



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Quality assurance in surgical oncology

Peeters, K.C.M.J.

### Citation

Peeters, K. C. M. J. (2007, March 28). *Quality assurance in surgical oncology*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/11462>

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/1887/11462>

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

**Samenvatting**

**Participating Centers D1D2 trial**

**Participating investigators**

**TME trial**

**List of publications**

**Curriculum Vitae**

**Nawoord**





## SAMENVATTING

### Hoofdstuk 1

De kwaliteit van de gezondheidszorg staat onder voortdurende aandacht van de media. Ranglijsten van de "beste ziekenhuizen in Nederland" worden met enige regelmaat gepubliceerd en patiënten worden aangemoedigd met zorg hun dokter en/of ziekenhuis uit te kiezen. Ook de medewerkers in de gezondheidszorg zelf hebben kwaliteit hoog op de agenda gezet. De Inspectie voor de Volksgezondheid heeft in samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, de Nederlandse Federatie van UMC's en de Orde van Medisch Specialisten een aantal prestatie-indicatoren geformuleerd. Volgens de Inspectie zijn dit 'meetbare aspecten van de zorg die een aanwijzing geven over de kwaliteit, de veiligheid, de doelmatigheid en de toegankelijkheid van de zorg in ziekenhuizen.' Voorbeelden van prestatie-indicatoren zijn decubitusregistratie en -preventie, registratie van postoperatieve wondinfecties, percentage patiënten met een heupfractuur dat binnen één kalenderdag geopereerd wordt, percentage patiënten dat binnen 5 dagen na het eerste polikliniek bezoek voor een afwijking in de borst de uitslag goed- of kwaadaardig krijgt etc. Elk ziekenhuis is verplicht deze indicatoren te meten en rapporteren zodat deze voor (potentiële) patiënten, zorgverzekeraars en toezicht-houders openbaar zijn. Men mag veronderstellen dat deze indicatoren bruikbaar zijn mits zij een natuurgetrouwe afspiegeling vormen van de kwaliteit van zorg, en bovendien aanzetten tot activiteiten die de kwaliteit van zorg vervolgens doen toenemen. Ten aanzien van het eerste is gesuggereerd dat dit op zijn minst twijfelachtig is gezien de beperkte kwaliteit van de aangeleverde data, de geringe accuraatheid van de meetmethode, de afwezigheid van correctie voor ziekteverscheidenheid en tenslotte de toevalsvariatie die een correcte interpretatie van prestatie-indicatoren bemoeilijkt.

Hoewel er uitvoerig gediscussieerd kan worden over de wijze waarop kwaliteit van de zorg het best gemeten kan worden, is het een aanlokkende en wellicht logische gedachte dat er enig verband bestaat tussen de kwaliteit en de uitkomst van de zorg. Echter, vooraleer men spreekt van kwaliteitsmeting in de zorg, is het wellicht verstandig het begrip kwaliteit eerst te definiëren. De 'van Dale' omschrijft kwaliteit als een 'bepaalde gesteldheid, een hoedanigheid, mate waarin iets geschikt is om voor een bepaald doel gebruikt te worden'. Indien men een medische behandeling tracht te kwalificeren is vergelijking met een standaard onontbeerlijk. Binnen de oncologische zorg zijn vele standaarden ontwikkeld die hun beslag hebben gekregen in richtlijnen en/of protocollen. Deze standaarden zijn gebaseerd op een multidisciplinaire consensus en gestoeld op wetenschappelijk verkregen bewijs. Een voorbeeld ter verduidelijking: specialisten in Europa die vanuit meerdere disciplines betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met endeldarmkanker, zijn recentelijk overeengekomen dat het vervaardigen van een MRI scan, voorafgaand aan de behandeling, van groot belang is om de lokale uitgebreidheid van de kwaadaardigheid vast te stellen. Men zou kunnen stellen dat het achterwege laten van een MRI scan een slechte kwaliteit van zorg impliceert. Indien er op

vergelijkbare wijze consensus wordt bereikt over meerdere diagnostische en therapeutische trajecten, ontstaat er een referentiekader waarbinnen het medisch handelen getoetst kan worden. Het ontwikkelen van een standaard vereist de nodige inspanningen, maar kan grotendeels van achter het bureau plaats vinden. Echter, het vervolgens introduceren en handhaven van een tevoren vastgesteld kwaliteitsniveau is een veeleisende taak. Hiertoe zal een scala maatregelen nodig zijn variërend van goede registratie van behandeltrajecten, training van medewerkers in de zorg en, indien noodzakelijk, kwaliteit verhogende interventies. 'Quality assurance' oftewel 'kwaliteitsborging' omvat alle maatregelen die nodig zijn om een van tevoren vastgesteld kwaliteitsniveau te introduceren en vervolgens te handhaven.

