

Praktijkgericht onderzoek



Maartje Krebbeks
Sylvia Dik

Juni, 2020

Wat zijn de voor- en nadelen van Renale Tumor Biopsie bij Small Renal Masses in het Martini Ziekenhuis

Een kwantitatief onderzoek

Auteurs:	Maartje Krebbeks (355911) Sylvia Dik (356708)
Onderwijsinstelling: Opleiding:	Hanzehogeschool Groningen, Academie voor gezondheidsstudies Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken
Opdrachtgever:	Dr. D. Rouw, Radioloog Martini Ziekenhuis
Schrijptiebegeleider:	R. Reijmes, MBB'er/studentenbegeleider Martini Ziekenhuis



Bron omslag afbeelding: <https://www.webmd.com/cancer/ss/slideshow-kidney-cancer-guide>

Voorwoord

Dit praktijkgericht onderzoek is uitgevoerd als afstudeeropdracht in het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) van de Hanzehogeschool te Groningen. Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van radioloog Dennis Rouw van de afdeling Radiodiagnostiek in het Martini Ziekenhuis te Groningen. Het onderwerp van dit praktijkgericht onderzoek is: “Wat zijn de voor- en nadelen van Renale Tumor Biopsie bij Small Renal Masses in het Martini Ziekenhuis?” Het doel van dit onderzoek is om eventueel een aanbeveling te doen om het nieuwe beleid aan te passen.

Graag maken wij van deze gelegenheid gebruik om onderstaande personen te bedanken die allemaal hun uiterste best gedaan hebben om ondanks corona ons praktijkgericht onderzoek en daarmee ons afstuderen toch mogelijk te maken. Het heeft wat creativiteit gevergd, maar dankzij jullie is het toch gelukt. Bedankt!

- Dr. D. Rouw, radioloog en opdrachtgever in het Martini Ziekenhuis te Groningen
- R. Reijmes, MBB'er/studentenbegeleider en scriptiebegeleider in het Martini Ziekenhuis te Groningen
- A. Talsma, klinisch fysicus in het Martini Ziekenhuis te Groningen
- J. Baer, docent MBRT op de Hanzehogeschool te Groningen
- P. Dewansingh-Leeffers, docent Voeding en Diëtik op de Hanzehogeschool te Groningen

Groningen, juni 2020

M. Krebbeks en S. Dik

Abstract (Nederlands)

Inleiding Sinds 7 jaar wordt een nieuw beleid gehanteerd omtrent een SRM (Small Renal Mass). Van de tumor wordt nu eerst een RTB (Renale Tumor Biopsie) genomen om te beoordelen of de tumor maligne of benige is. In dit praktijkgericht onderzoek worden alle voor- en nadelen van RTB bij SRM in het Martini Ziekenhuis uitgewerkt. Met dit praktijkgericht onderzoek wordt een aanbeveling gedaan of het nieuwe beleid toereikend is.

Methode In het Martini Ziekenhuis zijn in de periode van 2013 tot 2019 bij 106 patiënten een RTB bij een SRM uitgevoerd. In dit onderzoek is onderzocht wat de verhouding maligne/benigne is en of een verband bestaat tussen de grootte van de tumor, de conclusiviteit en de maligniteitsgraad. Ook is onderzocht hoe vaak complicaties tijdens een RTB optreden en hoe vaak een (partiële) nefrectomie kon worden bespaard. De sensitiviteit, specificiteit en de nauwkeurigheid van het biopt is berekend. Daarnaast is de nauwkeurigheid van subtypering en gradering gemeten.

Resultaten De verhouding maligne/benigne is $n=78/n=27$ en 74%/26%. Bij 27 van de 106 patiënten bleek de tumor benigne en kon een (partiële) nefrectomie bespaard worden. Van de biopten waren 2,8% inconclusief. Van de 106 patiënten is bij 5,7% een complicatie opgetreden. De sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid van het biopt is 100%. De nauwkeurigheid van subtypering is 96% en de nauwkeurigheid van gradering is 56%.

Conclusie De geringe nadelen, zoals een nihil aantal complicaties, wegen niet op tegen de grote voordelen zoals het besparen van (partiële) nefrectomiën door RTB's. Betreft de verhouding tussen de grootte van de SRM en de maligniteitsgraad of de conclusiviteit is geen verband ontdekt. RTB heeft een hoge sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid betreft subtypering. De gradering middels RTB is onnauwkeurig.

Abstract (Engels)

Introduction For the past seven years a new policy has been applied to SRM (Small Renal Mass), this includes first taking an RTB (Renal Tumor Biopsy) to assess whether the tumor is malignant or benign. This practice-oriented research makes a recommendation as to whether the new policy is sufficient.

Methods In the Martini hospital, an RTB was performed on a SRM by 106 patients from 2013 to 2019. This study investigated what the ratio of malignant / benign is and whether there is a connection between the size of the tumor and the conclusiveness and the degree of malignancy. It was also investigated how often complications occurred during RTB's and how often a (partial) nephrectomy could be saved. The sensitivity, specificity and the accuracy of the biopsy were also examined. In addition the accuracy of subtyping and grading were measured.

Results The malignant/benign ratio is $n=78/n=27$ and 74%/26%. In 27 out of 106 cases the SRM was benign and a (partial) nephrectomy could be saved. Of the biopsies 2,8% were inconclusive. Out Of 106 patients, a complication occurred in 5.7%. The sensitivity, specificity and accuracy of the biopsy is 100% in all cases. Subtyping accuracy is 96% and grading accuracy is 56%.

Conclusion The minor disadvantages, such as a small number of complications, do not outweigh to the major advantages, such as the spare of (partial) nephrectomies by RTBs. There is no relationship between the size of the SRM and the degree of malignancy or the conclusiveness. RTB has a high sensitivity, specificity and accuracy in subtyping. The grading by RTB is inaccurate.

Inhoud

Voorwoord	2
Abstract (Nederlands)	3
Abstract (Engels).....	4
1. Inleiding	7
2. Theoretisch kader.....	8
2.1 Small Renal Masses	8
2.2 Renale Tumor Biopsie.....	8
2.3 Nierkanker	9
2.4 Subtypering	9
2.5 Gradering.....	9
2.6 Behandelmethodes	10
3. Methode.....	11
3.1 Onderzoeksdesign	11
3.2 Ethische aspecten.....	11
3.3 Onderzoekspopulatie	11
3.4 Meetinstrumenten en meetprocedure	12
3.4.1 Statistische analyse	13
4. Resultaten.....	16
4.1 Onderzoekspopulatie	16
4.2 Verhouding tussen maligne en benigne.....	17
4.3 Besparing (partiële) nefrectomie na RTB	17
4.4 Verband tussen de maligniteitsgraad en grootte SRM	18
4.5 Conclusiviteit	18
4.6 Complicaties	19
4.7 Sensitiviteit en specificiteit en nauwkeurigheid maligne versus benigne.....	19
4.8 Nauwkeurigheid subtypering	20
4.9 Nauwkeurigheid gradering.....	20
5. Discussie	22
5.1 Onderzoekspopulatie	22
5.2 Verhouding tussen maligne en benigne.....	22
5.3 Besparing (partiële) nefrectomie na RTB	22
5.4 Verband tussen de maligniteitsgraad en grootte SRM	23
5.5 Conclusiviteit	23
5.6 Complicaties	24
5.7 Sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid maligne versus benigne.....	24

5.8	Nauwkeurigheid subtypering	25
5.9	Nauwkeurigheid gradering.....	25
5.10	Conclusie	25
6	Literatuur.....	26
	Bijlage 1: Overzicht totale patiëntenpopulatie	29
	Bijlage 2: Stroomdiagram MWO-toetsing.....	30
	Bijlage 3: Akkoord praktijkgericht onderzoek opdrachtgever.....	31

1. Inleiding

In Nederland wordt per jaar bij ongeveer 2.600 mensen nierkanker vastgesteld (1). Nierkanker komt iets vaker bij mannen voor dan bij vrouwen en wordt het meest gezien bij een leeftijd van 65 tot en met 75 jaar (2). Van de verschillende soorten nierkanker is een heldercellig niercelcarcinoom de meest voorkomende (3). In het beginstadium geeft de tumor zelden klachten, wanneer symptomen van de ziekte ontstaan is het vaak al in een gevorderd stadium en slecht behandelbaar (4).

Door de sterk verbeterde resolutie en de toenemende beschikbaarheid van moderne beeldvormende diagnostische onderzoeken worden niertumoren vaker per toeval ontdekt (5). Voorbeelden van deze beeldvormende onderzoeken zijn: echografie, Computer Tomografie (CT) of Magnetic Resonance Imaging (MRI) onderzoeken van het abdomen. Het per toeval ontdekken van een niertumor wordt ook wel een nevenbevinding genoemd. In wetenschappelijke literatuur wordt vaak de term Small Renal Masses (SRM) gebruikt om een gevonden niertumor aan te duiden. Het gaat hierbij voornamelijk over de gevonden tumoren ≤ 4 cm (6).

Alleen beeldvormend onderzoek is niet toereikend om betrouwbaar te beoordelen of een tumor maligne of benigne is (7). Vroeger werd bij een gevonden tumor, ongeacht de grootte, een radicale nefrectomie uitgevoerd. Later werd ook wel partiële nefrectomie uitgevoerd wanneer dit mogelijk was (8). Uit onderzoek is gebleken dat vaak onnodig een (partiële) nefrectomie werd uitgevoerd en dat in 14% van de gevallen de verwijderde SRM goedaardig was (7). Door het (gedeeltelijk) verwijderen van de nier bestaat een kans op complicaties. Daarnaast zijn de kosten voor chirurgische behandelingen erg hoog.

In het Martini Ziekenhuis te Groningen worden maandelijks ongeveer 600 CT- abdomen onderzoeken en ruim 300 echografie abdomen onderzoeken uitgevoerd, waarbij de nieren worden meegescand. Op de beelden wordt regelmatig een SRM als nevenbevinding gevonden. Sinds ongeveer 7 jaar is het beleid veranderd, zo ook in het Martini Ziekenhuis. Tegenwoordig wordt eerst onderzocht of de tumor maligne of benigne van aard is om de nier eventueel te kunnen sparen en chirurgische behandelingen te vermijden. Om te kunnen bepalen of de tumor maligne of benigne is wordt een Renale Tumor Biopsie (RTB) afgenomen. Indien uit de RTB blijkt dat de tumor benigne is kan een behandeling zoals een (partiële) nefrectomie bespaard worden. Echter, uit vergelijkbare onderzoeken blijkt dat een RTB niet altijd even sensitief, specifiek en conclusief is.

