



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Gastric cancer : staging, treatment, and surgical quality assurance

Dikken, J.L.

Citation

Dikken, J. L. (2012, September 26). *Gastric cancer : staging, treatment, and surgical quality assurance*. Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19858>

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/1887/19858>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19858>
holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Dikken, Johannes Leen

Title: Gastric cancer : staging, treatment, and surgical quality assurance

Issue Date: 2012-09-26



APPENDICES

Summary in Dutch (Nederlandse samenvatting)

Acknowledgements (Dankwoord)

List of publications

Curriculum vitae

SUMMARY IN DUTCH (NEDERLANDSE SAMENVATTING)

Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op verschillende aspecten van de behandeling van het maagcarcinoom: de staging en het voorspellen van de prognose, de behandeling met chemotherapie en radiotherapie (bestraling) en de kwaliteit van de chirurgie.

DEEL I - STAGERING EN HET VOORSPELLEN VAN PROGNOSE

Stageren (het classificeren van tumoren) is een van de basisactiviteiten binnen de oncologie. Al meer dan 50 jaar is de TNM classificatie de standaard voor het anatomisch classificeren van maligne tumoren. In 2010 werd door de *International Union Against Cancer (UICC)* en de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* de 7^e editie van de TNM classificatie gepubliceerd. **Hoofdstuk 2** beschrijft de verschillen tussen de 6^e en 7^e editie van de TNM classificatie van het maagcarcinoom en vergelijkt de complexiteit en voorspellende nauwkeurigheid van beide systemen. In de 7^e editie zijn de afkapwaarden voor de N-classificatie (aantal tumorpositieve lymfeklieren) gewijzigd, waardoor een meer gelijke verdeling van patiënten over de N-categoriën ontstaat. Hierdoor is de voorspellende nauwkeurigheid van de N-classificatie verbeterd. In zijn geheel is de TNM classificatie van het maagcarcinoom complexer geworden, met een toename van het aantal TNM groepen van 56 naar 80. Dit heeft echter niet geleid tot een verbeterde voorspellende nauwkeurigheid. In verband met gebruikersgemak moet hier in de toekomst rekening mee gehouden worden.

Een andere vernieuwing in de 7^e editie van de TNM classificatie is het gebruik van de differentiatiegraad voor de bepaling van het tumorstadium bij vroege stadium slokdarmcarcinomen. Slecht gedifferentieerde vroege stadium slokdarmcarcinomen hebben een slechte prognose, en kunnen daarmee in aanmerking komen voor preoperatieve chemotherapie. Maar dan moeten deze tumoren wel bij de preoperatieve diagnostiek geïdentificeerd kunnen worden. In **Hoofdstuk 3** wordt de nauwkeurigheid van het preoperatief bepalen van de differentiatiegraad van adenocarcinomen van de slokdarm-maagovergang onderzocht. De nauwkeurigheid voor het bepalen van de differentiatiegraad is 73%, maar bij vroege stadium adenocarcinomen is de sensitiviteit voor het detecteren van een slecht gedifferentieerde tumor slechts 43%. Hierdoor wordt 21% van de patiënten met een vroege stadium tumor van de slokdarm-maagovergang in een verkeerd tumorstadium ingedeeld. Het stageren van patiënten met een adenocarcinoom van de slokdarm op basis van gegevens van een preoperatieve biopsie moet daarom met terughoudendheid worden uitgevoerd.