Het behandelen van kankerpatiënten is 'team work'. Een optimale planning van het diagnostische en behandeltraject (inhoudelijk en logistiek) vereist de inbreng van meerdere specialisten. In geval van endeldarmkanker heeft de radioloog een belangrijke rol in het beoordelen van de MRI scan van het kleine bekken: de lokale uitgebreidheid van de tumor kan op deze wijze nauwkeurig beoordeeld worden waardoor van tevoren (tot op zekere hoogte) kan worden bepaald of de tumor volledig verwijderd kan worden (met negatieve (circumferentiële) resectie marges). Indien dit het geval is, zal de radiotherapeut conform de huidige landelijke richtlijn kortdurende radiotherapie (5x5 Gy) toedienen waarna de chirurg een TME (Totale Mesorectale Excisie) zal uitvoeren (zie later). Indien er volgens de MRI scan sprake is van lokale uitgebreidheid, komt de patiënt in aanmerking voor langdurige radiotherapie (50.4 Gy, 1.8 Gy per fractie), hetgeen de tumor in volume doet afnemen waardoor resectie met negatieve marges beter mogelijk wordt. In toenemende mate wordt aan dit radiotherapieschema chemotherapie toegevoegd, hetgeen het effect van de radiotherapie doet toenemen. Hierdoor ontstaat er ook een verantwoordelijkheid voor de medisch oncoloog in de diagnostische "work up". Nadat de preoperatieve behandeling is voltooid, opereert de chirurg volgens de TME techniek waarbij onder zicht van belangrijke zenuwstructuren in het kleine bekken, de tumor inclusief het vet daaromheen wordt verwijderd. De patholoog onderzoekt het verwijderde weefsel en beoordeelt onder andere de doorgroei door de darmwand, de aanwezigheid van eventuele lymfkliermetastasen, en de radicaliteit van de resectie. Het mag duidelijk zijn dat een dergelijke multidisciplinaire benadering resulteert in een behandeling die duidelijk op de individuele patiënt is toegespitst.

De specialisten die in engere zin betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met solide tumoren zijn de chirurg, de radiotherapeut en de medisch oncoloog. De chirurg levert, om begrijpelijke redenen, de grootste bijdrage aan de genezing van kankerpatiënten: het grootste deel van de 'tumour load' kan immers niet anders dan op chirurgische wijze verwijderd worden. De radiotherapeut en de medisch oncoloog dragen "slechts" bij aan een relatief geringe toename van locoregionale controle en overleving. Kwaliteitsverbetering door protocollering en standaardisatie vindt reeds lange tijd plaats bij de radiotherapeuten en medisch oncologen. Voor de chirurgie ligt dat beduidend anders. Het toedienen van een bestraling dan wel chemotherapie is redelijk uniform en in zekere zin goed reproduceer-