Uit onderzoek komt naar voren dat RTB tekort schiet als referentiestandaard om een diagnose te stellen. Volgens het artikel van *Soulen, Michael C.* heeft een RTB slechts een algehele nauwkeurigheid van 70% (7). Tevens blijkt volgens het artikel van *Elaine M. Caoili* dat de nauwkeurigheid voor detectie van maligniteit door middel van een RTB varieert tussen de 53 en 100% (6). Volgens deze artikelen blijkt dat Renale Tumor Biopsie helemaal niet zo nauwkeurig is als wordt gedacht. Bovendien kent een RTB een aantal complicaties. Volgens het artikel *Elaine M. Caoili* wordt in 91% van de gevallen na het nemen van een RTB een hematoom gezien (6).

In dit praktijkgericht onderzoek wordt bepaald of de cijfers in het Martini Ziekenhuis vergelijkbaar zijn met de gegevens uit de literatuur. Tevens wordt onderzocht of een verband bestaat tussen de grootte van de massa en de maligniteitsgraad en de grootte van de massa en de conclusiviteit van het biopt. Daarnaast wordt de sensitiviteit en specificiteit van RTB bepaald. Met dit praktijkgericht onderzoek wordt een aanbeveling gedaan of het nieuwe beleid toereikend is.

2. Theoretisch kader

2.1 Small Renal Masses

Nederland kent een toenemende incidentie van Small Renal Masses, gevonden als toevalsbevinding. Dit komt doordat moderne beeldvormende diagnostische onderzoeken vaker worden ingezet om een aandoening op te sporen. De term SRM omvat alle laesies met een diameter ≤ 4 cm en vertegenwoordigt zowel maligne als benigne tumoren (9).

Op beeldvormende onderzoeken zoals echografie, CT of MRI worden de meeste SRM gevonden. De grootste vraag van zowel de patiënt als de radioloog is of het een maligne of benigne tumor betreft. Beeldvormend onderzoek is niet toereikend om te beoordelen of een tumor maligne of benigne is. De enige manier om dit met meer zekerheid te kunnen vaststellen is door middel van een biopsie, welke pathologisch wordt beoordeeld.

2.2 Renale Tumor Biopsie

Tijdens het uitvoeren van een biopsie wordt een klein stukje weefsel uit de gevonden laesie genomen en onderzocht onder de microscoop. Dit stukje weefsel wordt verkregen door middel van een naald, ook wel naaldbiopsie genoemd (10). Omdat dit onderzoek gaat over tumoren in de nieren, wordt gesproken van een Renale Tumor Biopsie.

In het Martini Ziekenhuis wordt tijdens een RTB gebruik gemaakt van een co-axiale naald. Hierbij wordt een 17 gauge introductiecanule door de huid gebracht en gepositioneerd onder echogeleiding. Vervolgens wordt met een 18 gauge biopteur weefsel verkregen van de tumor. De introductiecanule en de biopteur zijn weergegeven op afbeelding 1. Gauge is een maat voor de diameter van de naald. Deze vorm van biopsie wordt histologische naaldbiopsie genoemd. Een voordeel van deze methode is dat meerdere monsters kan worden genomen zonder de introductiecanule opnieuw te moeten positioneren (6).



Afbeelding 1 Introductiecanule (onder) en de biopteur (boven)

Een RTB wordt uitgevoerd onder echogeleiding. De voordelen van biopteren onder echogeleiding zijn het beperken van ioniserende straling en kostenreductie. Een ander voordeel is dat echografie minder invasief is voor de patiënt en makkelijk is in te plannen. Bij echografie wordt gebruik gemaakt van temporele resolutie, waardoor het biopt real time kan worden genomen (6).

Met een RTB is het niet alleen mogelijk om te bepalen of een tumor maligne of benigne van aard is, maar ook het subtype en de gradering van een tumor kan worden bepaald. Dit kan echter alleen wanneer de kwaliteit van het biopt voldoende is en de patholoog hier een uitspraak over kan doen.

2.3 Nierkanker

Nierkanker komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Risicofactoren voor nierkanker zijn roken, overgewicht en hypertensie. Een veel voorkomende klacht van nierkanker is pijnloze hematurie. Echter treden de klachten veelal pas op wanneer de ziekte al vergevorderd is. Doordat tegenwoordig veel medische beeldvorming ingezet wordt, worden steeds vaker tumoren bij toeval gevonden. Deze tumoren die per toeval zijn gevonden zijn vaak kleiner dan de tumoren waar men klachten van heeft, bovendien is de prognose voor de patiënt gunstiger (11).

Nierkanker bestaat in verschillende vormen. De meest voorkomende is het niercelcarcinoom, andere voorbeelden zijn de Wilms tumor en het urotheelcelcarcinoom. In 90% van de gevallen van nierkanker gaat het om het niercelcarcinoom (3). Het niercelcarcinoom ontstaat in de nierbuisjes. Dit is een onderdeel van de nefronen die het bloed filteren (4).

2.4 Subtypering

Het niercelcarcinoom kent verschillende subtypen. De meestvoorkomende is het heldercellig niercelcarcinoom. Twee andere veel voorkomende subtypen zijn het papillair niercelcarcinoom en het chromofoob niercelcarcinoom. Daarnaast zijn nog zeldzame subtypen die weinig voorkomen, zoals het verzamelbuiscarcinoom of het medullair carcinoom (4)(3).

Bij de subtypen van nierkanker gaat het in 80% van de gevallen om het heldercellig niercelcarcinoom (3). Dit subtype is herkenbaar door een grote hoeveelheid uniforme cellen die grotendeels bestaan uit heldercellige cytoplasma dat rijk is aan lipide en glycogeen. Door de snelle celdeling ontstaat een soort klont in de nier met heldercellig cytoplasma. Een heldercellig niercelcarcinoom is zeer vasculair (12). Dit is dan ook de reden dat bij dit subtype vaak bloedingscomplicaties gezien worden bij het nemen van een RTB.

Het papillair niercelcarcinoom komt na het heldercellig niercelcarcinoom het meeste voor, namelijk in 11% van de gevallen. Het papillair niercelcarcinoom is goed te differentiëren door een diffuus papillair beeld (13). Het papillair niercelcarcinoom wordt onderverdeeld in type 1 en type 2, waarbij type 1 een gunstiger beloop kent voor de patiënt (14).

Het chromofoob niercelcarcinoom is een zeldzamer subtype en komt in 4% van de gevallen voor. Deze vorm van nierkanker kent meestal een gunstiger beloop dan bovenstaande subtypen van nierkanker (14). Het chromofoob niercelcarcinoom is een tumor die ontstaat in de verzamelkanalen en is een goed afgrensbaar solide tumor (15).

2.5 Gradering

Het niercelcarcinoom kent naast de subtypen ook nog een gradatie. Het Fuhrman-classificatiesysteem is een veel gebruikt gradatie systeem en wordt gebruikt door pathologen in heel Europa en de Verenigde Staten (16). Deze manier van gradering is onafhankelijk van het subtype van de tumor. Aan de hand van de gradering van een tumor kan een voorspelling worden gedaan wat de prognose zal zijn voor de patiënt. Het Fuhrman-classificatiesysteem kent vier graderingen, graad 1 t/m 4. De patholoog bekijkt het weefsel onder de microscoop en kan beoordelen om welke graad tumor het gaat. Hoe hoger de graad, hoe slechter de prognose (17).

2.6 Behandelmethodes

Een niercelcarcinoom kan op verschillende manieren worden behandeld. De bekendste behandeling is een nefrectomie of een partiële nefrectomie. Bij deze behandeling wordt de nier in zijn geheel of gedeeltelijk verwijderd. De voorkeur gaat uit naar een partiële nefrectomie om een deel van de nier te besparen. Soms is dit onmogelijk door de grootte en de ligging van de tumor en moet de gehele nier worden verwijderd. Centraal gelegen tumoren komen vaker in aanmerking voor een gehele nefrectomie dan perifeer gelegen tumoren (18). Uit het artikel *Stakhovskyi, Oleksandr et al.* blijkt dat patiënten een grotere kans hebben om nierinsufficiëntie te ontwikkelen wanneer een nefrectomie is uitgevoerd (20%) ten opzichte van een partiële nefrectomie (65%), gemeten over een periode van 3 jaar (9). Echter vindt op dit gebied nog steeds veel onderzoek plaats, het betreft hier dus nog geen definitieve conclusie.

Andere voorbeelden van behandelingen zijn: Ablatie door middel van cryotherapie of radiofrequentie (RFA), behandeling met Pazopanib, behandeling met Sunitinib of een expectatief beleid. Expectatief beleid bij maligniteiten wordt veelal gezien in vergevorderde gemetastaseerde stadia. Dit geldt ook voor behandelingen met Pazopanib en Sunitinib. Een behandeling met ablatie kan alleen wanneer de tumor relatief klein is. Deze behandeling wordt vaak gekozen wanneer een operatie niet mogelijk is omdat de tumor moeilijk bereikbaar is, omdat de patiënt gezondheidsklachten heeft of omdat de patiënt een minder invasieve ingreep wil dan een (partiële) nefrectomie. Ablatie wordt ook vaak gedaan bij oudere patiënten of patiënten met comorbiditeit. (19).

3. Methode

3.1 Onderzoeksdesign

Het onderzoek valt onder het methodologisch domein diagnostiek. CT- en echografie onderzoeken zijn beeldvormende diagnostische onderzoeken. Door middel van een RTB kan worden bepaald of een tumor maligne of benigne van aard is. In beide gevallen, zowel bij beeldvormend onderzoek als bij een RTB, gaat het om een onderzoek naar het vaststellen en diagnosticeren van een ziekte.

Om een antwoord te kunnen geven op de hoofdvraag en de deelvragen is een kwantitatief onderzoek uitgevoerd, waarbij de resultaten zijn uitgedrukt in percentages. Het onderzoek is retrospectief omdat de onderzoeken al zijn verricht bij de patiënten. Voor het onderzoek werd gebruikgemaakt van de verslagen van de radiologen en de uitslagen van de klinisch patholoog. De reeds bestaande data werden gebruikt voor metingen en waarnemingen en zijn niet beïnvloed, waardoor het onderzoek beschrijvend en observationeel is. Het onderzoek dat de patiënt ondergaat is niet herhaald, waardoor dit een transversaal onderzoek is. Het is een niet-vergelijkend onderzoek, omdat verschillen niet met elkaar werden vergeleken (20).

3.2 Ethische aspecten

Het onderzoek viel niet onder de Wet Medische Wetenschappelijk Onderzoek (WMO) volgens het stroomdiagram WMO-toetsing, weergegeven in bijlage 2 en vereiste dus geen ethische toetsing. Wel werd het onderzoek beoordeeld door de Medisch Ethische Commissie (MEC) van het Martini Ziekenhuis.

