



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Variation in diagnosis, treatment and outcome in colon and rectal cancer

Elferink, M.A.G.

Citation

Elferink, M. A. G. (2011, September 7). *Variation in diagnosis, treatment and outcome in colon and rectal cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17818>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17818>

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

Samenvatting

Dikkedarmkanker is een groot gezondheidsprobleem in Nederland. Het is de derde meest voorkomende vorm van kanker bij mannen en de tweede meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. In 2008 werden meer dan 12.000 nieuwe patiënten met dikkedarmkanker gediagnosticeerd en overleden bijna 5.000 patiënten aan deze ziekte. Dikkedarmkanker kan worden onderverdeeld in colontumoren (tumoren in de dikke darm) en rectumtumoren (tumoren in het laatste deel van de dikke darm, de endeldarm). De overleving van zowel patiënten met colontumoren als patiënten met rectumtumoren is de afgelopen jaren verbeterd, onder andere door veranderingen in de behandeling. Verdere verbetering van de uitkomst kan bereikt worden door de zorg te optimaliseren. Multidisciplinaire richtlijnen over de diagnose en behandeling van patiënten met dikkedarmkanker geven, gebaseerd op wetenschappelijk bewijs, aanbevelingen over de beste zorg. Deze richtlijnen zouden daarom goed opgevolgd moeten worden. Verschillende factoren zouden kunnen leiden tot variatie tussen regio's en ziekenhuizen in het opvolgen van richtlijnen. Het doel van dit proefschrift was om factoren te identificeren die invloed hebben op de kwaliteit van zorg en op de uitkomst van patiënten met dikkedarmkanker door de variatie in diagnose, behandeling en uitkomst van patiënten met colon- en rectumtumoren in Nederland te onderzoeken. Gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie werden gebruikt voor de analyses.

In **hoofdstuk 2** worden trends in de behandeling en uitkomst van patiënten met dikkedarmkanker gerapporteerd en worden locoregionale recidieven bij patiënten met colontumoren geanalyseerd. **Hoofdstuk 2.1** beschrijft de verandering in behandeling en uitkomst van patiënten met rectumtumoren in Nederland in de periode 1989-2006. In overeenstemming met de verandering van postoperatieve naar preoperatieve radiotherapie in de richtlijnen, zagen wij een stijging van het percentage patiënten met stadium II en III dat preoperatieve radiotherapie heeft ontvangen en een daling van het percentage patiënten dat postoperatieve radiotherapie heeft ontvangen. Neoadjuvante chemoradiatie is in 2005 geïntroduceerd in Nederland, hoewel sommige patiënten met stadium II en III al met deze therapie behandeld werden in de periode 1994-1998. Het percentage patiënten dat behandeld werd met neoadjuvante chemoradiatie steeg geleidelijk in de afgelopen jaren. Zowel het gebruik van adjuvante chemotherapie bij patiënten met stadium III als het gebruik van chemotherapie bij patiënten met stadium IV nam toe, voornamelijk onder jongere patiënten. De 5-jaars relatieve overleving steeg bij mannen van 53% in de periode 1989-1993 naar 60% in the periode 2004-2006 en bij vrouwen van 53% naar 59%. Patiënten met stadium III hadden de grootste overlevingswinst. Veranderingen in behandelingsstrategieën hebben een belangrijke rol gespeeld in de verbeterde overleving.

Hoofdstuk 2.2 geeft een overzicht van de trends in behandeling en uitkomst van patiënten met colontumoren in Nederland in de periode 1989-2006. Er werd een aanzienlijke stijging waargenomen in het gebruik van adjuvante chemotherapie bij patiënten met stadium III en een iets minder grote stijging bij patiënten met stadium II, voornamelijk bij jongere patiënten. Het gebruik van chemotherapie bij patiënten met stadium IV nam ook toe. De 5-jaars relatieve overleving steeg van 52% in de periode 1989-1993 naar 58% in de periode 2004-2006 bij mannen en van 55% naar 58% bij vrouwen. De verbetering in overleving was het grootst bij patiënten met stadium III. Dit zou kunnen samenhangen met het toegenomen gebruik van adjuvante chemotherapie.