baar. Een operatie echter is een vorm van behandeling die onvoorspelbare elementen in zich draagt: elke patiënt is uniek met de nodige anatomische varianten. Bovendien kunnen onverwachte gebeurtenissen het beloop en resultaat van een operatie beïnvloeden. Dit zou het idee kunnen oproepen dat chirurgie niet te standaardiseren is en derhalve niet aan zekere kwaliteitstoetsing onderworpen zou kunnen worden. Het tegendeel is echter waar: in verschillende Europese landen (waaronder Nederland) is de TME techniek op grote schaal geïntroduceerd door middel van het trainen van chirurgen. TME resulteert in vergelijking met conventionele chirurgie (stomp verwijderen van de rectumtumor uit het kleine bekken) in lagere lokaal recidief percentages en verbeterde overleving, en is bovendien geassocieerd met betere postoperatieve blaas- en seksuele functie ten gevolge van het identificeren en sparen van belangrijke zenuwstructuren. Lange tijd is gedacht dat veel van de lokaal recidieven die ontstonden na de behandeling van endeldarmkanker, toe te schrijven waren aan het (agressieve) biologische gedrag van deze tumoren. Nu is het inmiddels duidelijk dat de kwaliteit van de (chirurgische) behandeling van grotere betekenis is. De resultaten van TME vormen het referentiekader waarbinnen de chirurgische behandeling dient te worden getoetst. Standardisatie van chirurgie is niet alleen nodig om de kwaliteit van de behandeling te vergroten, te objectiveren en te toetsen. Het dient ook ter vermindering van de verschillen in de uitkomst van de behandeling. Dit is temeer nodig indien klinische studies worden geïnitieerd die de waarde van nieuwe chemotherapeutica moeten vaststellen. Nieuwe chemotherapeutica worden vaak opgenomen indien zij een relatief geringe verbetering laten zien ten opzichte van de tot dan toe geldende behandeling. (MOSAIC trial: toevoeging van oxaliplatin aan 5FU als adjuvante behandeling voor stadium II en III coloncarcinoom levert een toename op van 1.1% overall survival na 3 jaar: van 86.6% naar 87.7%, niettemin wordt dit regime in toenemende mate als standaardbehandeling toegediend). Het versturende effect van de variatie in de chirurgische behandeling belemmert het accuraat vast stellen van het 'netto' effect van nieuwe, vaak veelbelovende maar ook dure geneesmiddelen.

Het huidige proefschrift kwam tot stand met financiële ondersteuning door de European Organisation of Research and Treatment (EORCT) te Brussel dat een fellowship ter beschikking stelde ten behoeve van "Quality assurance in surgical oncology". De Dutch Gastric Cancer Trial and de TME studie vormen de basis van dit proefschrift. De eerstgenoemde studie heeft de waarde van uitgebreide lymfklierdissectie onderzocht bij patiënten met maagkanker. Kwaliteit van de chirurgie werd gewaarborgd door intensieve training van chirurgen, 'on-site' instructie door ervaren chirurgen en gedetailleerde controle van chirurgische en pathologische gegevens door speciaal daartoe aangestelde trial coördinatoren. Uitgebreide dissecties worden veelvuldig toegepast in Japan, alwaar maagkanker de meest voorkomende vorm van kanker is. Kortweg geformuleerd, laten de resultaten van deze studie zien dat uitgebreide chirurgie (D2 dissectie) geassocieerd is met meer complicaties en postoperatieve sterfte dan beperkte chirurgie. Er is bovendien geen overlevingsvoordeel van D2 chirurgie. Wellicht dat er enig voordeel van D2 dissectie is indien postoperatieve sterfte gereduceerd kan worden.

De TME studie heeft de waarde van kortdurende preoperatieve radiotherapie (5x5 Gy) onderzocht bij patiënten met een mobiel rectumcarcinoom die geopereerd werden volgens de TME principes. Analoog aan de D1D2 studie werden de chirurgen uitgebreid getraind in deze nieuwe techniek. Bovendien werden ook de andere disciplines (radiotherapie en pathologie) onderwerpen aan een strikt kwaliteitsborgingprogramma.

*Hoofdstuk 2* bevat een overzichtartikel over de diverse aspecten van de behandeling van maag- en endeldarmkanker. De noodzaak en voordelen van kwaliteitsborging van chirurgie worden benadrukt. Er is echter ook aandacht voor de veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van radio- en chemotherapie.

*Hoofdstuk 3* is een 'editorial', handelend over een Japanse prospectief gerandomiseerde studie die de waarde heeft onderzocht van adjuvante chemotherapie in maagkanker patiënten die uitgebreide chirurgie (D2 dissectie) hadden ondergaan. In totaal werden 252 patiënten gerandomiseerd tussen 'chirurgie-alleen' of chirurgie gevolgd door chemotherapie. Opvallend was dat van alle geïncludeerde patiënten er slechts 2 een locoregionaal recidief kregen, een uitstekend resultaat dat ongetwijfeld grotendeels valt toe te schrijven aan de uitgebreidheid van de lymfklierdissectie. Het editoreel bespreekt de ontwikkelingen op het gebied van maagkanker, bediscussieert waarom er een grote discrepantie bestaat tussen de Japanse en Westerse behandelresultaten, en beschouwt de rol van (neo-)adjuvante therapie in relatie tot de kwaliteit en uitgebreidheid van chirurgie.

