".tw.
- 206. (patient adj (leaflet\$ or booklet\$ or pamphlet\$)).tw.
- 207. or/195-206
- 208. 194 or 207

CONTACT PERSON (MEDLINE)

- 1. exp Nurse-Patient Relations/
- 2. exp Nursing Staff, Hospital/
- 3. exp Nurse Clinicians/
- 4. exp Nurse's Role/
- 5. exp Nurse Practitioners/

6. exp Nurses/
7. (nurse or nursing).mp.
8. exp Physician's Role/
9. exp Carcinoma, Renal Cell/nu [Nursing]
10. exp Family Practice/ or exp Physicians, Family/
11. exp caregivers/ or *health personnel/ or nurses/ or *nursing staff/ or *personnel, hospital/ or *physicians/
12. contact person.mp.
13. Trust/
14. or/1-13

CONTACT PERSON (CINAHL)

1. (MH "Health Personnel+")
2. (MH "Nursing Role") or (MH "Physician's Role")
3. (MH "Professional-Patient Relations+")
4. "contact person"
5. (MH "Carcinoma, Renal Cell/NU")
6. (MH "Trust")
7. or/1-6
8. (MH "Carcinoma, Renal Cell")
9. 7 and 8

10. Tabellen overweging**Tabel 1 Overwegingen hoofdstuk Diagnostiek, Paragraaf Biopsie**

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Ja, complicatiefrequentie bij histologische naaldbiopsien is laag en varieert van 0 tot 6% Het geschatte risico op entmetastasen is kleiner dan 0,01%.	1	Ja	Versterkt
2. Patiënten-perspectief	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
3. Professioneel perspectief	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
4. Kosten effectiviteit	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
6. Maatschappij	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.

Tabel 2 Overwegingen hoofdstuk Behandeling - Paragraaf Nefronsparende behandeling

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Gegevens over veiligheid op de lange termijn ontbreken van cryo-ablatie en RFA. SEER-onderzoek wijst erop dat behoud van nierfunctie is gekoppeld aan langere overleving ⁵⁸³ Aantal peri- en post-operatieve	1	Ja	Versterkt de conclusie dat de open partiële nefrectomie de voorkeur heeft boven radicale nefrectomie. Versterkt de conclusie dat laparoscopische partiële nefrectomie alleen wordt aanbevolen als operateur

	complicaties is groter bij de laparoscopische dan bij de open partiële nefrectomie. Lange termijn FU nog onbekend.			hiervoor de ervaring en expertise heeft.
2. Patiënten perspectief	Voorkeur verschilt per patient	3	Nee	N.v.t.
3. Professioneel perspectief	Resultaat laparoscopische partiële nefrectomie, cryo-ablatie en RFA is afhankelijk van expertise en ervaring operateur.	2	Ja	Versterkt conclusie dat open partiële nefrectomie de voorkeur heeft boven laparoscopische partiële nefrectomie, cryo-ablatie en RFA. Versterkt conclusie dat ervaring aan centra gebonden is
4. Kosten effectiviteit	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Nefronsparende behandeling bij een functionele mononier dient uitgevoerd te worden in een centrum die beschikking heeft over nierfunctievervangende therapie	4	Ja	Versterkt conclusie dat ervaring aan centra gebonden is.
6. Maatschappij	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.

Tabel 3 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling - Paragraaf behandeling lokaal recidief

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Ja, resecties van recidieven hebben hoge morbiditeit	1	Ja	Verzwakt conclusie uitvoeren recidiefchirurgie
2. Patiënten-perspectief	Ja, patiënt vestigt hoop op volledige resectie van recidief	3	Ja	Neutraal
3. Professioneel perspectief	Ja, recidiefchirurgie vereist ervaring. Derhalve kan de ingreep niet overal worden uitgevoerd	2	Ja	Verzwakt conclusie uitvoeren recidiefchirurgie
4. Kosteneffectiviteit	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
6. Maatschappij	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.

