

Perioperatieve chemotherapie bij het resectabel maagcarcinoom

Perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer

Auteurs	J.C. Drooger, K.M. van de Luijtgaarden, W.F. Weidema en F.E. de Jongh
Trefwoorden	complicaties, klinische praktijk, perioperatieve chemotherapie, resectabel maagcarcinoom
Key words	clinical practice, complications, perioperative chemotherapy, resectable gastric cancer

Samenvatting

De overleving van patiënten met een resectabel maagcarcinoom die behandeld worden met alleen chirurgie is slecht. Op basis van de resultaten van de MAGIC-studie, die in 2006 gepubliceerd werd, bestaat er in Nederland consensus om patiënten met een resectabel maagcarcinoom te behandelen met perioperatieve chemotherapie. In de Nederlandse CRITICS-studie wordt postoperatieve chemotherapie vergeleken met postoperatieve chemoradiotherapie bij patiënten die preoperatief chemotherapie hebben gehad.

In dit artikel beschrijven wij 4 casus ter illustratie van de grote interindividuele verschillen in het beloop van een behandeling met perioperatieve chemotherapie. Daarnaast geven we in een tabel een overzicht van alle patiënten met een resectabel maagcarcinoom die de laatste jaren in ons ziekenhuis behandeld werden. Ook geven we een overzicht van de literatuur over (neo)-adjuvante therapie bij de behandeling van het resectabel maagcarcinoom. Verder onderzoek is nodig, omdat ook voor het maagcarcinoom het streven moet zijn om de behandeling te richten op de individuele patiënt.

(Ned Tijdschr Oncol 2010;7:161-7)

Summary

The survival of patients with resectable gastric cancer, who were treated with surgery alone, is poor. In the Netherlands, consensus has been reached in treating patients with resectable gastric cancer with perioperative chemotherapy. This strategy is mainly based on the results of the MAGIC trial, published in 2006. The Dutch CRITICS trial investigates whether patients with resectable gastric cancer should have postoperative chemoradiotherapy in stead of postoperative chemotherapy after preoperative chemotherapy and resection.

In this article, we describe four patients, who were treated with perioperative chemotherapy, demonstrating the differences in outcome. In a table we present an overview of all patients treated with perioperative chemotherapy in our hospital. We present a review of the literature regarding (neo)adjuvant treatment in resectable gastric cancer. Further research is needed, because the aim should be to adjust treatment to the individual patient.

Inleiding

Maagcarcinoom is een belangrijke doodsoorzaak. In Nederland wordt deze diagnose jaarlijks bij ongeveer 2.000 patiënten (1.250 mannen en 750 vrouwen) gesteld. Genezing is alleen mogelijk bij resectabel maagcarcinoom zonder afstandsmetastasen. Zelfs dan wordt echter met chirurgische behandeling meestal geen curatie bereikt. Op basis van de

MAGIC-studie, die in 2006 gepubliceerd werd, bestaat er in Nederland consensus om patiënten met een resectabel maagcarcinoom te behandelen met perioperatieve chemotherapie.^{1,2} Eerder werd reeds in een SWOG-studie het nut van adjuvante chemoradiotherapie aangetoond.³ In de Nederlandse CRITICS-studie wordt postoperatieve chemotherapie vergeleken met postoperatieve chemo-radiotherapie

bij patiënten die preoperatief chemotherapie hebben gehad.⁴

In dit artikel beschrijven wij 4 casus ter illustratie van de grote interindividuele verschillen in het beloop van behandeling met perioperatieve chemotherapie. Daarnaast geven we in een tabel een overzicht van alle patiënten met een resectabel maagcarcinoom die de laatste jaren in ons ziekenhuis behandeld werden met perioperatieve chemotherapie.

Casusbespreking

Patiënt A

Patiënt A is een 68-jarige vrouw, die al jaren klachten had van zuurbranden. Het laatste jaar voor presentatie namen de klachten toe en ontstond tevens pijn in epigastrio. Bij gastroscopie werd een pylorusstenose gezien met een maligne aspect. Bipten toonden het beeld van een adenocarcinoom. CT-scan van thorax en abdomen liet geen aanwijzingen zien voor metastasen op afstand. Besloten werd tot perioperatieve chemotherapie met in opzet curatieve resectie. Patiënte kreeg 3 cycli neoadjuvante chemotherapie, bestaande uit epirubicine, cisplatine en capecitabine (ECC), zonder noemenswaardige bijwerkingen. Bij responsevaluatie na 3 kuren was bij gastroscopie het ulcus kleiner geworden. Twee weken na afloop van de derde chemokuur werd een subtotale maag-resectie verricht met Roux-en-Y-gastroenterostomie. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd. Bij pathologisch onderzoek werd een gebied van 3 cm met matig gedifferentieerd adenocarcinoom gevonden, infiltrerend in de muscularis propria met plaatselijk doorgroei tot in het omgevend vetweefsel. Alle 6 onderzochte lokale lymfklieren waren vrij van tumor, evenals de resectieranden (γ T3N0M0R0). Een maand na de operatie startte zij met adjuvante ECC-kuren. Zij voltooide de geplande 3 postoperatieve kuren zonder complicaties. Intussen zijn er, bijna 2 jaar later, geen aanwijzingen voor recidief.

