



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Nederlandse richtlijn 'Niercelcarcinoom'**

Osanto, S.; Bex, A.; Hulsbergen-van de Kaa, C.A.; Soetekouw, P.M.; Stemkens, D.

### **Citation**

Osanto, S., Bex, A., Hulsbergen-van de Kaa, C. A., Soetekouw, P. M., & Stemkens, D. (2012). Nederlandse richtlijn 'Niercelcarcinoom'. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 156(5), A4462. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/97376>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/97376>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## RICHTLIJNEN

## Nederlandse richtlijn 'Niercelcarcinoom'

Susanne Osanto, Axel Bex, Christina A. Hulsbergen-van de Kaa, Patricia M.M.B. Soetekouw en Daphne Stemkens

- De Nederlandse richtlijn 'Niercelcarcinoom' is op basis van nieuwe literatuur gereviseerd.
- Met behulp van de Nederlandse Kankerregistratie is de huidige zorg voor patiënten met niercelcarcinoom in kaart gebracht.
- Niercelcarcinoom is een vorm van kanker waarbij kennis over de genetische basis van de verschillende histologische subtypes heeft geleid tot ontwikkeling van nieuwe doelgerichte ('targeted') therapieën.
- Door introductie van deze systemische therapie is de histologische subtypering van nierkanker ook belangrijker geworden. Hoewel in de vorige richtlijn cytologische of histologische diagnostiek werd aanbevolen om de aard van het tumoruze proces in de nier vast te stellen, wordt in de revisie geadviseerd om middels histologische naaldbiopsen ook het histologische subtype te bepalen en daarmee de keuze van de systemische therapie te onderbouwen.
- Er worden met de moderne diagnostische methoden steeds meer patiënten met kleinere tumoren ontdekt. Bij deze tumoren worden minder ingrijpende therapieën aanbevolen waarbij zoveel mogelijk nierweefsel wordt gespaard.

Patiënten met een niercelcarcinoom vormen met circa 2000 nieuwe patiënten per jaar 2% van het totaal aantal nieuwe kankerpatiënten. Er is een geleidelijke toename van de incidentie van het niercelcarcinoom (figuur).

Het beschikbaar komen van nieuwe literatuur was voor de landelijke werkgroep 'Urologische Tumoren' van het Integraal Kankercentrum Nederland aanleiding om de multidisciplinaire evidencebased richtlijn niercelcarcinoom uit 2006 te reviseren. Na een knelpunteninventarisatie in het veld bij professionals, patiënten en patiëntvertegenwoordigers zijn de volgende knelpunten van de richtlijn uitgewerkt: (a) systemische behandeling voor patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom, (b) eisen met betrekking tot biopsie, (c) diagnostiek en behandeling van kleine tumoren, (d) adjuvante behandeling bij patiënten met een niet-gemetastaseerd primair niercelcarcinoom, (e) behandeling van patiënten met hersen- of wervelmetastasen van een niercelcarcinoom, en (f) een vast aanspreekpunt en psychosociale steun.

In dit artikel bespreken wij de belangrijkste vernieuwingen. De volledige richtlijntekst is te vinden op [www.oncoline.nl/niercelcarcinoom](http://www.oncoline.nl/niercelcarcinoom).<sup>1</sup> Hier staan ook alle literatuurverwijzingen.

## EPIDEMIOLOGIE

Met de database van de Nederlandse Kankerregistratie werd een zogenaamde nulmeting uitgevoerd om de huidige zorg voor patiënten met niercelcarcinoom in kaart te brengen. In de periode 2005-2009 werden in Nederland 9717 nieuwe patiënten met een niercarcinoom gediagnosticeerd (exclusief niet-invasieve tumoren en toevalls-

