



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Quality assurance in the surgical treatment of gastric cancer

Claassen, Y.H.M.

Citation

Claassen, Y. H. M. (2018, December 11). *Quality assurance in the surgical treatment of gastric cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68227>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68227>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68227> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Claassen, Y.H.M.

Title: Quality assurance in the surgical treatment of gastric cancer

Issue Date: 2018-12-11

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op de verschillende aspecten van de kwaliteit van maagkankerchirurgie, dé hoeksteen van de behandeling van maagkanker.

Epidemiologie

Maagkanker is wereldwijd de vierde meest voorkomende maligniteit en verantwoordelijk voor een miljoen nieuwe patiënten per jaar. Maagkanker is nummer drie in doodsoorzaken wereldwijd. Grote geografische verschillen zijn zichtbaar in de incidentie van maagkanker tussen de Westerse en de Oosterse wereld met een piek in Zuid Korea (incidentie van 33,000 per jaar). In Europa is maagkanker de zesde meest voorkomende type kanker met een slechte overleving. De meerderheid van de patiënten met maagkanker ontwikkelt een lokaal recidief binnen twee jaar en slechts 25% van alle maagkankerpatiënten is nog in leven na 5 jaar.

Chirurgie

Sinds Theodor Billroth de eerste succesvolle maagresectie uitvoerde in 1881 hebben grote veranderingen plaatsgevonden in de behandeling van maagkanker in de Westerse wereld. Zo is veelvuldig onderzocht of de toevoeging van chemotherapie en/of radiotherapie aan chirurgie een overlevingsvoordeel gaf. Desalniettemin, tot op de dag van vandaag, blijft chirurgie nog altijd de basis van de behandeling voor maagkanker. Het is gebleken dat de uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie tijdens de maagresectie sterk samenhangt met de overleving. Echter, diverse regimes hiervan zijn gebruikelijk in de wereld voor patiënten met lokaal gevorderde maagkanker. In de Oosterse wereld is minstens een uitgebreide lymfeklierdissectie (D2-dissectie; verwijdering van lymfeklierstations 1-11) gebruikelijk, terwijl in de Westerse wereld een gelimiteerde lymfeklierdissectie (D1-dissectie; verwijdering van lymfeklierstations 1-6) standaard was tot zeer recent. De lange termijn resultaten van de Dutch Gastric Cancer Trial hebben namelijk een overlevingsvoordeel getoond voor de uitgebreide lymfeklierdissectie, met name als morbiditeit en mortaliteit zo laag mogelijk gehouden konden worden.

Multimodale behandeling

Meerdere maagkankertrials hebben getracht de overleving te verbeteren voor patiënten met lokaal gevorderde maagkanker, door (neo)adjuvante chemotherapie en/of radiotherapie toe te voegen aan de chirurgie. De Amerikaanse Intergroup 0116 trial en de Britse MAGIC trial hebben veel invloed gehad op de huidige behandelingsstrategie voor resectabel maagkanker in de Westerse wereld. In de Intergroup 0116 trial werd een overlevingsvoordeel aangetoond voor chirurgie met adjuvante chemoradiotherapie (45 Gy gecombineerd met 5-fluoroucil) ten opzichte van chirurgie alleen. Daarentegen werd in de MAGIC trial een betere overleving gezien met peri-operatieve chemotherapie (epirubicine, cisplatin, en 5-fluoroucil) ten opzichte van chirurgie alleen. Sinds de resultaten van deze trials bekend zijn is adjuvante chemoradiotherapie de standaard

behandeling in de Verenigde Staten terwijl peri-operatieve chemotherapie de behandeling van keuze is in Europa – en dus ook in Nederland – voor lokaal gevorderde maagkanker. Door verschillende inclusie criteria en een verschillend studie ontwerp waren de resultaten van de Intergroup 0116 trial en de MAGIC trial niet direct vergelijkbaar. Om beide behandelingsstrategieën toch te vergelijken en om de meest optimale strategie te bepalen voor patiënten met resectabel maagkanker is de CRITICS (ChemoRadiotherapy after Induction chemotherapy In Cancer of the Stomach) trial geïnitieerd. In deze prospectieve, internationale, multicenter trial werden patiënten behandeld met drie kuren preoperatieve chemotherapie (epirubicine, cisplatin/oxaliplatin, en capecitabine (ECC/EOC)), gevolgd door chirurgie met een adequate lymfeklierdissectie (D1+ dissectie: verwijdering van lymfeklierstation van 1-9 en 11), gevolgd door ofwel drie kuren van chemotherapie (ECC/ EOC, *standaard arm*) ofwel chemoradiotherapie (45 Gy met capecitabine en cisplatin, *experimentele arm*).