De patiënten kregen een uniek studienummer, waardoor het onderzoek werd geanonimiseerd, zodat het onderzoek voldeed aan de eisen van de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP). Door het maken van een sleutel was te herleiden welke patiënten bij welke studienummers horen. Het databestand en de sleutel worden conform de Wet Instituut (WI) 15 jaar bewaard en kan na een aanvraag bij de MEC eventueel worden gebruikt voor vervolgonderzoek.

3.3 Onderzoekspopulatie

Voor het praktijkgericht onderzoek is gebruikgemaakt van patiëntendata uit het Radiologie Informatie Systeem (RIS) van de afdeling Radiologie in het Martini Ziekenhuis te Groningen.

Voor het onderzoek zijn 106 patiënten geselecteerd die een nierbiopsie hebben gehad na bevinding van een Small Renal Mass. De patiënten die voor dit onderzoek zijn geselecteerd, zijn gebiopteerd in het jaar 2013 t/m 2019. Omdat het nieuwe beleid pas sinds 7 jaar in werking is gesteld, is gekozen om de data van de afgelopen 6 jaar te gebruiken. Het eerste jaar werd beschouwd als overgangsjaar, waarbij wellicht het oude beleid soms ook nog toegepast werd. De patiënten zijn geselecteerd aan de hand van de onderstaande in- en exclusiecriteria.

De inclusiecriteria:

- Patiënten waarbij een SRM gevonden is op een CT-scan of echografisch onderzoek
- Patiënten waarbij na het vinden van de SRM een RTB is afgenomen
- Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten

De exclusiecriteria:

- Patiënten jonger dan 18 jaar
- Patiënten met een niertumor groter dan 5 cm

3.4 Meetinstrumenten en meetprocedure

Om te bepalen welke medische beeldvormende onderzoeken relevant zijn voor het praktijkgericht onderzoek is vanuit het ziekenhuis een lijst opgestuurd met alle onderzoeken die op de afdeling radiologie worden uitgevoerd. Uit deze lijst zijn de onderzoeken geselecteerd waarvan verwacht werd patiënten te vinden met een Small Renal Mass. De patiënten die deze geselecteerde onderzoeken hebben ondergaan zijn in een Excelbestand geplaatst waarin de patiënten- en onderzoeksgegevens, de indicatie en de medische gegevens staan vermeld. De patiëntengegevens zijn anoniem verwerkt met een uniek studienummer. In de gemaakte sleutel staat welke patiënt bij welk studienummer hoort zodat dit te herleiden is voor eventueel verder onderzoek.

De meest relevante onderzoeken uit de lijst stonden onder de naam: 'Echo nierbiopsie onder echogeleiding'. In het Excelbestand zijn zoektermen gebruikt om in zowel de indicatie als de medische gegevens te zoeken of sprake is van Small Renal Masses. De volgende zoektermen zijn hiervoor gebruikt: SRM, mass, RCC, oncocytoom, renal cell carcinoom, laesie, tumor en massa. Verder zijn uit de onderzoeken 'Echo histologisch biopt' en 'CT punctie' ook veel patiënten gevonden. Hiervoor zijn de zoektermen nier, renal, renaal, RCC, oncocytoom en SRM gebruikt. Doordat in bijvoorbeeld 'Small Renal Masses' de woorden 'renal' en 'masses' voorkomen, werden met deze zoektermen ook de patiënten gevonden met een SRM.

De onderzoeken uit de zoekopdrachten zijn grondig doorgelezen en hieruit is een selectie gemaakt van de onderzoeken die aan onze inclusiecriteria voldoen. Vervolgens is in het Healthcare Information X-change (HIX) gezocht naar de uitslagen van de biopten en de uitslagen van de eventueel genomen preparaten. Ook is genoteerd of complicaties zijn ontstaan bij genomen biopten. De informatie uit de verslagen zijn verwerkt aan de hand van de onderstaande tabel (tabel 1).

Tabel 1 Dataverzamelingstabel bij patiënten met een SRM

Patiënt	Jaar	Grootte SRM (cm)	Complicaties bij biopt	Uitslag biopt	Maligne/ Benigne	Behandeling	Uitslag preparaat	Maligne/ Benigne	Biopt conclusief
1									
2									
3									
"									

3.4.1 Statistische analyse

In het onderzoek werden verschillende variabelen onderzocht om de hoofd- en deelvragen te beantwoorden. De onafhankelijke variabele in het onderzoek is de SRM. Om de hoofdvraag te beantwoorden werden de afhankelijke variabelen sensitiviteit en specificiteit en nauwkeurigheid van een RTB onderzocht. De sensitiviteit en specificiteit en nauwkeurigheid worden uitgedrukt in percentages. Ook het aantal bespaarde (partiële) nefrectomieën na RTB werd berekend. Daarnaast werd gekeken wat het verband is tussen de grootte en de maligniteitsgraad en de conclusiviteit van het biopt. Ook werd de nauwkeurigheid van subtypering en gradering onderzocht.

Besparing (partiële) nefrectomie na RTB

Om te berekenen in hoeveel van de gevallen een nefrectomie bespaard kon worden, werd gekeken naar de aanvragen. Voor de invoering van het nieuwe beleid, werd bij twijfel over een niercelcarcinoom, altijd een (partiële) nefrectomie uitgevoerd. Met het nieuwe beleid sinds 2013 wordt eerst een biopt genomen en wanneer de tumor toch benigne blijkt te zijn, kan een (partiële) nefrectomie bespaard worden. In dit onderzoek is gekeken in hoeveel procent van de gevallen verdenking was op een niercelcarcinoom wat na het biopt toch een benigne laesie bleek te zijn. Dit werd berekend in een percentage met de volgende formule:

$$\text{Bespaard aantal nefrectomie} = 100 \times \frac{\text{benigne tumoren}}{\text{Aantal tumoren verdacht voor niercelcarcinoom}}$$

Verband tussen de maligniteitsgraad en grootte SRM

Het verband tussen de grootte van het biopt en de maligniteitsgraad werd berekend. De benodigde gegevens hiervoor werden genoteerd in onderstaande tabel (tabel 2) en het percentage maligne tumoren werd berekend met onderstaande formule:

$$\text{Percentage maligne tumoren} = 100 \times \frac{\text{Maligne tumoren}}{\text{Aantal biopsen totaal}}$$

Tabel 2 Frequentie van de grootte en de maligniteitsgraad van de tumor

Grootte v/d massa	Totaal aantal biopsen	Maligne	Benigne	Percentage maligne tumoren
0 - <1 cm				
1 - <2 cm				
2 - <3 cm				
3 - <4 cm				
4 - 5 cm				

De gegevens uit tabel 2 werden in een Excel bestand verwerkt. Omdat het meetniveau categorisch is wordt door middel van een Chi-kwadraattoets het verband tussen de twee variabelen berekend. Wanneer de uitkomst lager is dan $p = 0,05$ is sprake van een statistische significantie. Dit betekent dat naarmate de tumor groter wordt, de kans op maligniteit wordt verhoogd of verlaagd. Wanneer de uitkomst hoger is dan $p = 0,05$ betekent dit dat de maligniteitsgraad in dit onderzoek niet afhankelijk is van de grootte van de tumor.

Conclusiviteit

Het verband tussen de grootte van de tumor en de conclusiviteit van het biopt werd berekend. Dit is ook een afhankelijke variabele. In tabel 3 werd per grootte het aantal biopten, het aantal matig conclusieve biopten en het aantal niet conclusieve biopten genoteerd. Aan de hand van deze cijfers werd het verband tussen de grootte van het biopt en de conclusiviteit berekend. Dit werd berekend door middel van een Chi-kwadraattoets in Excel. Hier is voor gekozen omdat het meetniveau categorisch is. Wanneer de uitkomst van de toets lager is dan $p = 0,05$ betekent het dat dit statistisch significant is en de conclusiviteit van het biopt en de grootte van de tumor een sterk verband hebben. Wanneer de uitkomst hoger is dan $p = 0,05$ betekent dit dat de conclusiviteit niet in verband staat met de grootte van de tumor.

Tabel 2 Frequentie van de grootte van de massa en de conclusiviteit

Grootte v/d massa	Totaal aantal biopten	Matig conclusief	Niet conclusief
0 - <1 cm			
1 - <2 cm			
2 - <3 cm			
3 - <4 cm			
4 - 5 cm			

Complicaties

Ook werd berekend hoe vaak een complicatie ontstond naar aanleiding van een RTB. Na een biopt wordt altijd verslaglegging gedaan door de radioloog over de procedure. Hierin wordt aangegeven of complicaties tijdens de procedure zijn ontstaan. Ook in de ontslagbrief van de patiënt staat of de patiënt na de behandeling nog ergens last van heeft gehad. Aan de hand van deze verslagen kon worden geconcludeerd of wel of geen complicaties zijn ontstaan door de RTB. Dit werd berekend in een percentage met de volgende formule:

$$\text{Percentage complicaties} = 100 \times \frac{\text{Aantal RTB met complicaties}}{\text{Totaal aantal RTB}}$$

Sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid

Aan de hand van onderstaande tabel (tabel 4) is weergegeven hoe vaak de uitslag van het biopt en het chirurgisch preparaat met elkaar overeenkomen. Bij terecht-positieve uitslagen is uit het biopt een maligne tumor gebleken en dit komt overeen met het chirurgisch preparaat. Bij terecht-negatieve uitslagen komt de uitslag van het biopt ook overeen met het chirurgisch preparaat, alleen is de uitslag dan benigne. Met fout-positief is de uitslag van het biopt maligne, maar uit het chirurgisch preparaat blijkt dat het om een benigne tumor gaat. Naar verwachting zal dit niet veel voorkomen. Met fout-negatief is de uitslag van het biopt benigne, maar uit het chirurgisch preparaat blijkt dat het om een maligne tumor gaat. Dit kan komen doordat bijvoorbeeld gezond of necrotisch weefsel is onderzocht dat niet representatief is voor de gehele massa.

Voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag werden alleen de onderzoeken meegenomen waar zowel een biopt als een chirurgisch preparaat van onderzocht is.