Hoewel de TNM classificatie kan worden gebruikt om de prognose van een patiënt te bepalen, zijn er hulpmiddelen voor het bepalen van de prognose van individuele patiënten ontwikkeld die een significant betere voorspellende nauwkeurigheid hebben dan de TNM classificatie. Voor het maagcarcinoom is een nomogram (statistisch model) ontwikkeld dat gebaseerd is op een database uit één Amerikaans ziekenhuis en dat gevalideerd is in verschillende internationale datasets. **Hoofdstuk 4** beschrijft de ontwikkeling van een

nieuw nomogram voor maagkanker dat niet alleen een voorspelling doet voor patiënten direct na een maagresectie, maar ook voor patiënten die al een periode overleefd hebben na een maagresectie. Dit nomogram heeft een hoge voorspellende nauwkeurigheid. Het overleven van één, twee of drie jaar na een maagresectie geeft een verbetering van de 5-jaars overleving van respectievelijk 7,2%, 19,1% en 31,6% in vergelijking met de voorspelling direct na de operatie. Dit nomogram baseert zijn voorspelling op gegevens die bekend zijn bij de operatie, terwijl gegevens verkregen bij controle afspraken na de operatie (zoals gewichtsverlies en conditie van de patiënt tijdens de controle afspraak) de voorspellende nauwkeurigheid van dit nomogram niet verder verbeteren.

In **Hoofdstuk 5** wordt de voorspellende waarde van het al eerder gepubliceerde nomogram, dat gebaseerd is op patiënten die chirurgie ondergingen zonder chemotherapie of radiotherapie, onderzocht in een groep patiënten die postoperatieve chemoradiotherapie ondergingen na maagresectie. De door het nomogram voorspelde 5-jaars overleving voor deze patiënten was significant te laag, hetgeen wijst op een overlevingsvoordeel voor patiënten die chemoradiotherapie ondergaan ten opzichte van patiënten die alleen chirurgie ondergaan. Daarnaast wijst deze studie op de noodzaak van het ontwikkelen van nomogrammen die ook kijken naar het gebruik van chemotherapie en radiotherapie.

DEEL II - CHEMOTHERAPIE EN RADIOTHERAPIE

Gedurende de laatste tien jaar zijn veel studies uitgevoerd waarin het effect van chemotherapie en radiotherapie op de overleving bij het resectabel maagcarcinoom wordt onderzocht. **Hoofdstuk 6** geeft een overzicht van de literatuur naar de behandeling van het maagcarcinoom, waarbij de verschillende soorten behandelingen aan de orde komen. Geaccepteerde behandelingschema's zijn onder andere postoperatieve monochemotherapie met S-1 in Azië en perioperatieve chemotherapie en postoperatieve chemoradiotherapie in Europa en de Verenigde Staten.

In **Hoofdstuk 7** worden recidief- en overlevingspatronen van patiënten die postoperatieve chemoradiotherapie kregen vergeleken met recidief- en overlevingspatronen van patiënten die alleen geopereerd werden. Het lokale recidiefpercentage (een recidief tumor op de plaats waar de maag zat) was significant lager in de chemoradiotherapie groep (5% versus 17%). Een subgroepanalyse liet zien dat dit verschil zelfs nog groter was bij patiënten die een maagresectie met een beperkte (D1) lymfeklierdissectie ondergingen (2% versus 18%), terwijl geen verschil werd gevonden bij patiënten die een uitgebreide (D2) lymfeklierdissectie ondergingen. Aanvullende analyses waarbij patiënten langer in de tijd gevolgd werden toonden een hogere 2-jaars overleving voor patiënten die na een D1 lymfeklierdissectie postoperatieve chemoradiotherapie kregen in vergelijking met patiënten die alleen geopereerd werden. Bij patiënten die D2 lymfeklierdissectie kregen werd dit verschil niet gevonden. Postoperatieve chemoradiotherapie was ook geassocieerd met een significant hogere 2-jaars overleving bij patiënten die een microscopisch irradicale (R1) resectie ondergingen (66% versus 29%). Resultaten van

deze studie laten zien dat, vooral na een beperkte (D1) lymfeklierdissectie, postoperatieve chemoradiotherapie een grote invloed heeft op het aantal lokale recidieven en de algehele overleving. Postoperatieve chemoradiotherapie zou gegeven moeten worden aan patiënten die een microscopisch irradicale (R1) resectie ondergaan.