Tabel 4 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf Metastasectomie en Radiotherapie - Chirurgische decompressie

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Ja, chirurgische decompressie minder veilig dan radiotherapie alleen.	1	Ja	Verzwakt conclusie chirurgische decompressie

2. Patiënten perspectief	Nee	5	Nee	N.v.t.
3. Professioneel perspectief	Ja, chirurgische decompressie kan niet door iedere chirurg uitgevoerd worden	3	Ja	Verzwakt conclusie chirurgische decompressie
4. Kosten effectiviteit	Ja, hoge kosten	4	Nee	Verzwakt conclusie chirurgische decompressie
5. Organisatie	Ja, chirurgische decompressie moet acuut	2	Ja	Verzwakt conclusie chirurgische decompressie
6. Maatschappij	Nee	6	Nee	N.v.t.

Tabel 5 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf Metastasectomie en Radiotherapie - Palliatieve radiotherapie

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Ja, snel palliatief effect van radiotherapie, beperkte toxiciteit	1	Ja	Versterkt conclusie palliatieve radiotherapie
2. Patiënten-perspectief	Ja, palliatieve bestraling kan kort en krachtig worden gegeven en verbetert de QOL. Stereotactische radiotherapie bij langere overleving zorgt voor minder recidieven en morbiditeit.	2	Ja	Versterkt conclusie palliatieve radiotherapie Versterkt conclusie stereotactische radiotherapie bij langere overleving
3. Professioneel perspectief	Nee	6	nee	N.v.t.
4. Kosten effectiviteit	Ja, palliatieve radiotherapie is kosteneffectiever dan chirurgische decompressie.	4	Ja	Versterkt conclusie palliatieve radiotherapie
5. Organisatie	Ja, stereotactische radiotherapie en stabiliserende chirurgie moeten worden uitgevoerd worden door een centrum met mogelijkheden en expertise.	3	Ja	Verzwakt conclusies stereotactische radiotherapie
6. Maatschappij	Nee	5	Nee	N.v.t.

Tabel 6 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf Metastasectomie en Radiotherapie - Metastasectomie

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>

1. Veiligheid	Ja, metastasectomie is relatief veilig maar complicaties mogelijk	1	Ja	Neutraal
2. Patiënten perspectief	Ja, echter afhankelijk van de patient	4	Nee	N.v.t.
3. Professioneel perspectief	Nee	4	Nee	N.v.t.
4. Kosten effectiviteit	Nee	5	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Ja, vraagt ervaring van de chirurg en geschikte infrastructuur	2	Ja	Verzwakt conclusie metastasectomie
6. Maatschappij	Nee	6	Nee	N.v.t.

Tabel 7 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf Metastasectomie en Radiotherapie - Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Ja, weinig toxiciteit, hoge effectiviteit van radiochirurgie/stereotactische radiotherapie	1	Ja	Versterkt conclusie radiochirurgie/stereotactische radiotherapie
2. Patiënten perspectief	Ja, voldoet aan behoefte en verwachting van de patiënt	2	Ja	Versterkt conclusie radiochirurgie/stereotactische radiotherapie
3. Professioneel perspectief	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
4. Kosten effectiviteit	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Ja, faciliteiten en ervaring nodig	3	Ja	Verzwakt conclusie radiochirurgie/stereotactische radiotherapie
6. Maatschappij	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.

Tabel 8 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf Palliatieve Radiotherapie bij hersenmetastasen - Schedel-hersenbestraling/Whole Brain Radiotherapy

<i>Items</i>	<i>A) Formuleer of het van belang is en hoe</i>	<i>B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	<i>C) Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	<i>D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Ja, veilig maar wel bijwerkingen (o.a. alopecia)	2	Ja	Versterkt
2. Patiënten Perspectief	Ja, palliatie neurologische klachten	1	Ja	Versterkt
3. Professioneel Perspectief	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.