Patiënt B

Patiënt B is een 63-jarige man, die zich presenteerde met een ferriprive anemie en vage bovenbuiksklachten. Bij gastroscopie werd in het corpus een rode en oedemateuze mucosa gezien met een glazig, irregulair aspect en multipale ulceraties. Pathologisch onderzoek toonde diffuus infiltrerend weinig gedifferentieerd adenocarcinoom met focaal zegelringceldifferentiatie. Bij CT-scan van thorax en abdomen werd uitgebreide lokale lymfadenopathie gezien, maar waren er geen aanwijzingen voor metas-

tasen op afstand. Besloten werd tot perioperatieve chemotherapie. Patiënt kreeg 3 preoperatieve ECC-kuren, zonder noemenswaardige bijwerkingen. Na de tweede kuur werd de gastroscopie herhaald. Er was sprake van duidelijke regressie van de tumor. Twee weken na afronding van de derde kuur, werd patiënt geopereerd. Er werd een subtotale maag-resectie uitgevoerd met Roux-en-Y-reconstructie. Bij pathologisch onderzoek werd prepylorisch een 1,5 cm groot gebied gezien met ulceratie en fibrose. Lichtmicroscopisch noch immunohistochemisch was daarin tumor aanwijsbaar. Er waren talrijke vergrote lymfklieren in het omgevende vetweefsel die evenmin tumorhoudend bleken. Ruim een maand na de operatie werd gestart met postoperatieve ECC-kuren. Bij de tweede postoperatieve kuur was er sprake van diarree graad 2, moeheid graad 2, leukopenie graad 3 en neutropenie graad 2. Op verzoek van patiënt werd afgezien van een derde kuur. Ruim een jaar later meldde patiënt opnieuw buikklachten en gewichtsverlies. Bij gastroscopie werd een ulcererend gebied gezien, hetwelk bij pathologisch onderzoek bleek te berusten op een recidief zegelringcelcarcinoom. Bij echografie van het abdomen werd een grote metastase in de lever gezien. Patiënt overleed 4 maanden na vaststelling van dit recidief.

Patiënte C

Patiënte C is een 60-jarige vrouw, die zich presenteerde op de polikliniek maag-darm-leverziekten met sinds 9 maanden bestaande klachten van opboeren en zuurbranden. Ze was 5 kilogram afgevallen. Bij gastroscopie werd distaal in het antrum een groot ulcus gezien met onregelmatig slijmvlies, verdacht voor maligniteit. De pylorus was niet goed te passeren. Bipten lieten een adenocarcinoom zien van het zegelringceltype. Bij CT-scan van de thorax en het abdomen en bij echografie van de hals waren er geen aanwijzingen voor afstandsmetastasen. Zij werd behandeld met ECC-kuren. Na de tweede kuur werd zij opgenomen in verband met ernstige toxiciteit, bestaande uit neutropene koorts en graad 4 mucositis. Er werd analyse ingezet naar dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD)-deficiëntie, waarbij een normale activiteit van DPD gemeten werd. Er werd opnieuw een gastroscopie verricht, waarbij geen duidelijke afname van de tumor gezien werd. Nadat patiënte hersteld was van de toxiciteit volgde een subtotale maag-resectie. Bij pathologisch anatomisch onderzoek werd uitgebreide lokalisatie gezien van zegelringcelcarcinoom tot in het subserosaal vetweefsel. De tumor bleek zich in muscularis

propria weefsel uit te breiden tot in het duodenum-resectievlak. Het orale resectievlak was vrij van tumor. Alle in totaal 8 onderzochte lymfklieren (inclusief de apart ingestuurde truncus coeliacus-klier) waren vrij van tumor (γ T3N0M0R1). Een re-resectie meer naar distaal was chirurgisch-technisch onmogelijk aangezien het duodenum direct oraal van het ligamentum hepato-duodenale was doorgenomen. Negen maanden na de maagresectie zijn er geen aanwijzingen voor recidief of metastasering. Gezien de microscopisch irradicale resectie lijkt de prognose echter ongunstig.