In **Hoofdstuk 8** worden de resultaten van een studie naar het aantal gevonden lymfeklieren na maagresecties beschreven. Terwijl wordt geadviseerd om ten minste vijftien lymfeklieren te verwijderen en te onderzoeken om een maagcarcinoom accuraat te kunnen stageren, is het aantal klieren dat wordt gevonden in Europa en Amerika laag. Het effect van preoperatieve chemotherapie op de lymfeklieropbrengst is onbekend. Deze studie vergelijkt de lymfeklieropbrengsten van patiënten die preoperatieve chemotherapie kregen met patiënten die alleen chirurgie kregen. Preoperatieve chemotherapie is niet geassocieerd met een daling in het aantal gevonden lymfeklieren, hetgeen erop wijst dat het evalueren van meer dan vijftien klieren na een maagresectie haalbaar is, ook na preoperatieve chemotherapie.

Hoofdstuk 9 beschrijft het studieprotocol van de internationale CRITICS studie. Deze studie vergelijkt de huidige twee standaardbehandelingen van het maagcarcinoom in de Westerse wereld: postoperatieve chemoradiotherapie en perioperatieve chemotherapie. Alle patiënten krijgen drie kuren ECC (epirubicine, cisplatine en capecitabine), gevolgd door D1+ chirurgie (D2 maagresectie zonder milt- en pancreasstaartresectie). Postoperatief volgen nog drie kuren met ECC, of wordt chemoradiotherapie met cisplatine en capecitabine gegeven. De resultaten van deze studie worden rond 2015 verwacht.

DEEL III - KWALITEIT VAN CHIRURGIE

Als introductie op deel III van dit proefschrift beschrijft **Hoofdstuk 10** de resultaten van een systematisch onderzoek naar de literatuur over kwaliteitsindicatoren bij maagkankerchirurgie. Een hoog ziekenhuisvolume (het aantal operaties dat een ziekenhuis per jaar uitvoert) is sterk gerelateerd aan een lagere postoperatieve sterfte en een betere langetermijnoverleving. Er worden verschillende kwaliteitsindicatoren over de operatietechniek gevonden, waaronder het uitvoeren van een uitgebreide lymfeklierdissectie, het niet routinematig verwijderen van de milt en de pancreasstaart, en het gebruik van een reservoir gemaakt van een stuk darm (pouch). Ook zijn tumorvrije snijvlakken sterk geassocieerd met een betere langetermijnoverleving.

In **Hoofdstuk 11** en **Hoofdstuk 12** wordt de incidentie (het aantal nieuwe gevallen per jaar) en overleving van tumoren van de slokdarm, de slokdarm-maagovergang en de maag gedurende de afgelopen twintig jaar in Nederland beschreven. Terwijl de incidentie van het adenocarcinoom van de slokdarm is verdubbeld, daalde de incidentie van tumoren van de slokdarm-maagovergang en de maag. Deze bevindingen zijn niet het resultaat van veranderingen in diagnose of een andere indeling, maar geven zeer waarschijnlijk echte verschillen in incidentie weer. De toenemende incidentie van slokdarmkanker kan toegewezen worden aan de toenemende incidentie van overgewicht en zuurbranden.

Gedurende de studieperiode verbeterde de vijfjaarsoverleving voor niet-uitgezaaide slokdarmcarcinoom sterk (van 12% naar 25% voor adenocarcinomen, van 12% naar 19% voor plaveiselcelcarcinomen), terwijl de vijfjaarsoverleving voor niet-uitgezaaide tumoren van de slokdarm-maagovergang (20%) en de maag (32%) gelijk bleef. **Hoofdstuk 13** beschrijft de behandeling van het maagcarcinoom in Nederland gedurende de afgelopen 20 jaar. Terwijl het percentage patiënten dat geopereerd wordt stabiel blijft rond de 85%, is het gebruik van preoperatieve en/of postoperatieve chemotherapie sterk gestegen sinds 2005. In 2008 werd bijna 40% van de patiënten met een stadium I-III maagcarcinoom behandeld met chemotherapie en waarschijnlijk is dit percentage de laatste jaren alleen maar verder gestegen.