4. Kosten Effectiviteit	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Ja, radiotherapeutisch centrum nodig	3	Ja	Verzwakt
6. Maatschappij	Nee	N.v.t.	Nee	N.v.t.

Tabel 9 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf Palliatieve Radiotherapie bij hersenmetastasen - Radiochirurgie/stereotactische radiotherapie

Items	A) Formuleer of het van belang is en hoe	B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6	C) Meenemen in opstellen aanbeveling?	D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?
1. Veiligheid	Ja, weinig toxiciteit maar wel alopecia bij WBRT	2	Ja	Neutraal
2. Patiënten Perspectief	Ja, hogere effectiviteit van WBRT na stereotactische bestraling	1	Ja	Versterkt
3. Professioneel Perspectief	Ja, ervaring nodig voor stereotactische bestraling	3	Ja	Neutraal
4. Kosten Effectiviteit	Ja, beperkt aantal fracties	5	Ja	Versterkt
5. Organisatie	Ja, ervaring en stereotactische faciliteiten nodig	4	Ja	Neutraal
6. Maatschappij	Nee	6	Nee	N.v.t.

Tabel 10 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf systemische therapie - Eerstelijns therapie

Items	A) Formuleer of het van belang is en hoe	B) Prioritering t.a.v. belang van 1-6	C) Meenemen in opstellen aanbeveling?	D) Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?
1. Veiligheid	Alle middelen hebben bepaalde bijwerkingen (zie overwegingen)	3	Ja	Voorkeur voor bepaald middel is afhankelijk van de patiënt
2. Patiënten perspectief	Patiënt voorkeur voor oraal in vergelijking met intraveneus of intramusculair. -temsirolimus iv -bevacizumab iv -IFN-a subcutaan -pazopanib oraal -sunitinib oraal Twee middelen (bevacizumab + IFN-a) grotere belasting voor patiënt dan één middel	1	Ja	Voorkeur voor sunitinib of, indien beschikbaar, pazopanib in vergelijking met bevacizumab + IFN-a of temsirolimus Verzwakt conclusie bevacizumab + IFN-a
		4	Nee	N.v.t.

3. Professioneel perspectief	Ja, intraveneuze behandeling is grotere belasting voor de arts			
4. Kosten effectiviteit	Nee, geen verschil tussen de middelen	5	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Ja, -In bepaalde ziekenhuizen is intraveneuze behandeling duurder in verband met de logistiek -pazopanib is nog niet beschikbaar in Nederland	2	Ja	Voorkeur voor sunitinib of indien beschikbaar pazopanib in vergelijking met bevacuzimab + IFN-a of temsirolimus Verzwakt conclusie pazopanib: kan niet worden aanbevolen
6. Maatschappij	Nee	6	Nee	N.v.t.

Tabel 11 Overwegingen hoofdstuk Lokaal recidief/metastasen behandeling, Paragraaf systemische therapie - Tweedelijns therapie

Items	A) <i>Formuleer of het van belang is en hoe</i>	B) <i>Prioritering t.a.v. belang van 1-6</i>	C) <i>Meenemen in opstellen aanbeveling?</i>	D) <i>Indien meenemen in aanbeveling: Versterkt of verzwakt de overweging de conclusie?</i>
1. Veiligheid	Ja, alle middelen hebben bepaalde bijwerkingen (zie overwegingen) en voorkeur voor bepaald middel is afhankelijk van de patiënt	2	Ja	Neutraal
2. Patiënten perspectief	Ja, patiëntvoorkeur voor oraal in vergelijking met intraveneus of intramusculair. De drie 2 ^e lijns middelen worden allemaal oraal toegediend.	3	Ja	Neutraal
3. Professioneel perspectief	Ja, intraveneus is grotere belasting voor de arts	4	Nee	N.v.t.
4. Kosten effectiviteit	Nee, geen verschil tussen de middelen	5	Nee	N.v.t.
5. Organisatie	Ja, pazopanib is nog niet beschikbaar in Nederland	1	Ja	Verzwakt conclusie pazopanib: kan nog niet worden aanbevolen
6. Maatschappij	Nee	6	Nee	N.v.t.