Patiënt D

Patiënt D is een 64-jarige man, bij wie bij gastroscopie een ulcererende tumormassa van 5 x 7 cm gezien werd in het antrum van de maag. Pathologisch onderzoek toonde een adenocarcinoom. Bij 4-fasen CT-scan kon niet gedifferentieerd worden tussen steatosis hepatis met focale non-steatose danwel levermetastasen. Bij gerichte leverbiopsie werden geen aanwijzingen voor metastasen gevonden. Patiënt werd behandeld met 3 neoadjuvante ECC-kuren. Kort na de derde chemokuur werd hij opgenomen wegens malaise, dyspnoe en diarree. Twee dagen later was er sprake van hematemesis met hemodynamische instabiliteit. Hierop werd patiënt overgeplaatst naar de Intensive Care. Bij gastroscopie werd een 'visible vessel' in het bekende ulcus gezien. Direct aansluitend ontwikkelde patiënt een acuut abdominaal compartimentsyndroom met circulatiestilstand. Na het inbrengen van een Verresnaald kon patiënt met succes worden gereanimeerd en vervolgens met spoed geopereerd. Er werd een perforatie gevonden in het antrum van de maag ten gevolge van een necrotische tumor. Er werd een subtotale maagresectie verricht met Roux-en-Y-gastroenterostomie en jejunostomie. Het postoperatief beloop was ongecompliceerd. Bij pathologisch anatomisch onderzoek werd er een ulcererend adenocarcinoom gezien van 4,5 cm. Vier van de 10 lymfklieren bevatten necrotische metastasen. Er was dus sprake van een γ T3N1M0-tumor. Gezien het preoperatieve beloop en de matige algehele conditie postoperatief werd afgezien van adjuvante chemotherapie. De patiënt is, inmiddels 11 maanden na de operatie, ziektevrij.

Systemische therapie: stand van zaken

De meeste studies zijn verricht naar het effect van adjuvante chemotherapie. Deze studies zijn onderdeel

geweest van meta-analyses.⁵ Deze laten bij de gebruikte chemotherapieschema's hooguit een gering en klinisch weinig relevant verschil zien en dan met name in de niet-westerse populatie.

De grootste gerandomiseerde studie waarbij chemotherapie voor en na de operatie werd onderzocht is de MAGIC-studie.¹ Hierin werden ruim 500 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd voor operatie alleen of operatie met perioperatieve chemotherapie. De chemotherapie bestond uit 3 pre- en 3 postoperatieve cycli met epirubicine, cisplatine en 5-fluorouracil (ECF). De 5-jaarsoverleving in beide armen was respectievelijk 23% in de groep die alleen operatie onderging versus 36% in de groep die ook perioperatieve chemotherapie kreeg. Slechts 42% van de patiënten kon alle geplande kuren afmaken. Er was met name uitval bij de postoperatieve kuren. In de Franse FFCD/FHLCC-studie werden vergelijkbare resultaten gevonden.⁶ De Nederlandse FAMTX-studie werd voortijdig afgebroken wegens onvoldoende inclusie. Er werden geen significante resultaten verkregen.⁷

Er zijn een aantal grote studies gedaan naar het nut van postoperatieve chemoradiotherapie. Een Amerikaanse (SWOG)-studie laat een duidelijke overlevingswinst zien van adjuvante chemoradiotherapie (fluorouracil en leucovorine) na curatieve resectie van maagcarcinoom, waarbij aangetekend moet worden dat slechts 10% van de patiënten de voorgeschreven uitgebreide (D2)-lymfklierdissectie onderging.³ Volgens critici zou de winst van de postoperatieve chemoradiotherapie wel eens verklaard kunnen worden door correctie voor suboptimale chirurgie. Een observationele Koreaanse studie, toont ook bij adequate D2-resectie winst van postoperatieve chemoradiotherapie.⁸ In Nederland werd een fase I/II-studie verricht met postoperatieve radiotherapie in combinatie met cisplatine en capecitabine.^{9,10} Deze studie vormt de basis voor de Nederlandse CRITICS-studie, waarbij postoperatieve chemotherapie (ECC) vergeleken wordt met postoperatieve chemoradiotherapie (45 Gy/25 fracties en capecitabine met cisplatine) bij patiënten die preoperatief chemotherapie (ECC) hebben gehad.⁴ Ondanks het belang van systemische therapie blijft de hoeksteen van behandeling radicale chirurgie. Vanuit onder andere de Nederlandse DCGT-studie is duidelijk geworden dat een uitgebreide lymfklierdissectie, maar zonder pancreatico-splenectomie (klierstation 11 en 12) waarschijnlijk het meest zinvol is.¹¹

Tabel 1. Overzicht van alle patiënten met een resectabel maagcarcinoom, die in het Ikazia Ziekenhuis werden behandeld met perioperatieve chemotherapie.