Het verkrijgen van locoregionale controle bij de behandeling van patiënten met een maagcarcinoom is van groot belang. In Japan wordt dit gerealiseerd door het toepassen van uitgebreide lymfklierdissectie. Ondanks het feit dat de lange termijn resultaten van de D1D2 studie geen overlevingsvoordeel van uitgebreide dissectie aantonen, is er niettemin een voordeel van de D2 dissectie denkbaar indien de postoperatieve sterfte verder gereduceerd zou kunnen worden. Behoud van de pancreasstaart en milt lijken hieraan bij te kunnen dragen. Een alternatief behelst het voorkómen van onnodige dissectie van niet aangedane lymfklieren. Dit impliceert het preoperatief kunnen identificeren van de status van de regionale lymfklieren. Het zogenaamde "Maruyama Program" biedt hiertoe een mogelijkheid: het bestaat uit een Japanse database van 3843 maagcarcinoom patiënten en koppelt 7 patiëntkarakteristieken die allen pre-/peroperatief te bepalen zijn aan de waarschijnlijkheid dat de afzonderlijke lymfklierstations zijn aangedaan. Van alle patiënten in de D1D2 trial is bekend welke lymfklierstations werden geresecteerd. Als afgeleide hiervan werd voor elke patiënt de zogenaamde Maruyama Index of Unresected Disease (MI) berekend: een kwantitatieve maat voor de achtergebleven tumor load. De prognostische betekenis van de MI werd reeds eerder aangetoond in een grote Amerikaanse prospectief gerandomiseerde studie naar de waarde van adjuvante radio-chemotherapie. In *hoofdstuk 4* werd nagegaan of

ten eerste, deze MI van prognostische betekenis was in de D1D2 trial en ten tweede of het Maruyama Program dus gebruikt zou kunnen worden voor een op het individu toegespitste chirurgische behandeling.

Op grond van de beschikbare gegevens kon de MI berekend worden voor 648 van de 711 patiënten die curatief behandeld werden. De minimale follow-up bedroeg 11 jaar. De MI in D1D2 trial was aanzienlijk lager dan in de eerder genoemde Amerikaanse trial, wijzend op minder resttumor in de Nederlandse dan in de Amerikaanse trial. Bovendien bleek de MI, in tegenstelling tot de uitgebreidheid van de lymfklierdissectie (D1 vs. D2), van prognostische betekenis voor zowel de algehele overleving als de ziektevrije overleving.

Concluderend bleek de MI een maat voor de achterbleven tumor load. Bovendien had deze index prognostische betekenis. Aangezien de MI pre-/peroperatief bepaald kan worden, kan deze als leidraad gebruikt worden om niet aangedane lymfklieren in situ te laten. Zodoende kan postoperatieve morbiditeit en mortaliteit beperkt worden zonder de locoregionale controle en overleving te compromitteren. Met nadruk moet gesteld worden dat de waarde van de MI slechts retrospectief is vastgesteld, prospectief valideren is de volgende stap.

De uitgebreidheid en kwaliteit van de behandeling van patiënten met maagkanker bepaalt in grote mate de prognose van deze patiënten. Ook andere factoren zoals leeftijd, uitgebreidheid van ziekte, tumorlocatie en –differentiatie spelen echter een grote rol. De huidige wijze van stageren (TNM classificatie) concentreert zich ‘slechts’ op doorgroei van de tumor door de maagwand (T-stadium) en de eventuele aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Zowel patiënten als artsen hebben in toenemende mate behoefte aan zo nauwkeurige prognosebepalingen. Het zogenaamde nomogram biedt soelaas: een nomogram is een voorspellend model waarin alle factoren worden meegewogen waarvan bekend is (op grond van multivariate analyses) dat zij prognostische betekenis hebben. Het nomogram voor maagcarcinoom patiënten werd ontwikkeld in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, VS. *Hoofdstuk 5* beschrijft een validatiestudie waarbij het nomogram dat zijn waarde slechts had getoond in 1 Amerikaans ziekenhuis, werd getest in patiënten uit de D1D2 studie (patiënten afkomstig uit 80 ziekenhuizen). Tevens werd het discriminerend vermogen van het nomogram vergeleken met die van de tegenwoordig gehanteerde AJCC stadiëring.