Door de veranderingen in de behandeling van rectumtumoren, is de interesse voor locoregionale recidieven bij patiënten met rectumtumoren toegenomen. Ondanks vergelijkbare locoregionale recidiefpercentages bij patiënten met colontumoren, zijn er slecht een paar studies gepubliceerd over locoregionale recidieven bij patiënten met colontumoren. Daarom had **hoofdstuk 2.3** als doelen het beschrijven van de incidentie van locoregionale recidieven in een grote groep patiënten met colontumoren, het identificeren van voorspellende factoren en het bepalen van risicogroepen voor locoregionale recidieven. Het 5-jaars locoregionaal recidiefpercentage was 6,4% bij patiënten met colontumoren gediagnosticeerd in de periode 2000-2003. Het risico op het ontwikkelen van locoregionale recidieven was het grootst in de periode van 0,5 tot 1 jaar na de operatie. Voorspellende factoren waren linkszijdige tumoren, T3-T4 tumoren, positieve lymfeklieren en het niet krijgen van adjuvante chemotherapie. Een Locoregionaal Recidief Risico Score, gebaseerd op deze voorspellende factoren, werd berekend en er werden 4 risicogroepen bepaald. Het 5-jaars locoregionaal recidiefpercentage was 2,5% voor de groep met het laagste risico en 25,1% voor de groep met het hoogste risico.

De keuze van de behandeling en een juiste schatting van de prognose worden bepaald door een adequate staging. Daarom moet een voldoende aantal lymfeklieren worden onderzocht. Er is geen wijdverbreid geaccepteerde norm voor het aantal lymfeklieren dat onderzocht zou moeten worden. De richtlijnen van de International Union Against Cancer (UICC) adviseren om minstens 12 lymfeklieren te onderzoeken, terwijl de Nederlandse richtlijnen voor dikkedarmkanker een minimum van 10 onderzochte lymfeklieren aanbevelen. In **hoofdstuk 3** werd de kwaliteit van de lymfeklierevaluatie van patiënten gediagnosticeerd met colon- en rectumtumoren in de periode 2000-2006 geanalyseerd. De mediaan van het aantal onderzochte lymfeklieren was 7 bij patiënten met rectumtumoren (**hoofdstuk 3.1**) en 8 bij patiënten met colontumoren (**hoofdstuk 3.2**). Ondanks dat er een verbetering in het aantal onderzochte lymfeklieren werd geobserveerd over de jaren, toonden beide studies aan dat in de totale studieperiode in minder dan 50% van de patiënten een adequate lymfeklierevaluatie werd uitgevoerd. Hierdoor

zouden positieve lymfeklieren gemist kunnen worden, omdat het percentage van patiënten met positieve lymfeklieren toeneemt bij een toenemend aantal onderzochte lymfeklieren. Het aantal onderzochte lymfeklieren werd beïnvloed door geslacht, diepte van de tumoringroei, positieve lymfeklieren, lokalisatie van de tumor en type operatie. Patiënten met rectumtumoren die preoperatieve radiotherapie kregen, hebben minder kans op een adequate lymfeklierevaluatie.

Zowel bij rectumtumoren als bij colontumoren vonden we dat patiënten van wie de lymfeklieren onderzocht werden in een academisch pathologie laboratorium meer kans hadden op een adequate lymfeklierevaluatie. Er werd grote variatie tussen individuele pathologie laboratoria gevonden. De mediaan van het aantal onderzochte lymfeklieren liep tussen pathologie laboratoria uiteen van 4 tot 15 lymfeklieren bij colontumoren en van 4 tot 11 lymfeklieren bij rectumtumoren. Na correctie voor de variatie op het niveau van de pathologie laboratoria bleef er variatie op het ziekenhuisniveau, zowel bij patiënten met colontumoren als bij patiënten met rectumtumoren. Dit suggereert dat zowel chirurgen als pathologen een rol spelen bij een adequate lymfeklierevaluatie.

Het risico op overlijden nam toe bij een afnemend aantal onderzochte lymfeklieren, zowel bij patiënten met positieve lymfeklieren als bij patiënten met negatieve lymfeklieren. In beide groepen hadden patiënten met minder dan 10 onderzochte lymfeklieren een significant hoger risico op overlijden in vergelijking met patiënten met 10-12 onderzochte lymfeklieren. Ook werd in beide studies de rol van de lymfeklierratio (het aantal positieve lymfeklieren gedeeld door het totaal aantal onderzochte lymfeklieren) bij de overleving onderzocht. Het risico op overlijden nam toe bij een toenemende lymfeklierratio en er werd aangetoond dat de lymfeklierratio een belangrijke voorspellende factor was voor de prognose van patiënten met stadium III colon- en rectumtumoren.