*Leids Universitair Medisch Centrum,  
afd. Klinische Oncologie, Leiden.*

*Prof.dr. S. Osanto, internist-oncoloog.*

*Nederlands Kanker Instituut-Antoni van*

*Leeuwenhoek Ziekenhuis,*

*afd. Urologie, Amsterdam.*

*Dr. A. Bex, uroloog.*

*Universitair Medisch Centrum St Radboud,*

*afd. Pathologie, Nijmegen.*

*Dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog.*

*Academisch Ziekenhuis Maastricht,*

*afd. Interne Geneeskunde, Maastricht.*

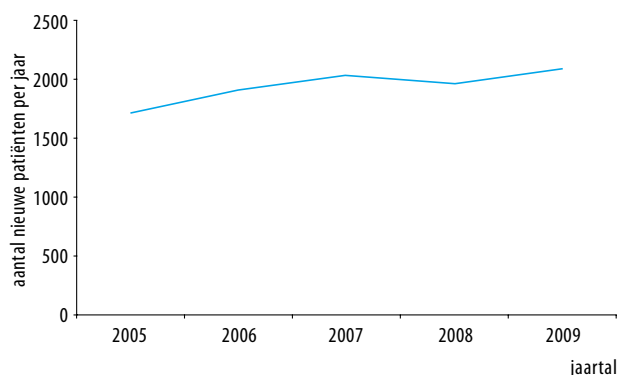
*Dr. P.M.M.B. Soetekouw, internist-oncoloog.*

*Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht.*

*Drs. D. Stemkens, adviseur Richtlijnen.*

*Contactpersoon: drs. D. Stemkens*

*([d.stemkens@iknl.nl](mailto:d.stemkens@iknl.nl)).*



**FIGUUR** Incidentie van het niercelcarcinoom in de periode 2005-2009.

bevindingen gevonden bij obductie), waarvan 5985 mannen (62%) en 3732 vrouwen (38%). Het heldercellig niercelcarcinoom vormde in deze populatie de grootste groep. Op basis van de TNM-classificatie was de stadiumverdeling als volgt: bij 39% van de patiënten was sprake van een stadium I niercelcarcinoom, 12% en 14% van de patiënten werd gediagnosticeerd met respectievelijk stadium II en III ziekte, en 20% had een gemetastaseerd niercelcarcinoom bij eerste presentatie.

#### SYSTEMISCHE BEHANDELING VOOR PATIËNTEN MET GEMETASTASEERD NIERCEL CARCINOOM

Toegenomen inzichten in de signaaltransductieroutes en kennis van de disregulatie van genen betrokken bij de celgroei en de angiogenese, bij vooral het heldercellig niercelcarcinoom, hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Dit betreft zogenaamde doelgerichte ('targeted') therapie voor de palliatieve behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Uit de nulmeting blijkt dat de toepassing van targeted therapie over de periode 2005-2009 sterk toenam, van 1% van patiënten met een primair gemetastaseerd niercelcarcinoom in 2005 tot 41% in 2009. Uit de evaluatie moet blijken of dit percentage daarna nog verder is toegenomen.

In de tabel staan de aanbevelingen voor systemische behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Hierbij zijn de patiënten ingedeeld naar een prognostische index, opgesteld in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, ook wel de 'motzercriteria' genoemd. De voorkeur voor een bepaald middel bij de patiëntgroepen met een gunstig en gemiddeld risicoprofiel in eerste- en tweedelijnsbehandeling is afhankelijk van het bijwerkingenprofiel, gecombineerd met patiëntkenmerken (onder andere comorbiditeit). Hormonale therapie, chemotherapie en chemo-immun-

therapie dienen niet te worden toegepast bij een gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Potentiële barrières bij systemische behandeling zijn het bijwerkingenprofiel en de toedieningsroute van de verschillende systeemtherapieën. Het geven van interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) en in mindere mate sorafenib en sunitinib resulteert in een verslechtering van de levenskwaliteit en een toename van symptomen als gevolg van de nierkanker. Everolimus heeft vergelijkbare effecten op de levenskwaliteit en de symptomen als een placebo. Daarnaast bestaat een verschil in toediening tussen de verschillende middelen: sunitinib, sorafenib, everolimus en pazopanib worden oraal toegediend, bevacizumab moet intraveneus gegeven worden en IFN- $\alpha$  wordt subcutaan toegediend. Ten slotte bleek uit economische evaluaties in het buitenland alleen sunitinib kosteneffectief in de eerstelijnsbehandeling. Om uitspraken te kunnen doen over de mogelijke kosteneffectiviteit in de Nederlandse context moet een context-specifieke evaluatie gemaakt worden.