Er waren 459 patiënten van wie allen gegevens beschikbaar waren die nodig waren voor het calculeren van het nomogram. Het nomogram bleek een beter discriminerend vermogen te hebben dan de AJCC stadiëring (concordantie index 0.77 vs. 0.75,  $P < 0.001$ , Z-test). Het bleek bovendien een nauwkeurige voorspeller van de ziekte-specifieke overleving. Bovendien was het nomogram in staat om patiënten die door de AJCC stadiëring een zelfde prognose toegedicht kregen maar die feitelijk niet hadden, afzonderlijk te identificeren. Kortom, het nomogram is een goede voorspeller met adequaat discriminerend vermogen en kan wellicht in de toekomst gebruikt worden om high risk patiënten te identificeren die in aanmerking



zouden kunnen komen voor adjuvante therapie. Bovendien zijn nomogrammen bijzonder gebruiksvriendelijk en te downloaden via [www.nomograms.org](http://www.nomograms.org).

*Hoofdstuk 6* beschrijft een studie naar factoren die risicoverhogend zijn voor het optreden van klinisch manifeste naadlekkage na TME. Hoewel TME resulteert in betere lokale controle en overleving in vergelijking met conventionele chirurgie, zijn er aanwijzingen dat er een groter risico is op naadlekkage. Dit hangt mogelijk samen met het verwijderen het mesorectum waardoor de bloedvoorziening van de naad gecompromitteerd kan raken. Een andere mogelijke verklaring is het feit dat ten gevolge van TME een ruimte achterblijft in de presacrale ruimte die opgevuld raakt met geïnfecteerd hematoom dat vervolgens doorbreekt in de gezonde naad, hetgeen leidt tot een naadlekkage. Naadlekkage is verantwoordelijk voor veel morbiditeit en zelfs mortaliteit. Dientengevolge is het zaak alle mogelijke maatregelen te treffen teneinde het risico op naadlekkage te reduceren.

Van 924 patiënten uit de TME studie die een laag anterieure resectie hadden ondergaan werden alle mogelijke risicofactoren in kaart gebracht en bezien of er een correlatie bestond met het optreden van naadlekkage. Uit de multivariaat analyse bleek de aanwezigheid van een ontlastend stoma, alsmede de plaatsing van een drain in de presacrale ruimte de enige 2 significante factoren die waren gecorreleerd met een minder vaak optreden van naadlekkage (8.2% vs. 16.0%, RR 1.89 (1.24-2.90),  $P=0.003$  resp. 9.6% vs. 23.5%, RR 2.53 (1.57-4.09,  $P<0.001$ ). Bovendien waren deze 2 factoren geassocieerd met een gunstig beloop in geval van naadlekkage. Het is opmerkelijk te noemen dat er een sterk wisselend beleid bestaat in chirurgisch Nederland ten aanzien van het aanleggen van stoma's en het plaatsen van drains. Er bestaat derhalve een noodzaak om meer standaardisatie aan te brengen teneinde de kans op het optreden van klinisch manifeste naadlekkage terug te dringen.

*Hoofdstuk 7* handelt over de late effecten van preoperatieve radiotherapie (5x5 Gy) en TME bij patiënten die zijn behandeld wegens een rectumcarcinoom. Naast "harde" eindpunten zoals overleving en locoregionale controle ontstaat er in toenemende mate aandacht voor de functionele resultaten van de multidisciplinaire behandeling van patiënten met een rectumcarcinoom. Er werd onderzocht in welke mate defecatie- en blaasfunctiestoornissen bestaan bij patiënten met een mobiel rectumcarcinoom, die behandeld werden middels TME, al dan niet in combinatie met kortdurende preoperatieve radiotherapie. Tevens werd stomafunctie onderzocht en de tevredenheid van patiënten met defecatie en blaasfunctie. Lange termijn morbiditeit werd geanalyseerd bij patiënten die gerandomiseerd werden in de TME trial. Nederlandse patiënten zonder een lokaal en/of afstandsrecidief kregen een vragenlijst toegestuurd.

Vijfhonderd en zevenennegentig van de 708 aangeschreven patiënten (84%) retourneerden een ingevulde vragenlijst. Incontinentie voor feces kwam vaker voor bij bestraalde patiënten (62% vs. 38%,  $P < 0.001$ ), evenals de het dragen van opvangmateriaal wegens deze inconti-

nentie (56% vs. 33%,  $P < 0.001$ ). Bovendien was er vaker sprake van rectaal bloedverlies (11% vs. 3%,  $P = 0.004$ ) en slijmverlies (27% vs. 15%,  $P = 0.005$ ) in geval van radiotherapie. Bovendien voelden bestraalde patiënten zich meer beperkt ten gevolge van defecatiestoornissen in het ondernemen van dagelijkse activiteiten dan niet bestraalde patiënten. Er bestonden aanzienlijke blaasfunctiestoornissen die echter niet statistisch verschilden tussen bestraalde en niet-bestraalde patiënten.