De studies in **hoofdstuk 4** beschrijven de variatie in het opvolgen van richtlijnen en in de uitkomst naar regio's en karakteristieken van individuele ziekenhuizen in de periode 2001-2006 in Nederland. In **hoofdstuk 4.1** werd het opvolgen van de richtlijnen met betrekking tot de aanbevelingen over preoperatieve radiotherapie en chemoradiatie bij patiënten met rectumtumoren bepaald. Grote variatie tussen individuele ziekenhuizen in het gebruik van preoperatieve radiotherapie werd aangetoond. Het percentage patiënten dat preoperatieve radiotherapie kreeg, varieerde van 100% tot minder dan 50% per ziekenhuis. Mannen, jongere patiënten, patiënten met een diepere tumoringroei en met positieve lymfeklieren kregen vaker preoperatieve radiotherapie. Patiënten die gediagnosticeerd werden in opleidingsziekenhuizen of academisch ziekenhuizen kregen minder vaak preoperatieve radiotherapie vergeleken met patiënten die gediagnosticeerd werden in niet-opleidingsziekenhuizen en patiënten die gediagnosticeerd werden in hoogvolume

ziekenhuizen kregen vaker preoperatieve radiotherapie vergeleken met patiënten die gediagnosticeerd werden in laagvolume ziekenhuizen. Er was variatie tussen IKC-regio's in het gebruik van preoperatieve radiotherapie en in de toediening van chemoradiatie. De postoperatieve mortaliteit was lager bij vrouwen, jongere patiënten, patiënten die een abdominoperineale resectie ondergingen en patiënten die gediagnosticeerd werden in hoogvolume ziekenhuizen. In totaal waren er geen verschillen in overleving tussen ziekenhuistypes en -volumes. Patiënten met T1 rectumtumoren die gediagnosticeerd waren in hoogvolume ziekenhuizen hadden een betere overleving dan patiënten die gediagnosticeerd waren in laagvolume ziekenhuizen.

In **hoofdstuk 4.2** wordt het opvolgen van richtlijnen met betrekking tot de aanbevelingen over lymfeklierevaluatie en adjuvante chemotherapie bij patiënten met colontumoren geanalyseerd. Grote variatie tussen individuele ziekenhuizen in adequate lymfeklierevaluatie wordt aangetoond. Het percentage patiënten bij wie 10 of meer lymfeklieren werden onderzocht varieerde van 70% tot minder dan 20% per ziekenhuis. Bij patiënten die gediagnosticeerd werden in academisch ziekenhuizen werden vaker 10 of meer lymfeklieren onderzocht vergeleken met patiënten die gediagnosticeerd werden in niet-opleidingsziekenhuizen en bij patiënten die gediagnosticeerd werden in hoogvolume ziekenhuizen werden minder vaak 10 of meer lymfeklieren onderzocht vergeleken met patiënten gediagnosticeerd in laagvolume ziekenhuizen. Tevens werden grote verschillen gevonden in het gebruik van adjuvante chemotherapie. Het percentage van patiënten met stadium III die adjuvante chemotherapie kreeg varieerde van meer dan 90% tot minder dan 50% tussen individuele ziekenhuizen. Mannen, jongere patiënten en patiënten die gediagnosticeerd waren in de recentere jaren kregen vaker adjuvante chemotherapie. Adjuvante chemotherapie werd minder vaak toegediend bij patiënten die gediagnosticeerd werden in opleidingsziekenhuizen en academische ziekenhuizen. Patiënten die gediagnosticeerd werden in academische ziekenhuizen en hoogvolume ziekenhuizen hadden een betere overleving dan patiënten die gediagnosticeerd werden in, respectievelijk, niet-opleidingsziekenhuizen en laagvolume ziekenhuizen.

De conclusie is dat voor de verbetering van de kwaliteit van zorg en de uitkomst, het onvoldoende is om de aandacht op één factor te richten. Er bestaat aanzienlijke variatie in het opvolgen van richtlijnen bij patiënten met colon- en rectumtumoren in Nederland. Er werden grote verschillen gevonden tussen ziekenhuizen en pathologie laboratoria in de nauwkeurigheid van het stadieren van lymfeklieren en tussen ziekenhuizen en IKC-regio's in toegepaste behandelstrategieën. Om de kwaliteit van zorg, een goede vergelijking tussen ziekenhuizen en waarschijnlijk de uitkomst te optimaliseren, zou er meer aandacht moeten zijn voor het verminderen van de variatie in stadiering en behandeling. Een deel van de geobserveerde variatie is geassocieerd met het type en volume van

ziekenhuizen en pathologie laboratoria. Echter, de grote verschillen tussen individuele instituten suggereren dat deze karakteristieken niet alle variatie kunnen verklaren. Om doelen voor verbetering te krijgen, is verder onderzoek noodzakelijk voor het identificeren van andere factoren die variatie tussen individuele ziekenhuizen veroorzaken, bijvoorbeeld door het monitoren van het gehele zorgproces. Dit zal medische specialisten feedback over hun prestaties kunnen leveren en zal waarschijnlijk meer inzicht geven in aspecten die verbeterd kunnen worden.