#### EISEN MET BETREKKING TOT BIOPSIE

Om systemische doelgerichte therapie in te zetten is de histologische subtypering van het niercelcarcinoom van belang geworden. De betrouwbaarheid van cytologisch onderzoek door fijnaaldaspiratie blijkt inferieur aan die van de histologische biopsie. Het percentage niet-conclusieve biopten varieert van 2-21% en correleert met het aantal biopten en met de tumorgrootte. In de meeste studies werden 2-4 naaldbiopten genomen via een introductiecanule (ter voorkoming van entmetastasen), uitgevoerd op geleide van echografie of CT. Een niet-conclusief biopt houdt in: onvoldoende materiaal, fibrose of necrose. Opnieuw biopteren levert in 90% alsnog een diagnose op, waarvan 50% maligne. Bij niet-conclusieve biopten kan de tumor dus niet zonder meer als benigne beschouwd worden.

Wat betreft de diagnostiek, kan met name de differentiatie tussen oncocytroom en chromofoob niercelcarcinoom problematisch zijn. Verder kan immuunhistochemisch onderzoek een rol spelen bij de subtypering van niercelcarcinoom. Er is echter geen systematisch onderzoek uitgevoerd naar de meerwaarde hiervan bij biopten. Op basis van de gevonden literatuur zijn de volgende aanbevelingen geformuleerd:

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

- Er dienen 2-4 histologische naaldbipten afgenomen te worden met een biopnaald op geleide van een introductiecanule. De biopsie kan zowel op geleide van CT als op geleide van echografie uitgevoerd worden, afhankelijk van de lokale expertise.
- Er wordt geadviseerd om geen cytologische naaldaspiraten te gebruiken voor nadere subtypering van een primaire nierceltumor.

#### BEHANDELING KLEINE TUMOREN

De afgelopen decennia is de incidentie van kleine niertumoren gestegen als gevolg van de wijdverbreide beschikbaarheid van vooral echografie en CT-scanning van het abdomen. In de richtlijn zijn voor de diagnostiek en behandeling van kleine niertumoren de onderstaande aanbevelingen geformuleerd.

#### Radicale nefrectomie versus niersparende behandeling

- Bij patiënten met T1a-tumoren ( $\leq 4$  cm) heeft de niersparende (partiële) nefrectomie de voorkeur. De marge gezond weefsel moet bestaan uit een laagje macroscopisch normaal ogend parenchym. Na niersparende behandeling wordt geadviseerd poliklinische controle

uit te voeren gericht op het detecteren van een eventueel lokaal recidief.

- Bij patiënten met slechts 1 functionerende nier waarin zich een niercelcarcinoom bevindt, wordt geadviseerd een niersparende behandeling uit te voeren indien dit technisch mogelijk is. Hierbij wordt de eerder genoemde grens van 4 cm niet gehanteerd.

#### Laparoscopische partiële nefrectomie, cryoablatie en radiofrequente ablatie

- Cryoablatie of radiofrequente ablatie wordt geadviseerd bij tumoren  $\leq 4$  cm waarbij partiële nefrectomie technisch niet mogelijk lijkt, er een noodzaak is voor niersparende behandeling, of wanneer de comorbiditeit van de patiënt een risicofactor voor andere chirurgie is.
- De werkgroep is van mening dat een laparoscopische partiële nefrectomie, cryoablatie en radiofrequente ablatie alleen in centra uitgevoerd dienen te worden met uitgebreide ervaring en expertise met de betreffende behandeling.

Aan deze aanbevelingen ligt de overweging ten grondslag dat van de laparoscopische en percutane cryoablatie en

**TABEL** Samenvatting van aanbevelingen voor systemische therapie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom

| type niercelcarcinoom | risicoprofiel*       | eerstelijns therapie†                                                                                                                                  | tweedelijns therapie†                                                                                                                                           | derdelijns therapie       |
|-----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| heldercellig          | gunstig of gemiddeld | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitinib</li> <li>• bevacizumab + IFN-<math>\alpha</math></li> <li>• pazopanib (als alternatief)‡</li> </ul> | everolimus na eerdere TKI                                                                                                                                       | everolimus na eerdere TKI |
|                       | ongunstig            | temsirolimus                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sorafenib na eerdere cytokine therapie</li> <li>• pazopanib na eerdere cytokine-therapie (als alternatief)‡</li> </ul> |                           |
| niet-heldercellig     | gunstig              | geen standaardbehandeling§                                                                                                                             |                                                                                                                                                                 |                           |
|                       | gemiddeld            | geen standaardbehandeling§                                                                                                                             |                                                                                                                                                                 |                           |
|                       | ongunstig            | geen standaardbehandeling§                                                                                                                             |                                                                                                                                                                 |                           |