Tabel 4 Uitslag biopt versus uitslag preparaat

	Preparaat positief	Preparaat negatief
Biopt positief	Terecht-positief	Fout-positief
Biopt negatief	Fout-negatief	Terecht negatief

De sensitiviteit is bepaald door de terecht-positieve uitslagen bij patiënten met een maligne tumor. Hierbij is zowel de uitslag van het biopt als van het preparaat positief. De onderzochte massa is dus maligne. De sensitiviteit werd uitgedrukt in een percentage en berekend met de volgende formule (21)(22):

$$\text{Sensitiviteit} = 100 \times \frac{\text{aantal terecht-positieven}}{\text{aantal terecht-positieven} + \text{aantal fout-negatieven}}$$

De specificiteit werd bepaald door de terecht-negatieve uitslagen bij patiënten zonder een maligne tumor. Hierbij is zowel de uitslag van het biopt als van het preparaat negatief. De onderzochte massa is dus benigne. Echter, is in dit geval vaak geen chirurgisch preparaat beschikbaar, omdat bij een benigne massa vaak geen (partiële) nefrectomie wordt uitgevoerd. In enkele gevallen wordt toch gekozen om de massa te verwijderen en te onderzoeken, in dat geval kan het chirurgisch preparaat met het biopt vergeleken worden. De onderzoeksgroep voor specificiteit is daarom kleiner. De specificiteit werd uitgedrukt in een percentage en berekend met de volgende formule (21)(22):

$$\text{Specificiteit} = 100 \times \frac{\text{aantal terecht-negatieven}}{\text{aantal terecht-negatieven} + \text{aantal fout-positieven}}$$

De nauwkeurigheid wordt ook uitgerekend aan de hand van de gegevens uit de tabel. De nauwkeurigheid zegt wat over de algemene waarschijnlijkheid of de patiënten correct zijn geclassificeerd en wordt berekend door de juiste uitslagen van de biopoten te delen door alle uitslagen van de biopoten. Formule:

$$\text{Nauwkeurigheid} = 100 \times \frac{\text{aantal terecht negatieve en positieve biopoten}}{\text{aantal terecht negatieven en terecht positieve biopoten} + \text{het aantal fout negatieve en positieve biopoten}}$$

Nauwkeurigheid subtypering en gradering

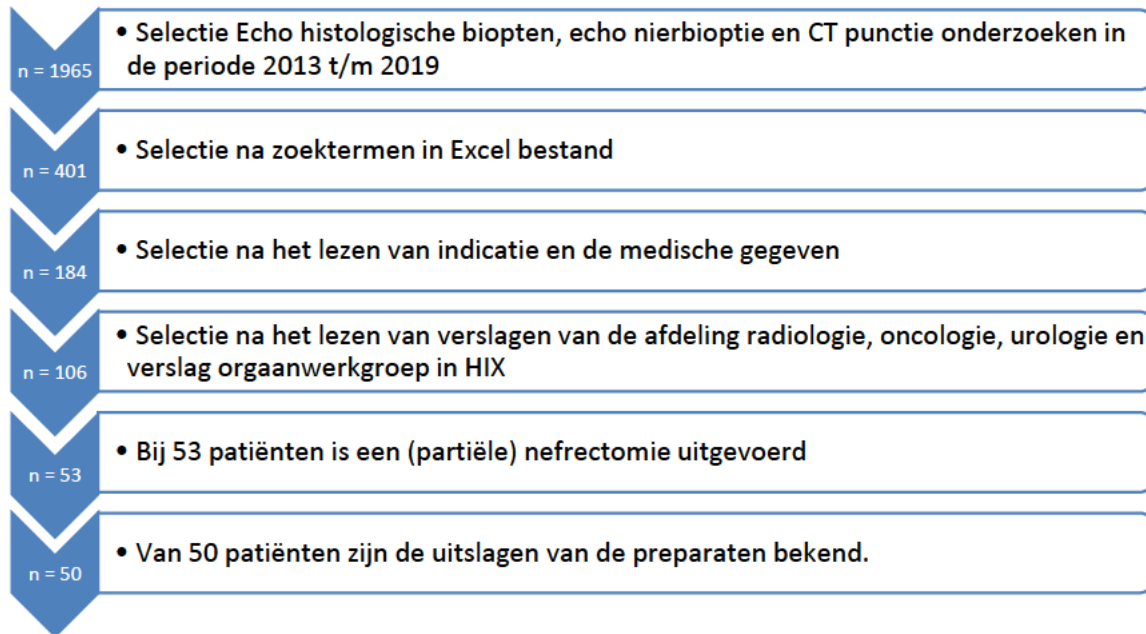
De nauwkeurigheid werd berekend betreffende subtypering en gradering. De uitslagen van de biopoten en preparaten werden genoteerd in eerder genoemde tabel (tabel 1). Hierin werd ook de Fuhrmann graad van het biopt genoteerd indien het ging om een niercelcarcinoom. Vervolgens werd berekend in hoeveel procent van de onderzoeken de uitslagen van de RTB overeenkwamen met de uitslag van het preparaat voor zowel de subtypering als de gradering.

$$\text{Percentage nauwkeurigheid} = 100 \times \frac{\text{Aantal biopoten met overeenkomende uitslagen subtypering of gradering}}{\text{Totaal aantal RTB}}$$

4. Resultaten

In de resultaten worden de uitkomsten van de voor- en nadelen van Renale Tumor Biopsie bij Small Renal Masses behandeld. De uitkomsten van het onderzoek zijn apart van elkaar behandeld. In bijlage 1 is een overzicht van de patiëntenpopulatie weergegeven.

4.1 Onderzoekspopulatie

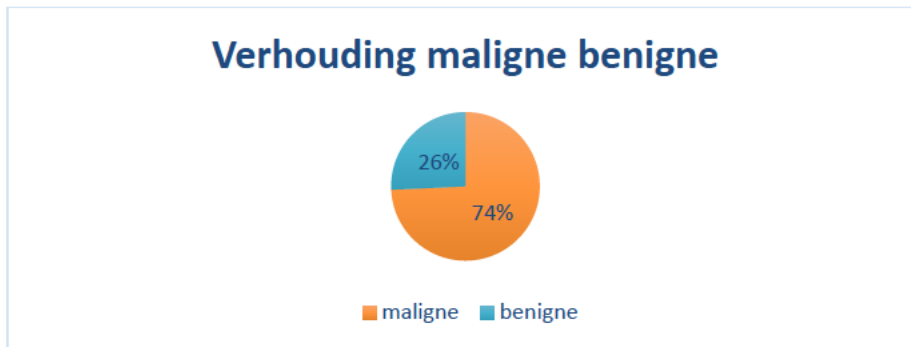


Figuur 1 Stroomdiagram onderzoekspopulatie

In figuur 1 staat de selectie van de onderzoekspopulatie per stap beschreven. Voor het praktijkgericht onderzoek zijn de onderzoeken histologische biopsen, echo nierbiopsie en CT punctie onderzoeken van 2013 tot 2019 van belang. In deze jaren zijn 1965 van deze onderzoeken uitgevoerd. Deze onderzoeken werden via de klinisch fysicus in een Excelbestand aangeleverd. In dit Excelbestand zijn de zoektermen zoals in de methode beschreven losgelaten. Het onderzoek CT punctie leverde geen resultaten voor het onderzoek. Uit de onderzoeken histologische biopsen en echo nierbiopsie zijn in totaal 401 patiënten geselecteerd. Deze 401 onderzoeken zijn gefilterd tot 184 onderzoeken door de klinische gegeven en de indicatie te lezen. De 184 overgebleven patiënten zijn opgezocht in HIX en hiervan zijn de verslagen van de afdeling radiologie, urologie, oncologie en de verslagen van de orgaanwerkgroep gelezen. Hieruit bleef een selectie over van 106 patiënten, waarvan 53 een (partiële) nefrectomie heeft ondergaan. Hiervan zijn 3 patiënten in een ander ziekenhuis geopereerd waardoor geen uitslag van het preparaat bekend is.

4.2 Verhouding tussen maligne en benigne

De eerst berekende resultaten zijn de verhoudingen maligne/benigne. Van de 106 patiënten was 1 patiënt die niet kon worden meegenomen in de berekening. Bij deze patiënt was de uitslag van het biopt niet-conclusief door necrotisch tumorweefsel en is het biopt tevens niet herhaald. Van de overgebleven 105 biopten was de uitslag van 78 patiënten maligne en van 27 benigne. De verhouding in percentages is weergegeven in figuur 2.



Figuur 2 Verhoudingen maligne/benigne

4.3 Besparing (partiële) nefrectomie na RTB

Naar aanleiding van de uitslag van het biopt wordt vaak een behandelplan opgesteld. De behandeling van de 106 gebiopteerde patiënten staat weergegeven in tabel 5. Bij 53 patiënten met een maligne tumor is een partiële- of gehele nefrectomie uitgevoerd. Bij 26 andere patiënten met een maligne tumor is gekozen voor een andere behandeling/beleid. Met een ander behandeling/beleid wordt bedoeld: Cryoablatie, RFA, Pazopanib, Sunitinib of een expectatief beleid. Bij de andere 27 patiënten bleek uit het biopt dat de tumor benigne was. Deze tumoren worden gemonitord en hierbij is meestal geen verdere behandeling noodzakelijk.

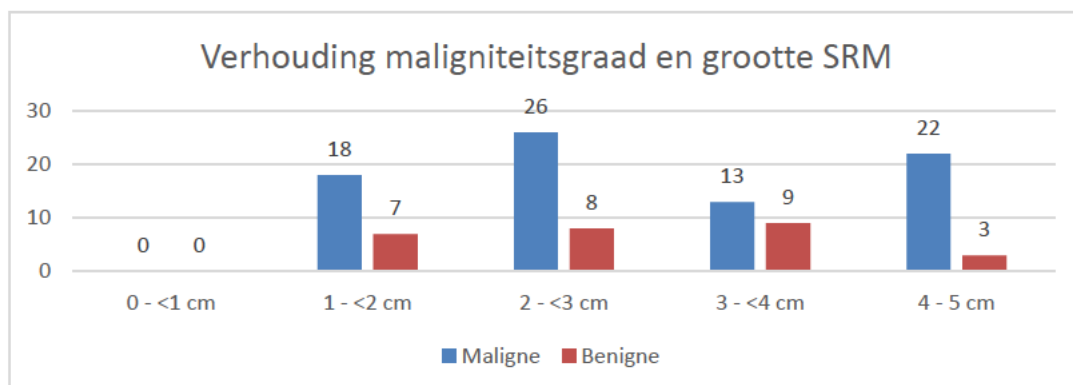
Tabel 3 Behandeling van maligne en benigne tumoren

Maligne Tumoren	Aantal patiënten
Nefrectomie	16 (15,1%)
Partiële nefrectomie	37 (34,9%)
Ander behandeling/beleid	26 (24,5%)
Benigne Tumoren	
Monitoren	27 (25,5%)

Vroeger werd volgens de literatuur bij alle SRM met verdenking op niercelcarcinoom een (partiële) nefrectomie uitgevoerd (8). Door middel van het nieuwe beleid wordt gekeken of het wel nodig is om direct een chirurgische behandeling uit te voeren. Van de 106 patiënten bij wie een SRM is aangetroffen blijkt dat 25,5% van de gevallen benigne is. Voorbeelden van benigne uitslagen zijn onder andere: Bosniak cyste, oncoctyoom of een angiomyolipoom. Bij deze patiënten is besloten om geen (partiële) nefrectomie uit te voeren. Dit betekent dus dat in 25,5% van de gevallen een chirurgische behandeling is bespaard.