Hoewel TME de mogelijkheid biedt tot het identificeren en sparen van zenuwen die van belang zijn voor een adequate blaasfunctie en defecatie, is er blijkbaar een aanzienlijke lange termijn morbiditeit van TME. Bovendien leidt kortdurende preoperatieve radiotherapie tot additionele defecatiestoornissen. Er dient echter opgemerkt te worden dat in deze studie een gezonde controlegroep ontbrak. Wellicht is een deel van de gerapporteerde functiestoornissen fysiologisch en derhalve leeftijdgebonden van aard. Niettemin kan worden gesteld dat er meer aandacht moet komen voor zenuwidentificatie en -sparing, en dat er nagegaan moet worden of het additionele nadelige effect van radiotherapie deels voorkomen kan worden door patiënten met een rectumcarcinoom selectiever te bestralen.

*Hoofdstuk 8* rapporteert de resultaten van de TME studie na een mediane follow-up van 6 jaar. De vroege resultaten na een follow-up van 2 jaar toonden een significante reductie in lokaal recidieven (2.4 vs. 8.2%,  $P < 0.001$ ) ten gunste van bestraalde patiënten. Er was echter geen overlevingswinst (82.0% vs. 81.8%,  $P = 0.84$ ), mogelijk ten gevolge van een korte follow-up duur.

Na 6 jaar bleek er sprake te zijn van persisterend significant verschil in lokale controle (5-jaars getallen: 5.6% vs. 10.9%,  $P < 0.001$ ), echter nog altijd niet resulterend in een overlevingsverschil (64.2% vs. 63.5%,  $P = 0.902$ ). Het is mogelijk dat een verschil van slechts 5.3% in lokaal recidief percentages te klein om de overleving in gunstige zin te beïnvloeden. Bovendien komen prognosebepalende afstandsmetastasen veel voor, ongeacht of er sprake is van voorbestraling of niet (25.8% vs. 28.3%,  $P = 0.387$ ).

Subgroep analyses kunnen van belang zijn om de waarde van preoperatieve radiotherapie beter te kunnen inschatten teneinde selectiever te kunnen bestralen. Er kleven echter ook nadelen aan subgroup analyses: de 'power' is vaak onvoldoende om statistische significantie aan te tonen dan wel te ontcrachten en 'subgroups' zijn bovendien voorafgaand aan de behandeling niet als zodanig betrouwbaar te onderscheiden. Derhalve dienen de resultaten van subgroup analyses niet zonder meer geëxtrapoleerd te worden naar de dagelijkse praktijk in een poging de indicaties voor preoperatieve radiotherapie te versmallen. Niettemin vormen deze analyses een vorm van 'evidence'. Volgens deze analyses hebben alleen patiënten met tumoren tussen de 5 en 10 centimeter van de anaalring baat bij radiotherapie (3.7% vs. 13.7%,  $P < 0.001$ ). Bij proximale laesies (tussen 10 en 15 centimeter) zijn lokaal recidieven relatief zeldzaam en is er bovendien geen significant voordeel van bestraling (3.7% vs. 6.2%,  $P = 0.122$ ). Bij distaal gelegen afwijkingen (tussen 0 en 5 centimeter) is er evenmin een effect

(10.7% vs. 12.0%,  $P=0.578$ ). Bij deze laatste categorie patiënten is er echter vaak sprake van irradicale resecties (technisch moeilijke chirurgie laag in het kleine bekken), hetgeen een verstrend effect heeft op de waarde van preoperatieve radiotherapie: het is immers bekend dat radiotherapie niet effectief is indien er sprake is van positieve resectiemarges. Er moet echter benadrukt worden dat de exacte positie van de tumor en dus de a priori kans op een lokaal recidief moeilijk vast te stellen is: met enige regelmaat is er sprake van discrepantie tussen de bevindingen van endoscopie, CT, MRI en de bevindingen tijdens operatie.