11. Rapportage pathologie macroscopie

Macroscopie

1. Specimen

- Fixatie / vers (optioneel)
- Organen aanwezig met afmetingen (nier - geheel (gewicht) of partieel, links/rechts; bijnier; ureter met lengte)
- Perirenaal vet, fascia van Gerota (verdikt ventraal gelegen fascie-peritoneum blad, zodat het wenselijk is dat de chirurg dit aangeeft)
- Andere weefsels met afmetingen

2. Tumor

- Aantal, locatie en afmetingen
- Aspect (kleur, percentage necrose, cysteus)
- 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

- Renale vene(n)
- Ureter (optioneel)
- Perirenaal inkten van gebieden verdacht voor doorgroei in resectievlak (cave nierhilus)

4. Regionale lymfklieren

- Aantal, afmetingen
- Locatie

5. Separaat meegestuurd weefsel

6. Uitnemen voor histologisch onderzoek

- Tumor (1 sectie per 1-2 cm tumor diameter afhankelijk van verschillend macroscopisch aspect)
- Resectievlakken renale vene(n) en eventueel ureter
- Overig (bedreigde) resectieranden
- Ter documentatie tumoruitbreiding
 - renale sinus
 - perirenaal weefsel inclusief fascia van Gerota
 - verdachte gebieden van bloedvatinvase, pyeluminvasie, kapseldoorgroei, doorgroei fascia van Gerota, ingroei bijnier of andere organen
- Pre-existente nier
- Alle lymfeklieren
- Bijnier
- Eventuele andere weefsels of organen geëxcideerd

12. Conclusie PA rapport

In de conclusie PA rapport moeten ten minste de volgende items worden vermeld:

1. Diameter tumor (NB stadiëringsgrenzen liggen bij 4 cm en 7 cm)
2. Histologisch type volgens WHO 2004
3. Fuhrman graad
4. Eventuele secundaire veranderingen die van belang zijn voor prognose en adjuvante therapie, zoals sarcomatoïde component. Uitgebreidheid necrose en microvaatinvase 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 2010 of recentere versie

13. Actualisatie

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op maximaal vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit het programmabureau VIKC bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2014 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een herziene versie van de richtlijn.

14. Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

De VIKC draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

15. Jurdische betekenis

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

16. Verantwoording

De acht integrale kankercentra in Nederland bevorderen dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. De integrale kankercentra zijn opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast hebben zij een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Landelijk werken integrale kankercentra binnen de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) samen aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteren de integrale kankercentra ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

***Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.

***Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.

***Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.

***Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.

***Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

***Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

17. Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt een samenvattingkaart gemaakt. Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de regionale Integrale Kankercentra. Daarnaast wordt de richtlijn beschikbaar gesteld op <http://www.oncoline.nl/>.

Voor de evaluatie van de implementatie van de richtlijn worden indicatoren opgesteld. Met behulp van deze indicatoren wordt vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het evaluatieproject kan input leveren voor de revisie van de richtlijn.

18. Kennishiaten

Bij de ontwikkeling van evidence based richtlijnen ontstaat inzicht op deelonderwerpen waarvoor onvoldoende evidence aanwezig is. Daar waar onvoldoende bewijs beschikbaar is, worden deze 'uncertainties' (kennislacunes) gedocumenteerd door de werkgroepleden. De bundeling van deze kennishiaten op nationaal en international niveau kan richting geven aan de onderzoeksagenda. Met het verschijnen van de publicatie '[Richtlijn voor richtlijnen](#)' (maart 2010) van de Regieraad is het verzamelen van deze kennishiaten een criterium geworden van goede richtlijnontwikkeling. Hieronder staan per onderdeel van de richtlijn de kennislacunes kort beschreven.