4.4 Verband tussen de maligniteitsgraad en grootte SRM

Het verband tussen de maligniteitsgraad en de grootte van het SRM staan in figuur 3. In de groep SRM's van 0 – <1 cm van zijn geen RTB's genomen. In de groep SRM's van 1 – <2 cm zijn 25 RTB's genomen. Hiervan zijn 18 maligne en 7 benigne, wat resulteert in een maligne percentage van 72%. In de groep SRM's van 2 – <3 cm zijn 34 RTB's genomen. Hiervan zijn 26 maligne en 8 benigne, wat resulteert in een maligne percentage van 76,5%. In de groep SRM's van 3 – <4 cm zijn 22 biopten genomen. Hiervan zijn 13 maligne en 9 benigne. Dit resulteert in een maligne percentage van 59,1%. In de groep SRM's van 4 – 5 cm zijn 25 RTB's genomen. Hiervan zijn 22 maligne en 3 benigne wat resulteert in een maligne percentage van 88%. Het verband tussen de maligniteitsgraad en de grootte van de tumor is bepaald door middel van een Chi-kwadraattoets. De toets liet geen significant verschil zien ($p = 0,26$).



Figuur 3 Verhouding tussen de maligniteitsgraad en grootte SRM

4.5 Conclusiviteit

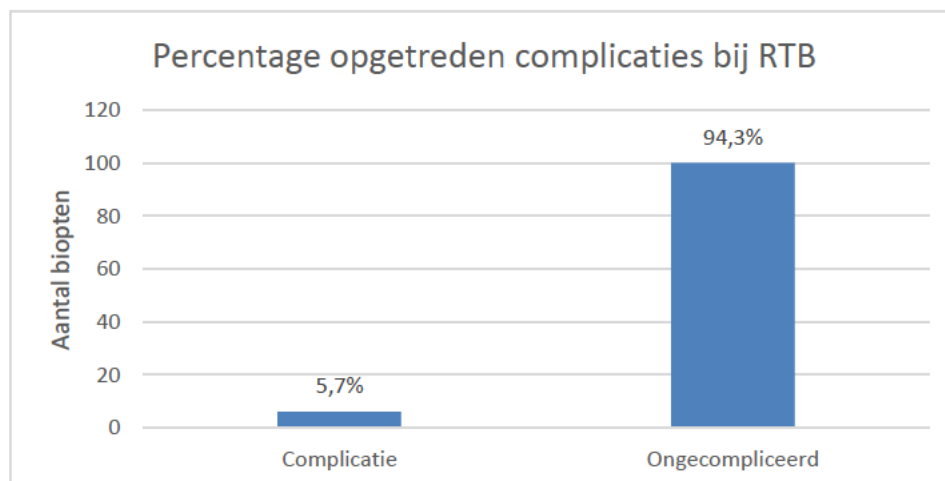
Tabel 6 geeft de frequentie tussen de grootte van de tumor en de conclusiviteit van het biopt aan. Zoals in de tabel te zien is, zijn geen biopten genomen tussen de 0 en <1 cm. In de grootte van 1 - <2 cm zijn 25 biopten genomen waarvan 1 matig conclusief was. Dit resulteert in een percentage van 4% aan matig conclusieve biopten. De groep biopten met massa's van 2 - <3 cm is de grootste groep. In deze categorie zijn 34 biopten genomen waarvan 2 matig en 1 niet conclusief, wat resulteert in een percentage van 5,8% matig conclusieve biopten en 2,9% niet conclusieve biopten. In de groep met biopten van massa's van 3 - <4 cm zijn de meeste niet conclusieve biopten genomen. Van de 22 genomen biopten waren 2 niet conclusief. Dit resulteert in een percentage van 9% aan niet conclusieve biopten. De laatste groep is de groep biopten van massa's van 4 - 5 cm. In deze groep zijn 23 biopten genomen waarvan 1 matig conclusief was. Dit resulteert net zoals bij de 1 - <2 cm categorie in een percentage van 4% aan matig conclusieve biopten. De meest voorkomende reden voor een matig of niet conclusief biopt is dat te weinig representatief tumorweefsel is gebiopteerd. In veel gevallen komt dit doordat vooral necrotisch tumor weefsel is afgenomen. Het verband tussen de grootte van de tumor en de conclusiviteit is bepaald door middel van een Chi-kwadraattoets. De toets liet geen significant verschil zien ($p = 0,90$).

Tabel 4 Frequentie van de grootte van de massa en de conclusiviteit

Grootte v/d massa	Totaal aantal bipten	Matig conclusief	Niet conclusief
0 - <1 cm	0	0 (0%)	0 (0%)
1 - <2 cm	25	1 (4%)	0 (0%)
2 - <3 cm	34	2 (5,8%)	1 (2,9%)
3 - <4 cm	22	0 (0%)	2 (9%)
4 - 5 cm	25	1 (4%)	0 (0%)

4.6 Complicaties

Bij het nemen van een biopsie kunnen complicaties optreden. In figuur 3 staat het percentage ongecompliceerde bipten en gecompliceerde bipten aangegeven. Van de 106 gebiopteerde patiënten is bij 6 patiënten een complicatie opgetreden. De andere 100 bipten waren een ongecompliceerde procedure. De complicaties die zijn gezien, zijn beperkte complicaties zoals een hematoom (n=2), hematurie (n=3), urineretentie (n=2) en stolselretentie(n=1). Bij 2 patiënten zijn meerdere complicaties opgetreden. In het onderzoek zijn geen ernstige complicaties gezien zoals een bloeding of tumorverspreiding.



Figuur 3 Percentage complicaties bij RTB

4.7 Sensitiviteit en specificiteit en nauwkeurigheid maligne versus benigne

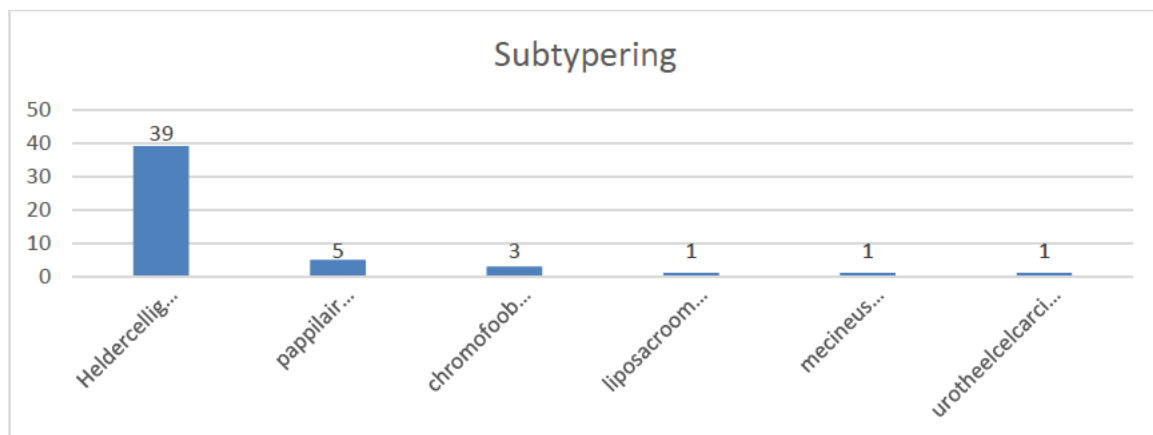
Zoals in Tabel 7 te zien is, zijn geen fout positieve of fout negatieve uitslagen vastgesteld. Alle uitslagen zijn dus terecht positief of terecht negatief. Van de 106 patiënten zijn 78 bipten genomen die terecht-positief waren. Dit houdt in dat hier maligne uitgekomen is en dat het ook daadwerkelijk maligne was. Van 27 bipten was de uitslag terecht-negatief. Uit de bipten is dus gebleken dat de tumor benigne is. Echter wordt geen partiële- of gehele nefrectomie uitgevoerd, dus uit het preparaat kan niet blijken dat de tumor inderdaad benigne is. Wel worden de patiënten met een benigne tumor altijd nog een aantal jaar gemonitord. Bij de benigne tumoren is voor dit onderzoek verdere verslaglegging over de tumor gevolgd. Bij geen enkele tumor is achteraf gebleken dat het toch een benigne tumor bleek te zijn. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de tumoren terecht negatief blijken te zijn. Deze uitslagen resulteren in een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 100% en een nauwkeurigheid van 100% betreft maligne versus benigne.

Tabel 5 Uitslag biopt versus uitslag preparaat

	Preparaat positief	Preparaat negatief
Biopt positief	78	0
Biopt negatief	0	27

4.8 Nauwkeurigheid subtypering

In totaal zijn 50 uitslagen van een preparaat bekend. Hiervan hebben 47 patiënten te maken met een niercelcarcinoom. Een niercelcarcinoom is onder te verdelen in verschillende soorten subtypen. Namelijk in de subtypen heldercellig niercelcarcinoom, pappilair niercelcarcinoom en chromofoob niercelcarcinoom. Van de 47 patiënten met een niercelcarcinoom hadden 39 patiënten een heldercellig niercelcarcinoom, 5 patiënten een pappilair niercelcarcinoom en 3 een chromofoob niercelcarcinoom. Naast de 47 niercelcarcinomen hadden 3 patiënten een ander type tumor, namelijk een retroperitoneaal gedifferentieerd liposarcoom, een mecineus adenocarcinoom met metastasen en een urotheelcelcarcinoom. De resultaten zijn weergegeven in figuur 4.