Hoofdstuk 14 beschrijft de resultaten van een studie naar ziekenhuisvolumes (het aantal operaties dat een ziekenhuis per jaar doet), sterfte, en langetermijnoverleving voor slokdarm- en maagkankerchirurgie in Nederland tussen 1989 en 2009. In Nederland werd een minimale volumestandaard van tien slokdarmresecties per jaar geïntroduceerd in 2006, terwijl er tijdens de studieperiode geen minimale volumestandaard voor maagkankerchirurgie was. Tijdens de afgelopen twintig jaar zijn slokdarmresecties in Nederland sterk gecentraliseerd en in 2009 werd 64% van deze operaties uitgevoerd in volumes van meer dan twintig per jaar. Maagresecties werden niet gecentraliseerd en in 2009 werd slechts 5% van alle maagresecties uitgevoerd in volumes van meer dan twintig per jaar. Terwijl de postoperatieve sterfte en de langetermijnoverleving zowel na slokdarm- als maagresecties verbeterde, was deze verbetering significant groter voor slokdarmresecties. Een hoog ziekenhuisvolume werd geassocieerd met een lagere 6-maanden sterfte en een langere 3-jaars overleving na slokdarmresecties, maar niet na maagresecties. Echter, het aantal hoogvolume maagresecties in de huidige studie was te beperkt om een statistisch significant verschil in overleving aan te tonen tussen laag- en hoogvolume resecties. Deze studie laat wel zien dat er een dringende noodzaak is voor de verbetering van maagkankerchirurgie in Nederland.

Hoofdstuk 15 geeft de resultaten weer van een studie naar het effect van het type ziekenhuis op de overleving na slokdarm- en maagkankerresecties in Nederland. Ziekenhuizen werden geclassificeerd als universitaire ziekenhuizen en perifere opleidings- en niet-opleidingsziekenhuizen. De 3-maanden sterfte na slokdarmresecties in universitaire ziekenhuizen was 2,5%, vergeleken met meer dan 4% voor perifere ziekenhuizen. De 3-maanden sterfte na maagresecties was 4,9% in universitaire ziekenhuizen en 8,7% in perifere ziekenhuizen. Zowel na slokdarm- als maagresecties was de 3-jaarsoverleving hoger in universitaire ziekenhuizen vergeleken met perifere ziekenhuizen. Tussen perifere opleidings- en niet-opleidingsziekenhuizen werden geen verschillen gevonden. Bij het analyseren van verschillen tussen individuele ziekenhuizen presteerden enkele perifere ziekenhuizen bovengemiddeld goed. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de beste ziekenhuizen niet alleen op basis van het type ziekenhuis geselecteerd kunnen worden.

In **Hoofdstuk 16** worden de resultaten van een internationale studie naar slokdarm- en maagkankerchirurgie van 2004 tot 2009 in verschillende Europese landen beschreven. Verschillen in het percentage geopereerde patiënten, de postoperatieve sterfte, de langetermijnoverleving en ziekenhuisvolumes werden vergeleken tussen Nederland, Zweden, Denemarken en Engeland. In Nederland was de postoperatieve sterfte in vergelijking met de andere landen gemiddeld na slokdarmresecties (4,6%), maar het hoogst na maagresecties (6,9%). Hoewel een toenemend ziekenhuisvolume geassocieerd was met een lagere 30-dagen sterfte zowel na slokdarm- als maagresecties konden verschillen in uitkomsten tussen landen niet alleen verklaard worden door verschillen in ziekenhuisvolumes. Om deze verschillen verder te onderzoeken wordt gewerkt aan een grote Europese slokdarm- en maag registratie.