DEEL 1 – CHIRURGISCHE KWALITEITSBEWAKING IN DE CRITICS MAAGKANKERTRIAL

Hoge chirurgische kwaliteit is essentieel in maagkanker trials met multimodale behandelingen. Echter, het naleven van het protocol van de lymfeklierdissectie is vaak een probleem. In de Dutch Gastric Cancer Trial was de chirurgische kwaliteit strikt gemonitord. Een significant hogere postoperatieve mortaliteit werd gezien bij de patiënten die een D2-lymfeklierdissectie ondergingen ten opzichte van de patiënten die een D1-lymfeklierdissectie hadden ondergaan. Dit heeft er mogelijk voor gezorgd dat pas na lange follow-up tijd een overlevingsvoordeel werd gezien voor een D2-dissectie. Ook in de CRITICS trial werd de chirurgische kwaliteit strikt gemonitord. In **Hoofdstuk 1** wordt de kwaliteit van de chirurgie en het navolgen van het lymfeklierdissectie in de CRITICS trial beschreven. Resultaten lieten zien dat zeer hoge kwaliteit van de chirurgie was bedreven, ook vergeleken met eerdere maagkankertrials zoals de Dutch Gastric Cancer Trial en de Intergroup 0116 trial.

Maagkankerchirurgie wordt beschouwd als hoog risico chirurgie. Huidige chirurgische morbiditeit en mortaliteit cijfers liggen rond de 39% en 5%, respectievelijk. **Hoofdstuk 2** laat zien dat deze cijfers in de CRITICS trial 47% en 2% zijn. De enigszins wat verhoogde morbiditeit cijfers zouden enerzijds verklaard kunnen worden, doordat er meer bewustwording is van het registreren van complicaties in een trial, als anderzijds door de meer kwetsbare status van patiënten na het ondergaan van de preoperatieve chemotherapie.

Het moment van randomiseren in maagkankertrials met multimodale behandelingen is vaak een punt van discussie, mede geïllustreerd door de kritiek op de CRITICS trial. In de CRITICS trial vond randomisatie plaats vóór de start van de behandeling. Critici zagen dit moment als een limitatie, aangezien de kwaliteit van de chirurgie beïnvloed zou kunnen worden doordat de chirurg op de hoogte was welke adjuvante behandeling de patiënt zou krijgen. Om de mogelijke invloed van het randomiseren

van postoperatieve behandeling op de kwaliteit van de chirurgie in de CRITICS trial te onderzoeken, worden chirurgische parameters in beide studie armen vergeleken, beschreven, en geëvalueerd in **Hoofdstuk 3**. Geen significant verschil werd gevonden in alle onderzochte chirurgische kwaliteitsparameters tussen beide studiearmen. Hiermee wordt niet alleen bovengenoemde kritiek ontkracht maar ook de betrouwbaarheid van de primaire uitkomsten van de CRITICS trial benadrukt.

DEEL II – INVLOED VAN ZIEKENHUISVOLUME OP UITKOMSTEN VAN MAAGKANKERCHIRURGIE

In de laatste decennia is ziekenhuisvolume een hot topic geworden in de maagkankerchirurgie. Er is toenemende consensus dat de complexe zorg van maagkankerchirurgie zou moeten plaatsvinden in hoog volume ziekenhuizen. In vele Europese landen – waaronder Nederland – is een minimum grens van het aantal maagresecties per instituut vastgesteld. Sinds 2013 dienen er in Nederland minimaal 20 resecties per jaar per instituut te worden uitgevoerd, dit met als doel de kwaliteit van de chirurgie te verbeteren. Echter, deze grens van 20 is gebaseerd op klinische consensus. Daarbij is gedetailleerde informatie over de chirurgische kwaliteit schaars. Door data van de CRITICS trial te koppelen aan data van de Nederlandse Kanker Registratie is getracht dit gat in de literatuur te dichten. Resultaten in **Hoofdstuk 4** laten zien dat chirurgie in hoog volume ziekenhuizen geassocieerd is met verbeterde chirurgische kwaliteitsparameters. Om te onderzoeken of chirurgie uitgevoerd in hoog ziekenhuisvolume ook resulteert in verbeterde lange termijn uitkomsten is in **Hoofdstuk 5** het effect van ziekenhuisvolume van maagkankerchirurgie onderzocht op recidieven en overleving. Een verbeterde overleving en ziektevrije overleving werd geobserveerd in de hoog volume ziekenhuizen. Kortom, zowel de resultaten van **Hoofdstuk 4** en **Hoofdstuk 5** benadrukken de waarde van de centralisatie van de maagkankerchirurgie in de Westerse wereld. Daarbij moet in acht worden genomen dat deze resultaten altijd beschouwd moet worden als een teamprestatie van vele medische zorgprofessionals samen waarbij de chirurg een belangrijke en centrale rol in heeft.