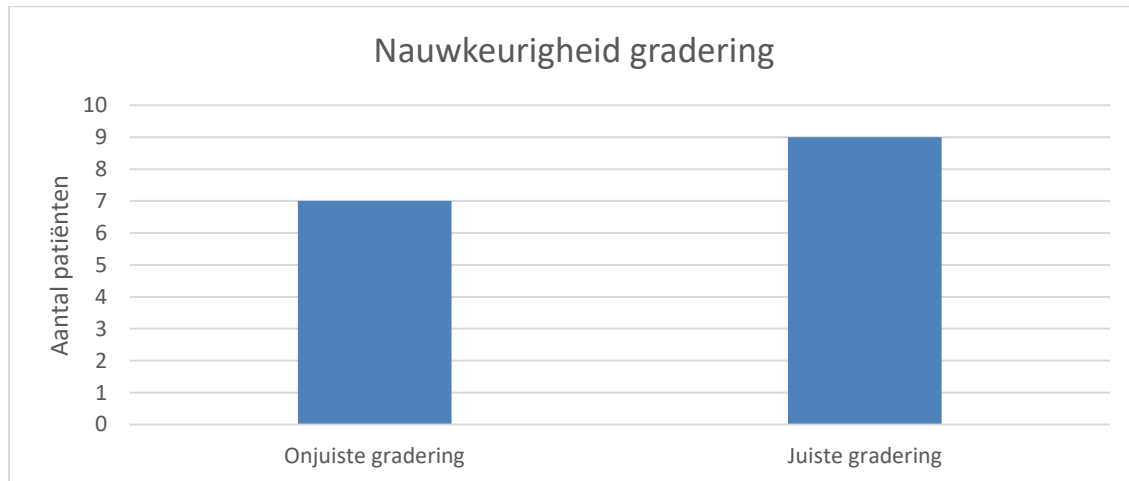
Figuur 4 Subtypering niercelcarcinoom

Het kan voorkomen dat de uitslag qua subtypering van het biopt niet overeen komt met de uitslag van de subtypering van het preparaat. In dit onderzoek was dat bij 2 van de 50 patiënten het geval. Bij één van de patiënten was de uitslag van het biopt een chromofoob niercelcarcinoom, maar uit het onderzoek van het preparaat bleek het een heldercellig niercelcarcinoom te zijn. Bij de andere patiënt kwam uit het biopt een pappilair niercelcarcinoom, maar uit het onderzoek van het preparaat bleek het om een heldercellig niercelcarcinoom te gaan. Dit resulteert in een nauwkeurigheid in subtypering van 96%.

4.9 Nauwkeurigheid gradering

Een niercelcarcinoom is in te delen in verschillende graderingen. Ook wel het Fuhrman-classificatiesysteem genoemd. Deze gradering gaat van Fuhrman graad 1 t/m Fuhrman graad 4. In dit praktijkgericht onderzoek zijn 47 patiënten met een niercelcarcinoom waar zowel het biopt als het preparaat onderzocht is. Echter is niet bij elk biopt en/of preparaat de gradering onderzocht. Van de 47 uitslagen is bij 31 patiënten de gradering onbekend. Hierbij is dus of geen gradering van het biopt bekend of geen gradering bij het preparaat bekend of geen gradering bij beide onderzoeken. Van de 47 overgebleven patiënten zijn 16 patiënten waarbij zowel bij het biopt als bij het preparaat de gradering aangegeven staat.

In Figuur 5 is de verhouding te zien van de nauwkeurigheid van gradering van biopten. Met 'juiste gradering' wordt bedoeld: de uitslag van de gradering van het biopt komt overeen met de uitslag van de gradering van het preparaat. Met de onjuiste gradering komt de uitslag betreft gradering van het biopt niet overeen met de uitslag van de gradering van het preparaat. Van de 16 patiënten is bij 7 een onjuiste gradering uit het biopt gekomen. Bij de andere 9 patiënten is een juiste gradering uit het biopt gekomen. Dit resulteert in een nauwkeurigheid van gradering van 56%.



Figuur 5 Gradering niercelcarcinoom

5. Discussie

De aanleiding van dit onderzoek was dat de opdrachtgever wetenschappelijke artikelen van *Soulen, Michael C* en *Elaine M. Caoili* aandroeg, waaruit bleek dat RTB tekort schiet als referentiestandaard om een diagnose te stellen bij SRM (7)(6). Uit dit onderzoek kwam naar voren dat dit in zijn algemeenheid niet het geval is, maar dat de gradering hierop een uitzondering vormt.

5.1 Onderzoekspopulatie

Doordat het nieuwe beleid pas 7 jaar wordt toegepast en maar een beperkt aantal patiënten voldoen aan de inclusiecriteria is de onderzoekspopulatie relatief klein. Dit geldt vooral voor het deel van het onderzoek waar ook de uitslag van het preparaat nodig is. Voor de validiteit van dit onderzoek dient het onderzoek uitgevoerd te worden met een grotere onderzoekspopulatie.

5.2 Verhouding tussen maligne en benigne

Uit de resultaten blijkt dat bij 74% van de patiënten een maligne tumor is vastgesteld en bij 26% een benigne tumor. Hierbij zijn echter de matig conclusieve bipten ook gediagnostiseerd als een maligne of benigne tumor, waardoor deze conclusie dus niet 100% betrouwbaar is. Wel is het zo dat het om patiënten van 2013 t/m 2019 gaat en dat al deze patiënten door de jaren heen gemonitord zijn. Uit de verdere verslagen lijkt de conclusie die is getrokken uit de matig conclusieve bipten wel te kloppen. De patiënten die in 2018 en 2019 zijn gebiopteerd zijn wellicht nog niet lang genoeg gemonitord om te kunnen zeggen of deze conclusie klopt. In een aantal gevallen van de matige conclusieve bipten dacht men ook dat het ging om een maligne tumor en is daarom een (partiële) nefrectomie uitgevoerd. Bij deze patiënten kwam het preparaat overeen met wat de radioloog al verwachtte.

5.3 Besparing (partiële) nefrectomie na RTB

Bij alle patiënten die gebiopteerd zijn was een verdenking op een niercelcarcinoom. Dit is te achterhalen uit de aanvragen. Wanneer men niet twijfelt of het maligne of benigne is hoeft immers geen biopt genomen te worden. Uit dit onderzoek blijkt dat in 26% van de gevallen de tumor benigne van aard is en dit zou betekenen dat in 26% van de patiënten een radicale behandeling als een partiële of gehele nefrectomie bespaard is. Het percentage van dit onderzoek is vergelijkbaar met het artikel *Finelli, et al.*, hierin staat beschreven dat 25% van de SRM benigne blijkt te zijn. Hieruit kan worden geconcludeerd dat dit een besparing van 25% aan (partiële) nefrectomieën is (8). Dit is echter niet met 100% zekerheid te concluderen omdat het niet te achterhalen is of bij deze patiënten vroeger daadwerkelijk een (partiële) nefrectomie zou zijn uitgevoerd. Het is mogelijk dat uit een eventueel vervolg onderzoek een andere diagnose is gesteld en sprake was van een andere behandeling.

5.4 Verband tussen de maligniteitsgraad en grootte SRM

De resultaten betreffende de maligniteitsgraad en de grootte van de tumor zijn geen resultaten waar een conclusie uit getrokken kan worden. Omdat bij tumoren groter dan 5 cm nog steeds geldt dat een partiële (nephrectomie) uitgevoerd wordt, was het de verwachting dat hoe groter de massa, hoe hoger de maligniteitsgraad. Uit het onderzoek is gebleken dat tussen de maligniteitsgraad en de grootte van de tumor geen sprake is van een significant verschil ($p = 0,26$). In de literatuur wordt echter bevestigd dat naarmate de tumor groter wordt, de kans op maligniteit wordt verhoogd. In het onderzoek van *Rothman, Jason* wordt namelijk beschreven dat met elke toename van 1 cm van de massa de kans op een hoogwaardige ziekte toeneemt met 13% (23). Dit wordt ook bevestigd in het onderzoek van *Schlomer, Bruce et al.*, waaruit blijkt dat het percentage maligne tumoren toenam met 72,1% bij SRM's < 2 cm en met 93,7% bij tumoren > 7 cm (24). Dit onderzoek kent een relatief kleine onderzoekspopulatie ($n=106$) in vergelijking met de onderzoeken *Rothman, Jason* ($n=19.932$) en *Schlomer, Bruce et al.* ($n=349$), waardoor dit verschil kan optreden.

5.5 Conclusiviteit

Van de 106 patiënten waren 3 bipten niet conclusief, bij één van de bipten was normaal nierweefsel gebiopteerd en uit het andere biopt kwam alleen gezond niermerg. Daarnaast waren 5 bipten matig conclusief, maar daar kon wel uit worden geconcludeerd of de tumor maligne of benigne was. De bipten waren matig-conclusief omdat veel necrotisch tumorweefsel is gebiopteerd, toch bevatte het biopt voldoende representatief weefsel om een conclusie te kunnen trekken.

Wat interessant is voor dit onderzoek zijn de niet conclusieve uitslagen. Hierbij is te weinig representatief weefsel gebiopteerd waardoor de patholoog geen conclusie kon trekken of de tumor maligne of benigne is. Bij twee patiënten is het biopt herhaald en bij één patiënt zijn meerdere beeldvormende onderzoeken uitgevoerd, waar uiteindelijk een conclusie op getrokken is. In totaal zijn 3 niet conclusieve bipten genomen. Dit resulteert in een percentage van 2,8% inconclusieve bipten. Dit is veel minder dan in vergelijkbare artikelen van *J.C. Bernhard et al.* en *Hwang Gyun Jeon et al.* waar een inconclusiviteit van 7,7% en 11,1% is gemeten (25)(26). Wat namelijk opvallend is, is dat bij sommige patiënten per procedure meerdere bipten zijn genomen. In de verslaglegging van dit onderzoek staat niet of alle bipten conclusief waren, maar alleen of een conclusie getrokken kon worden op één van de bipten. Uit een onderzoek van *Shannon et al.* blijkt dat bij het nemen van 1 biopt per procedure 30% van de bipten onvoldoende conclusief waren. Bij het nemen van 2 tot 4 bipten per procedure waren 22% van de bipten onvoldoende conclusief (29). Hieruit blijkt dus dat het nemen van het aantal bipten invloed heeft op de conclusiviteit. Voor dit praktijkgericht onderzoek was het ook de bedoeling om te onderzoeken hoe vaak gemiddeld een biopt per procedure genomen wordt, maar in de verslaglegging wordt te weinig aangegeven hoe vaak een biopt genomen wordt om hier een betrouwbare uitspraak over te kunnen doen.

Tevens zijn tijdens het lezen van de verslagen regelmatig niet conclusieve bipten gezien bij massa's met de diameter > 5 cm. Omdat deze onderzoeken niet voldoen aan de inclusiecriteria, zijn deze patiënten niet mee genomen in het onderzoek. Bij massa's kleiner dan 1 cm zijn geen bipten genomen. Dit komt waarschijnlijk omdat massa's kleiner dan 1 cm slechter zichtbaar zijn op medische beeldvorming en nog niet gedetecteerd worden. Ook worden zeer kleine laesies minder snel verdacht van een maligniteit.