Nr	Hoofdstuk	Kennishiaat	Opmerking
1	Screening	<p>Is screening van hoog-risicogroepen op nierkanker kosteneffectief?</p> <p>Patiënten met obesitas, hypertensie en roken hebben een verhoogde kans op niercelkanker. Vroegdetectie verbetert de prognose van nierkanker. Deze patiënten kunnen geïdentificeerd worden met een geautomatiseerd huisarts-informatiesysteem. De screeningsmethode kan bestaan uit echo, waarmee tevens gescreend kan worden op aneurysma aortae abdominalis, wat relevant is voor deze patiëntenpopulatie en de kosteneffectiviteit van deze screening verhoogt.</p>	
2	Lokale behandeling van kleine tumoren	<p>Kleine tumoren (< 4 cm) kunnen operatief of percutaan (cryo/radiofrequente ablatie) behandeld worden. Wat is de beste behandeling, gelet op effectiviteit, patiëntgerichtheid en kosten?</p> <p>Niet-gerandomiseerde onderzoeken van patiënten met kleine niertumoren geven een vergelijkbare overleving na operatieve nefrectomie en na ablatie therapie. Percutane ablatie therapie heeft minder peri-operatieve complicaties en lagere kosten (gebruik operatiekamer, inzet OK-personeel en anesthesioloog). Dit onderwerp wordt relevanter naarmate nierkanker vaker in een vroeg stadium wordt ontdekt. In de VS is dat al bij 75% van de patiënten met nierkanker het geval.</p>	
3	Hoog risico M0-patiënten	<p>Verlengt adjuvante behandeling met targeted therapie de overleving?</p> <p>Metastasering treedt vaak op bij hoog risicopatiënten met nierkanker, waarna deze patiënten in aanmerking komen voor targeted therapie. Als de kans groot is dat hoog-risico M0 patiënten metastasen krijgen, zullen ze eens targeted therapie krijgen. Is het dan niet effectiever om targeted therapie te geven op het moment dat ze nog geen metastasen hebben?</p>	Hiervoor lopen al diverse onderzoeken (S-TRAC, ASSURE, SORCE and EVEREST).
4	M1-patiënten	Welke behandeling voor patiënten met niet-helder cellig niercelcarcinoom geeft de grootste kans op ziektevrijen/of algehele overleving?	
5	M1-patiënten	<p>Is nefrectomie zinvol bij patiënten die met systeemtherapie worden behandeld?</p> <p>Nefrectomie is pijnlijk, kan leiden tot peri-operatieve complicaties en het is onzeker of deze operatie het leven verlengt.</p>	De CARMENA studie onderzoekt dit.
6	Alle niercelkanker patiënten	<p>Welke patiënt reageert goed op systeembehandeling?</p> <p>Als patiënten, die goed en die niet goed op systeemtherapie zullen reageren, geïdentificeerd kunnen worden, kunnen minder zinloze behandelingen gegeven</p>	

		worden en lijden minder patiënten aan complicaties. Dit geldt zowel voor patiënten met helder cel als met niet-helder cel niercelkanker.	
7	M1-patiënten	<p>Nederlands kosteneffectiviteitsonderzoek van targeted therapieën is gewenst.</p> <p>Uit Brits onderzoek bleek dat de ICERs (incremental cost-effectiveness ratio: kosten per gewonnen levensjaar in goede gezondheid) van sommige TKIs boven de maatschappelijk aanvaarde drempel liggen.</p>	IBMG coördineert een dergelijk onderzoek

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, 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 gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig 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 gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere 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	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste 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 gevolgd, 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 multiple, 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	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. De VIKC stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de VIKC middels e-mail: oncoline@vikc.nl.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

De VIKC draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij de VIKC en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de VIKC en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan de VIKC, Postbus 19001, 3501 DA Utrecht. De VIKC behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website.

Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan de VIKC worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. De VIKC heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van [http://www.oncoline.nl/](http://www.oncoline.nl) zullen door de VIKC vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.