IFN- $\alpha$  = interferon-alfa; TKI=tyrosinekinaseremmer

\* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-risicoprofiel, gebaseerd op variabelen die verband houden met een kortere overleving, namelijk: een 'karnofsky performance score'  $< 80$ ; serum-LDH  $> 1,5$  x de bovengrens van referentiewaarde; lage hemoglobineconcentratie; hypercalciëmie gecorrigeerd voor albumine; het niet ondergaan hebben van een nefrectomie. Patiënten zonder deze factoren hebben een gunstig risicoprofiel (25% van alle patiënten), met 1 of 2 factoren een gemiddeld risicoprofiel (53% van alle patiënten) en 3-5 factoren een ongunstig risicoprofiel (22% van alle patiënten).

† Doseringen: IFN- $\alpha$ : 9 miljoen eenheden 3 maal per week subcutaan; bevacizumab: 10 mg/kg iedere 2 weken intraveneus; sunitinib: 50 mg 1 dd 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 dd 400 mg oraal; temsirolimus: 25 mg 1 x per week intraveneus; pazopanib: 800 mg 1 dd oraal.

‡ In de fase III-studie van pazopanib waren aanzienlijk minder patiënten geïncludeerd dan in fase III-studies van andere doelgerichte ('targeted') therapieën, daarom wordt pazopanib als alternatief geadviseerd.

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

radiofrequente ablatie nog geen langetermijnfollow-upgegevens bekend zijn. Het resultaat van cryoablatie en radiofrequente ablatie is mede afhankelijk van de expertise en ervaring van de operator. 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. Als het een niersporende behandeling wegens een niertumor in de enige functionele nier betreft, dient het centrum tevens over een afdeling te beschikken waar nierfunctievervangende therapie kan worden gegeven.

Uit de nulmeting blijkt dat bijna alle patiënten met niercelcarcinoom stadium I-III worden geopereerd. Onder de patiënten met een T1a-niercelcarcinoom werd 30% behandeld met een partiële nefrectomie en 58% met radicale nefrectomie. Bij 103 patiënten werd cryochirurgie uitgevoerd (5%) en 23 patiënten ondergingen radiofrequente ablatie (1%). Van de patiënten met een T1b-niercelcarcinoom stadium I-III werd 7% behandeld met een partiële nefrectomie en 87% met radicale nefrectomie.

Een partiële nefrectomie is niet mogelijk bij een centrale ligging van de tumor in de nier; bij deze patiënten wordt een radicale nefrectomie uitgevoerd. In de praktijk echter wordt de radicale nefrectomie mogelijk ook aan patiënten zonder centrale ligging van de tumor in de nier als voordelig gepresenteerd, aangezien deze ingreep laparoscopisch kan worden uitgevoerd. Als gevolg hier-

van worden wellicht onnodig veel radicale nefrectomieën uitgevoerd waar ook partiële nefrectomie plaats had kunnen vinden. Uit de evaluatie moet te zijner tijd blijken of het aantal partiële nefrectomieën is toegenomen of dat te weinig klinische ervaring op dit gebied een obstakel is voor implementatie.

#### IMPLEMENTATIE VAN DE RICHTLIJN

Voor bovenstaande onderwerpen zijn indicatoren opgesteld om de implementatie van de richtlijn te meten en te bevorderen. Deze gegevens worden door de Nederlandse Kankerregistratie verzameld.

Het samenvattingskaartje van de richtlijn is te downloaden op [www.oncoline.nl/niercelcarcinoom](http://www.oncoline.nl/niercelcarcinoom).

Belangenconflict: S. Osanto ontving vergoeding voor deelname aan adviesraden van Bayer, Wyeth, Novartis, Pfizer en GSK. A. Bex ontving vergoeding voor zijn werk als consultant en onderzoeker bij Pfizer en voor zijn werk als consultant bij GSK. P.M.M.B. Soetekouw ontving vergoeding voor deelname aan adviesraden bij Bayer, Snafoni-Aventis en Janssen-Cilag. Financiële ondersteuning: de totstandkoming van de richtlijn 'Niercelcarcinoom' werd financieel ondersteund door ZonMW.

Aanvaard op 22 december 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4462

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren. Landelijke richtlijn Niercelcarcinoom versie 2.0. Utrecht; Integraal Kankercentrum Nederland: 2010.