In vergelijkbare onderzoeken is ook onderzoek gedaan naar het verband tussen de grootte van de tumor en de conclusiviteit van het biopt. Echter zijn in deze onderzoeken niet de diameters per centimeter genoteerd, maar hier is gekeken naar tumoren groter of kleiner dan 3 cm. Uit het onderzoek van *Lechevallier et al.* (2000) blijkt dat 37% van de biopten <3 cm niet conclusief waren. Van de biopten >3 cm was 9% niet conclusief (27). Uit een onderzoek van *Rybicki et al.* blijkt dat bij 13% van de tumoren < 3 cm de biopten niet conclusief waren. Bij tumoren tussen de 4 – 6 cm waren de biopten in 2,3% van de gevallen niet conclusief (28). Uit deze cijfers blijkt dat bij kleinere tumoren vaker een niet conclusief biopt genomen wordt. In dit praktijkgericht onderzoek blijkt geen significant verschil te zitten tussen de grootte van de tumor en de conclusiviteit van het biopt ($p = 0,90$). Dit verschil kan worden verklaard doordat niet wordt genoteerd in de verslaglegging van de patholoog of alle biopten per procedure conclusief zijn. Tevens is de onderzoekspopulatie relatief klein.

Om een beter en betrouwbaarder beeld te krijgen van het verband tussen de conclusiviteit van het biopt en de grootte van de tumor zou een vervolgonderzoek uitgevoerd moeten worden met een grotere onderzoekspopulatie. Doordat regelmatig niet conclusieve biopten voorkomen bij tumoren >5 cm zouden tevens alle tumoren tot een grootte van bijvoorbeeld 8 cm meegenomen kunnen worden.

5.6 Complicaties

Uit de resultaten is gebleken dat vrij weinig complicaties zijn ontstaan bij het nemen van de RTB's bij SRM. Bij 5,7% van de RTB's is een complicatie ontstaan. Het ging hierbij om kleine complicaties als een hematoom, hematurie, urineretentie en stolsolretentie. Ernstige complicaties zoals tumorspreiding of bloedingen zijn niet voorgekomen. In een vergelijkbaar artikel van *Rou Wang et al.* blijkt dat bij het nemen van een RTB bij SRM in 7,2 % van de gevallen een complicatie ontstond (30). In een artikel van *Mezut remzi et al.* is bij 5% van de patiënten een complicatie opgetreden bij het nemen van een RTB (31). Dit zijn vergelijkbare cijfers met die van dit onderzoek.

5.7 Sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid maligne versus benigne

De sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid betreffende RTB bij SRM van dit onderzoek is zeer hoog. De sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid is namelijk 100%. Uit dit onderzoek kan dus worden geconcludeerd dat biopsie op dit gebied zeer nauwkeurig is. Dit blijkt ook uit vergelijkbare artikelen. Uit een onderzoek van *Schular J. Halverson et al.* blijkt RTB bij SRM een sensitiviteit van 90%, een specificiteit van 100% en een nauwkeurigheid van 92% (32). Uit een artikel van *Hiten D. et al.* blijkt RTB bij SRM een sensitiviteit van 97,5% en een specificiteit van 96,2% te hebben (33). Opvallend is dat wanneer oudere artikelen worden gelezen over sensitiviteit en specificiteit van RTB hier een verschil te zien is in de uitslagen vergeleken met latere artikelen. Zo blijkt uit onderzoeken van *Christopher B. et al. (1999)* en *Mustafa Sofikerim et al. (2010)* dat RTB bij SRM een sensitiviteit van 81-83% en 84% en een specificiteit van 60-33% en 74% (34)(35) en een nauwkeurigheid van 76-80% en 90%. Het verschil tussen de oudere artikelen en de recente artikelen kan komen doordat de nieuwe technieken sterk verbeterd zijn in de afgelopen jaren. Ook is het mogelijk dat de resultaten beïnvloed zijn doordat het slechts om een relatief kleine onderzoekspopulatie van 50 patiënten gaat. Met een grotere onderzoekspopulatie was de uitkomst betrouwbaarder geweest.

Over de specificiteit van dit onderzoek valt het volgende nog op te merken: de specificiteit geeft een indicatie over de nauwkeurigheid betreft benigne tumoren. Bij de benigne tumoren is geen (partiële) nefrectomie uitgevoerd, waardoor dus ook geen onderzoek gedaan is naar een preparaat. In dit onderzoek is dus de conclusie getrokken op de verslagen van de follow-up van de patiënt. Nu betreft

dit onderzoek patiënten uit 2013-2019 en is voor de patiënten uit de laatste paar jaren de follow-up nog vrij kort om een conclusie te trekken of het inderdaad om een maligne tumor gaat.

5.8 Nauwkeurigheid subtypering

Van 50 patiënten was de uitslag van het preparaat bekend. Van deze 50 patiënten waren 2 patiënten waarbij een onnauwkeurigheid is gedetecteerd in de subtypering. Dit resulteert in een nauwkeurigheid van subtypering van 96% en is vergelijkbaar met het artikel van *Allesandro volpe et al.* waar de nauwkeurigheid 93% is (36). In het artikel *Aaron J. et al.* is een nauwkeurigheid van 88% betreffende subtypering gemeten (37). In vergelijking met de literatuur scoort het Martini Ziekenhuis beter op de nauwkeurigheid betreffende subtypering. Echter dateren de artikelen uit 2008 en 2010, waardoor het denkbaar is dat in de tussentijd de techniek verbeterd is.

5.9 Nauwkeurigheid gradering

De nauwkeurigheid betreffende gradering komt niet zo betrouwbaar uit het onderzoek. Uit het onderzoek blijkt namelijk dat RTB zeer onnauwkeurig is in het graderen van een niercelcarcinoom, RTB kent namelijk een nauwkeurigheid van slechts 56%. Toch is dit resultaat niet geheel onverwacht. In het onderzoek van *Neuzillet en Schmidbauer et al.* is ook de nauwkeurigheid van de Fuhrmangraad berekend met een resultaat van respectievelijk 69,8% en 76% (38)(39). Dit zijn echter geen recente onderzoeken (2004 en 2007). Wel is het zo dat dit onderdeel van het onderzoek het minst betrouwbaar is door de kleine onderzoekspopulatie. Doordat vaak geen gradering bij de uitslag van het biopt of het preparaat vermeld stond bleef een kleine onderzoekspopulatie over van slechts 16 personen. Dit is een te kleine onderzoeksgroep om te kunnen spreken van een betrouwbaar onderzoek.

5.10 Conclusie

De nadelen van RTB's wegen niet op tegen de voordelen hiervan. Tijdens het bioteren ontstaan wel complicaties, maar dit is maar bij een zeer beperkt aantal het geval. De complicaties die zijn opgetreden zijn geen ernstige complicaties zoals tumorspreiding of bloedingen. De grootste opbrengst van RTB is het voorkomen van een onnodige (partiële) nefrectomie. Bij ongeveer een kwart van de patiënten kan deze ingreep bespaard worden door het nieuwe beleid en dit weegt zwaar op tegen de kleine complicaties die ontstaan bij RTB's. Voorafgaand aan het onderzoek was de verwachting dat een aanbeveling gedaan kon worden ten aanzien van de grootte van de SRM en het nemen van een RTB. De verwachting was dat een verband bestaat tussen de grootte van de SRM's en de maligniteitsgraad en dat bij kleine SRM's vaak onnodig een biopt genomen wordt. Dit is echter niet het geval. Betreft de grootte van de SRM's en de conclusiviteit is ook geen significant verschil naar voren gekomen. Wat wel uit dit onderzoek naar voren is gekomen is dat RTB een zeer betrouwbare toevoeging is in het diagnosticeren van SRM's. Dit geldt ook voor het subtyperen. Echter is de nauwkeurigheid van gradering middels RTB zeer onnauwkeurig, maar dit heeft geen drastische gevolgen voor de behandeling van de SRM. Of het nu gaat om een Fuhrmann graad 2 of Fuhrmann graad 3, in de meeste gevallen zal een (partiële) nefrectomie plaatsvinden. Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat het nieuwe beleid een goede toevoeging is bij het diagnosticeren van SRM's en dat de voordelen zwaar opwegen tegen de geringe nadelen van RTB. In tegenstelling tot de verwachting voorafgaand aan het onderzoek is het onverstandig om een groep uit te sluiten voor RTB's bij SRM's.

6 Literatuur

1. nierkanker-groot.png (1190×800) [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: <https://www.kwf.nl/sites/default/files/2020-02/nierkanker-groot.png>
2. Nierkanker / Niercelcarcinoom [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: https://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker/wat-is/nierkanker?pk_campaign=grantskwf&pk_kwd=%2Bniertumoren&gclid=CjwKCAiA44LzBRB-EiwA-jJipH2HJ8gKTP4xX-Mrf6lclmTRrOaeRJhKJor2_3OOao74YPVu4WtToRoCAQwQAvD_BwE
3. Soorten nierkanker | Kanker.nl [Internet]. [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker/wat-is/soorten-nierkanker>
4. De diagnose nierkanker komt vaak onverwacht | Pfizer [Internet]. [cited 2020 Mar 11]. Available from: <https://www.pfizer.nl/nierkanker/diagnose-nierkanker-komt-vaak-onverwacht>
5. Groot risico op toevalsbevindingen bij beeldvormende diagnostiek | Huisarts & Wetenschap [Internet]. [cited 2020 Mar 11]. Available from: <https://www.henw.org/artikelen/groot-risico-op-toevalsbevindingen-bij-beeldvormende-diagnostiek#Tabel>
6. Caoili EM, Davenport MS. Role of percutaneous needle biopsy for renal masses. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(1):20–6.
7. Soulen MC. Small Renal Masses: Challenges for the Radiologist. *Radiology*. 2018;288(1):91–2.
8. Finelli A, Ismaila N, Bro B, Durack J, Eggener S, Evans A, et al. Management of small renal masses: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):668–80.
9. Stakhovskiy O, Yap SA, Leveridge M, Lawrentchuk N, Jewett MAS. Small renal mass: What the urologist needs to know for treatment planning and assessment of treatment results. *Am J Roentgenol*. 2011;196(6):1267–73.
10. Wat is een biopsie? [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.allesoverkanker.be/vraag/wat-een-biopsie>
11. Zelman, Mark Trompary, Elaine Raymond, Jill Holdaway, Paul Mulvihill M Lou. *Pathologie*. 2014;
12. Koul H, Huh J-S, Rove KO, Crompton L, Koul S, Meacham RB, et al. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2011;1(2):240–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969126%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3180049>
13. Niercelcarcinoom - Classificatie - Richtlijn - Richtlijndatabase [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niercelcarcinoom/diagnostiek/pathologie/classificatie.html>
14. Nierkanker - Stichting DUOS [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://stichtingduos.nl/nierkanker/>
15. Orphanet: Chromofoob niercelcarcinoom [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=NL&Expert=319303
16. Pathology Grading of Renal Cell Carcinoma: Definition, Microscopic Findings [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1612022->