DEEL III – OPTIMALE BEHANDELINGSSTRATEGIE VOOR SUBGROEPEN VAN MAAGKANKERPATIËNTEN

Het verbeteren van de kwaliteit van zorg van maagkankerpatiënten in de Westerse wereld is een grote uitdaging. Dit geldt nog meer voor bepaalde subgroepen zoals bijvoorbeeld de oudere maagkankerpatiënt. Door een bovengrens te stellen aan de leeftijd in gerandomiseerde klinische trials worden oudere maagkankerpatiënten vaak geëxcludeerd. Daarbij zijn ouderen een diverse groep van patiënten die bekend staan om (meer) co-morbiditeit, een verhoogd risico op postoperatieve complicaties, en een verhoogde postoperatieve mortaliteit. Om inzicht te krijgen in de behandelingsstrategie

en overleving van de oudere maagkankerpatiënt zijn nationale data van vijf Europese landen (België, Denemarken, Nederland, Noorwegen, en Zweden) verzameld van patiënten van 70 jaar of ouder met resectabel maagkanker, uitgevoerd door de UGI European REGistration of Cancer CARE (EURECCA) groep (**Hoofdstuk 6**). Substantiële verschillen tussen de participerende landen werden gezien in het percentage patiënten die werden geopereerd en het percentage patiënten dat werd behandeld met chemotherapie, met name in stadium II en III patiënten. In de landen waar een hoog percentage patiënten geopereerd werden en chemotherapie ondergingen werd een betere overleving gezien voor de stadium II en III patiënten.

Een andere subgroep van maagkankerpatiënten waarbij de optimale behandelingsstrategie onbekend is, zijn de patiënten met gemetastaseerde ziekte op afstand (stadium IV). Meer dan twee derde van de maagkankerpatiënten heeft gemetastaseerde ziekte op het moment van diagnose. De behandeling van keuze voor deze groep patiënten is chemotherapie, al blijft de rol van een palliatieve maagresectie een punt van discussie. Recentelijk zijn de resultaten van de REGATTA trial gepubliceerd die als eerste gerandomiseerde klinische trial de rol van een palliatieve resectie heeft onderzocht in patiënten met een niet-curabele factor zonder dat er aanwijzingen waren voor obstructie of bloedingen. Geen overlevingsvoordeel werd gezien voor patiënten die een palliatieve resectie ondergingen met chemotherapie vergeleken met chemotherapie alleen; hiermee werd volgens de auteurs een palliatieve resectie afgeraden. Een overzicht van de behandelingsstrategieën in de dagelijkse praktijk, en met in het bijzonder de rol van de palliatieve maagresectie, in vijf Europese landen (België, Denemarken, Nederland, Noorwegen, en Zweden) is uitgevoerd door de UGI EURECCA groep en wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 7**. Tussen de vijf landen werd een grote variatie geobserveerd in de mate waarin een tumorresectie werd uitgevoerd, als ook de mate van het gebruik van chemotherapie voor de twee landen die chemotherapie gebruik geregistreerd hadden. Naast overleving is kwaliteit van leven een zeer belangrijke uitkomst voor deze groep van patiënten, maar deze was helaas niet geregistreerd in de nationale datasets. Een goed uitgevoerde prospectief opgezette studie voor patiënten met op afstand gemetastaseerde maagkanker met focus op kwaliteit van leven is dan ook zeker noodzaak voor in de toekomst.

DEEL IV – AANWIJZINGEN VOOR DE TOEKOMST VAN MAAGKANKER

Hoewel verbeteringen op het gebied van chirurgische technieken, perioperatieve zorg, en uitbreiding van multimodale regimes hebben plaatsgevonden, blijft de overleving voor de maagkankerpatiënt in de Westerse wereld matig. Ondanks dat de CRITICS trial vooralsnog geen overlevingsvoordeel heeft kunnen aantonen tussen de chemotherapie arm en de chemoradiotherapie arm heeft deze trial wel degelijk nieuwe inzichten gegeven. De compliance van patiënten om de gehele behandeling te voltooien in de CRITICS trial was laag. Slechts 47% en 52% van de patiënten die in de chemotherapie arm en de chemoradiotherapie arm, respectievelijk zaten, waren in staat de gehele behandeling te

voltooien. Deze resultaten indiceren dat de huidige multimodale behandelingsstrategie (te) veeleisend is voor de Westerse maagkankerpatiënt. Voor de toekomst zal de focus dan ook liggen op een verschuiving van adjuvante behandelstrategie naar neo-adjuvante behandelstrategie. Momenteel zijn onder andere de CRITICS-II gaande om neo-adjuvante behandelingsstrategieën voor maagkanker met elkaar te vergelijken. In **Hoofdstuk 8** is een overzicht gegeven van de huidige literatuur over neo-adjuvante behandelstrategieën van maagkanker in de Westerse wereld. Nieuwe ontwikkelingen zoals de opkomst van targeted therapie komen daarbij ook aan bod.