Het effect van radiotherapie hangt mede af van het ziektestadium. Volgens de subgroup analyses hebben alleen de patiënten met lymfkliermetastasen (stadium III) baat bij radiotherapie. Blijkbaar is radiotherapie in staat om na resectie van aangedane lymfklieren microscopische restziekte buiten het chirurgische resectievlak adequaat te bestrijden. Helaas zijn er op dit moment onvoldoende (radiologische) middelen om de aan- of afwezigheid van lymfkliermetastasen voorafgaand aan de behandeling nauwkeurig te kunnen vaststellen.

Concluderend resulteert preoperatieve radiotherapie in een relatieve risicoreductie van 49% wat betreft lokaal recidieven (van 10.9% naar 5.6%). Gezien het ernstige klachtenpatroon dat samenhangt met een lokaal recidief, blijft kortdurende preoperatieve radiotherapie een waardevolle behandeling.

*Hoofdstuk 9* beschrijft een 'benchmark' studie teneinde de gecombineerde behandeling met uitgebreide (chemo)radiatie, eventueel aangevuld met intra-operatieve radiotherapie te evalueren bij patiënten met een lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom. Het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven fungeert als verwijscentrum voor patiënten bij wie een radicale resectie (zonder voorafgaande behandeling) niet waarschijnlijk is. Patiënten met een tumor op een afstand van 2 of minder millimeter van de mesorectale fascia werden bestudeerd ( $n=252$ ). De preoperatieve behandeling bestond uit langdurige radiotherapie met 50.4 Gy (1.8 Gy per fractie) en intra-operatieve radiotherapie (10-15 Gy) op het tumorgebied. Bovendien werd er neoadjuvant chemotherapie gegeven: aanvankelijk 5FU met leucovorin, later capecitabine and oxaliplatin. De resultaten van deze multi-modaliteit behandeling werden vergeleken met de resultaten van patiënten met pT3 rectumcarcinomen uit de TME trial die voorbestraald waren met 5x5 Gy.

Het lokaal recidief percentage na 3 jaar was significant lager in patiënten afkomstig van de TME trial: 5% vs. 17% ( $P = 0.0001$ ). Opmerkelijk was dat 83% van de patiënten met locally advanced' laesies negatieve circumferentiële resectie marges (CRM) hadden versus 75% bij de patiënten uit de TME trial ( $P = 0.037$ ). Overleving op 3 jaar verschilde niet significant: 76% in TME trial patiënten en 67% bij de patiënten uit Eindhoven. Zowel de CRM als de lymfklierstatus zijn voorspellend voor zowel de kans op een lokaal recidief als voor ziektevrije en algehele overleving. Indien ondanks uitgebreide voorbehandeling geen radicale resectie wordt verricht is er sprake van een zeer slechte prognose. Deze prognose is slechter dan bij patiënten uit de TME trial bij wie er sprake was van een positieve CRM.

*Hoofdstuk 10* is een review die de rol van de schildwachtklierprocedure (SWP) bespreekt bij patiënten met een mamma-, maag- dan wel colorectaal carcinoom. Voor patiënten met een mamacarcinoom is de SWP geïntroduceerd teneinde de morbiditeit van een okselklierdissectie te reduceren zonder de stagering, de locoregionale controle en de algehele overleving te compromitteren. Een bijkomend voordeel is de mogelijkheid om de schildwachtklier te onderzoeken op de aanwezigheid op 'minimal residual disease' (MRD): de aanwezigheid van micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen heeft wellicht prognostische betekenis. Wellicht hebben de patiënten met MRD een verhoogde kans op terugkeer van de ziekte. Het review behandelt de uitgebreide verschillen in techniek die bestaan om de schildwachtklier te identificeren en vervolgens te onderzoeken op de aanwezigheid van MRD. Gezien de grote variatie in de gebruikte technieken, kunnen er (nog) geen unanieme conclusies getrokken worden ten aanzien van klinische consequenties van de aanwezigheid van MRD. Derhalve is er behoefte aan gestandaardiseerde technieken. Alleen dan kan er een adequate vergelijking gemaakt worden tussen de resultaten van de vele studies die er op dit gebied gepubliceerd worden, waardoor een behandelconsensus ontstaat voor patiënten met MRD.

*Hoofdstuk 11* bevat een algehele discussie ten aanzien van de huidige ontwikkelingen op het gebied van maag- en rectumcarcinoom. Tevens is er in dit hoofdstuk een samenvatting van dit proefschrift te vinden.