overview#showall

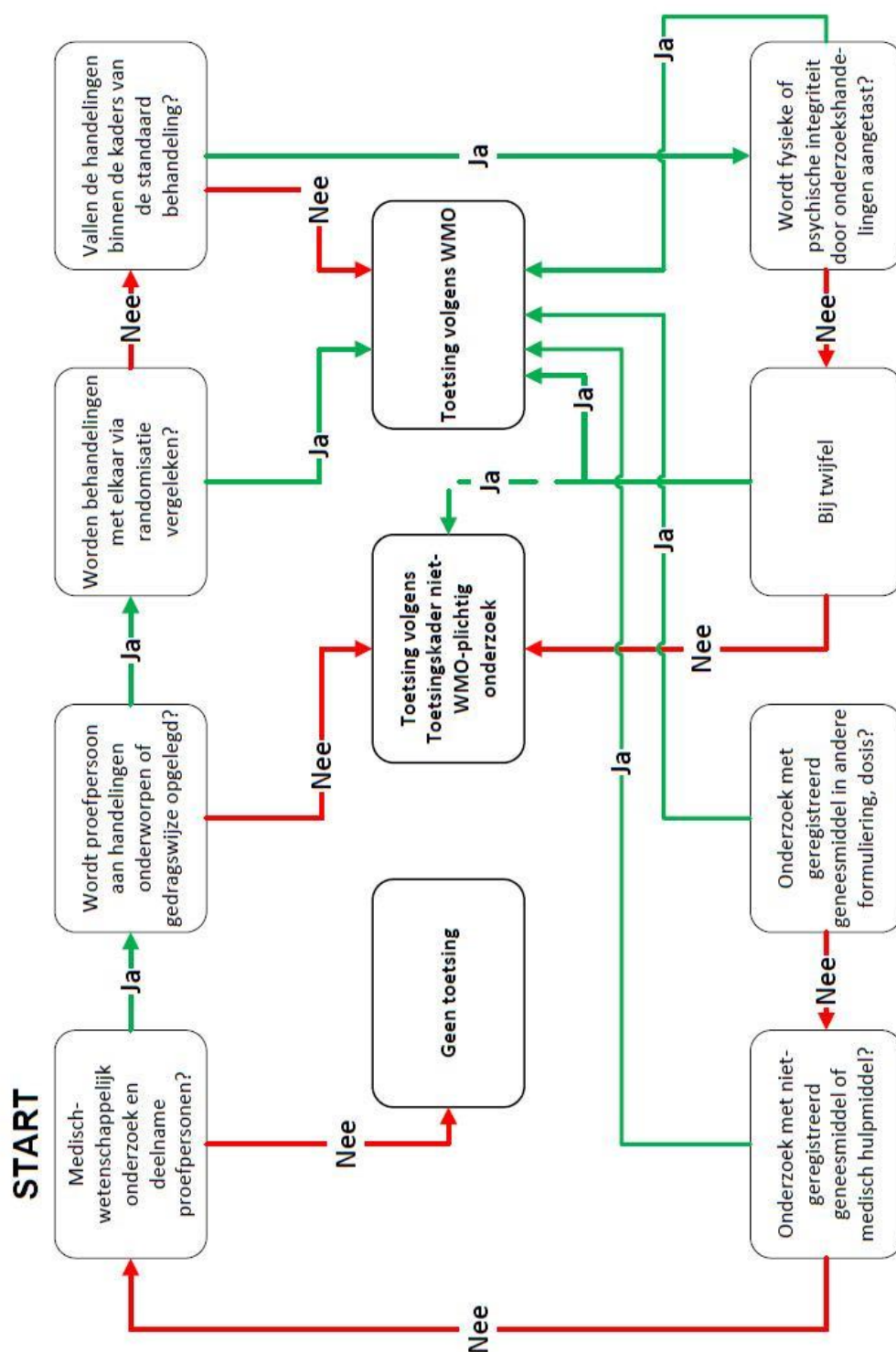
17. Niercelcarcinoom - Gradiëring - Richtlijn - Richtlijndatabase [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from:
<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niercelcarcinoom/diagnostiek/pathologie/gradiering.html>
18. Handreiking EEN, Operatieassistenten V. Ok urologie.
19. Cryoablatie bij nierkanker [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from:
<https://www.kanker.nl/kankersoorten/nierkanker/behandeling-en-bijwerkingen/cryoablatie-bij-nierkanker>
20. Bakker E, Buuren van H. Onderzoek in de gezondheidszorg. 2014. 44–46 p.
21. Uitslagen en testeigenschappen | RIVM [Internet]. [cited 2020 Mar 11]. Available from:
<https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoeken-en-screeningen/screening-theorie/uitslagen-en-testeigenschappen>
22. Sensitiviteit en specificiteit - Wikipedia [Internet]. [cited 2020 Mar 11]. Available from:
https://nl.wikipedia.org/wiki/Sensitiviteit_en_specificiteit
23. Rothman J, Egleston B, Wong Y-N, Iffrig K, Lebovitch S, Uzzo RG. Histopathological Characteristics of Localized Renal Cell Carcinoma Correlate With Tumor Size: A SEER Analysis. J Urol [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 May 18];181(1):29–34. Available from:
<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2008.09.009>
24. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, Venkatesh R, Bhayani SB. Pathological Features of Renal Neoplasms Classified by Size and Symptomatology. J Urol [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 May 18];176(4):1317–20. Available from:
<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2006.06.005>
25. Bernhard JC, Bigot P, Pignot G, Baumert H, Zini L, Lang H, et al. The accuracy of renal tumor biopsy: analysis from a national prospective study. World J Urol [Internet]. 2015;33(8):1205–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-014-1432-0>
26. Jeon HG, Seo S II, Jeong BC, Jeon SS, Lee HM, Choi HY, et al. Percutaneous Kidney Biopsy for a Small Renal Mass: A Critical Appraisal of Results. J Urol [Internet]. 2016;195(3):568–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.09.073>
27. Lechevallier E, André 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 Aug 1;216(2):506–10.
28. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, Fielding JR, Silverman SG. Percutaneous Biopsy of Renal Masses : Sensitivity and Negative Setting and Size of Masses. 2003;(May):1281–7.
29. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The Value of Preoperative Needle Core Biopsy for Diagnosing Benign Lesions Among Small, Incidentally Detected Renal Masses. J Urol. 2008;180(4):1257–61.
30. Wang R, Wolf JS, Wood DP, Higgins EJ, Hafez KS. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in Management of Small Renal Masses. Urology. 2009 Mar 1;73(3):586–90.
31. Remzi M, Marberger M. Renal Tumor Biopsies for Evaluation of Small Renal Tumors: Why, in Whom, and How? Vol. 55, European Urology. Elsevier; 2009. p. 359–67.
32. Halverson SJ, Kunju LP, Bhalla R, Gadzinski AJ, Alderman M, Miller DC, et al. Accuracy of

- determining small renal mass management with risk stratified biopsies: Confirmation by final pathology. *J Urol*. 2013;189(2):441–6.
33. Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Diagnostic accuracy and risks of biopsy in the diagnosis of a renal mass suspicious for localized renal cell carcinoma: Systematic review of the literature. *J Urol*. 2016 May 1;195(5):1340–7.
 34. 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* [Internet]. 1999 Oct [cited 2020 May 18];162(4):1282–4. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2968265-1>
 35. Sofikerim M, Tatlsen A, Canoz O, Tokat F, Demirtas A, Mavili E. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology*. 2010 Sep 1;76(3):614–8.
 36. 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 1;180(6):2333–7.
 37. Blumenfeld AJ, Guru K, Fuchs GJ, Kim HL. Percutaneous biopsy of renal cell carcinoma underestimates nuclear grade. *Urology*. 2010 Sep 1;76(3):610–3.
 38. 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;171(5):1802–5.
 39. 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;53(5):1003–12.

Bijlage 1: Overzicht totale patiëntenpopulatie

Variabel	Aantal (%)	Totaal
Leeftijd		N = 106
Gemiddeld (spreiding)	66 (27-91)	
Geslacht		N = 106
Man	78 (73,6)	
Vrouw	28 (26,4)	
Tumor		N = 105
Maligne	78 (74)	
Benigne	27 (26)	
Complicaties		N = 106
Ongecompliceerd	100 (94,3)	
Complicatie	6 (5,7)	
Subtype		N = 47
Heldercellig	39	
Papillair	5	
Chromofob	3	

Bijlage 2: Stroomdiagram MWO-toetsing



Akkoord opdrachtgever



Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Academie voor Gezondheidsstudies, Hanzehogeschool Groningen
Petrusdriessenstraat 3
9714 CA Groningen
tel: (050) 595 3800

Gegevens van de student(en)

Naam: Maartje Krebbeks
Adres: [REDACTED]
Plaats: [REDACTED]
Telefoon: [REDACTED]
E-mail: m.krebbeks@mzh.nl

Naam: Sylvia Dik
Adres: [REDACTED]
Plaats: [REDACTED]
Telefoon: [REDACTED]
E-mail: s.dik@st.hanze.nl

Definitieve titel (en subtitel) van het onderzoek

Wat zijn de voor- en nadelen van Renale Tumor Biopsie bij Small Renal Masses in het Martini Ziekenhuis

- Hierbij verklaart de opdrachtgever of externe begeleider dat hij/zij kennis heeft genomen van het hierboven vermelde onderzoek en dat hij/zij akkoord gaat met de inhoud van de bachelor scriptie.
- De bachelor scriptie mag **wel** door de Hanzehogeschool aangeboden worden voor plaatsing op het internet (HBO kennisbank).
- Het onderzoek mag **wel** door de studenten ter publicatie aangeboden worden.
- De samenvatting mag **wel** in de brochure geplaatst worden.
- De poster mag **wel** gepresenteerd worden door de studenten tijdens de postermarkt MBRT.

Datum: 24-05-2020

Naam opdrachtgever: R. Reijmes opdrachtgever, scriptiebegeleider

Paraaf opdrachtgever:



Waardering door de opdrachtgever en/of extern begeleider	
Opmerkingen inhoudelijk	
Opmerkingen inzet studenten	Door de corona perikelen was de opstart lastig, maar door goede inzet en veel contact zoeken hebben de studenten een prima ontwikkeling doorgemaakt. En is de vraag beantwoord.
Opmerkingen algemeen	Prettige samenwerking de studenten hebben weinig begeleiding nodig, als er vragen waren hebben ze contact gezocht.