Patiënt	Leeftijd	Geslacht	Kuren	Complicaties chemotherapie CTC-criteria versie 3.0	Complicaties operatie	PA-onderzoek	Recidief	Overlijden
A	68 jaar	v	pre-op: 3 x ECC	geen	geen	adenocarcinoom, diameter 3 cm, infiltrerend in de muscularis propria en plaatselijk in het omgevend vetweefsel R0-resectie 0/6 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 22 mnd)	nee (follow-up 22 mnd)
			post-op: 3 x ECC	leukopenie graad 2 neutropenie graad 4 niet-hematologisch maximaal graad 1				
B	63 jaar	m	pre-op: 3 x ECC	geen	geen	in de maag geen resttumor aangetroffen R0-resectie 0/4 regionale lymfklieren tumorhoudend	ja, lokaal recidief en levermetastasen na 14 mnd	ja, 4 mnd na vaststellen recidief
			post-op: 2 x ECC	diarree graad 2 leukopenie graad 3 neutropenie graad 2 moehheid graad 2				
C	60 jaar	v	pre-op: 2 x ECC	mucositis graad 4 febriële neutropenie	geen	zegelringcelcarcinoom, diameter tenminste 5 cm R1-resectie (de tumor blijkt zich in muscularis propria weefsel uit te breiden tot in het duodenum-resectievlak, het orale resectievlak is vrij van tumor) 0/8 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 9 mnd)	nee (follow-up 9 mnd)
			post-op: geen					
D	64 jaar	m	pre-op: 3 x ECC	na derde kuur maagbloeding, gecompliceerd door perforatie na gastroscopie	geen	adenocarcinoom (diameter 4,5 cm), infiltrerend door de muscularis propria in het omgevende vetweefsel R0-resectie 4/10 regionale lymfklieren tumorhoudend (deels necrotische metastasen)	nee (follow-up >11 mnd)	nee (follow-up >11 mnd)
			post-op: geen					
E	49 jaar	v	pre-op: 3 x ECC	geen	geen	adenocarcinoom beperkt tot het slijmvlies, diameter 1 cm R0-resectie 0/6 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 23 mnd)	nee (follow-up 23 mnd)
			post-op: 3 x ECC	diarree graad 2 moehheid graad 2				
F	73 jaar	m	pre-op: 2 x EOC	moehheid graad 2 neuropathie graad 1	geen	in de maag geen carcinoom teruggevonden R0-resectie 2/4 regionale lymfklieren tumorhoudend	ja, lokaal recidief en levermetastasen na 10 mnd	nee (follow-up 0 mnd na vaststellen recidief)
			post-op: geen					
G	57 jaar	m	pre-op: 3 x ECC	moehheid graad 2 neuropathie graad 1 nausea graad 1	gallekage pneumothorax hematothorax sepsis	adenocarcinoom tot dicht onder serosaoppervlak, diameter 2 cm R0-resectie 0/6 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 19 mnd)	nee (follow-up 19 mnd)
			post-op: geen					
H	42 jaar	v	pre-op: 3 x ECC	geen	trombosebeen	in de maag kleine gebieden met adenocarcinoom in de submucosa R0-resectie 0/8 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 18 mnd)	nee (follow-up 18 mnd)
			post-op: 2 x ECC	diarree graad 2 moehheid graad 2 neutropenie graad 4 leukopenie graad 2				

Tabel 1. Overzicht van alle patiënten met een resectabel maagcarcinoom, die in het Ikazia Ziekenhuis werden behandeld met perioperatieve chemotherapie (vervolg).

Patiënt	Leeftijd	Geslacht	Kuren	Complicaties chemotherapie CTC-criteria versie 3.0	Complicaties operatie	PA-onderzoek	Recidief	Overlijden
I	60 jaar	m	pre-op: 3 x ECC	maximaal graad 1	geen	adenocarcinoom, diameter 2,5 cm, infiltrerend in de muscularis propria R0-resectie 0/7 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 11 mnd)	nee (follow-up 11 mnd)
			post-op: 3 x ECC	leukopenie graad 2 neutropenie graad 3				
J	75 jaar	m	pre-op: 1 x ECC 1 x EOC	nefrotoxiciteit graad 2 diarree graad 3 elektrolytstoornissen maximaal graad 4	geen	3,5 cm adenocarcinoom, infiltrerend in muscularis propria R0-resectie 2/7 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 7 mnd)	nee (follow-up 7 mnd)
			post-op: geen					
K	70 jaar	m	pre-op: 2 x ECC	anemie graad 2 ototoxiciteit graad 2 nausea graad 2 moetheid graad 2	trombosebeen	adenocarcinoom tot in muscularis propria, diameter 3,5 cm R0-resectie 0/3 regionale lymfklieren tumorhoudend	nee (follow-up 8 mnd)	nee (follow-up 8 mnd)
			post-op: geen					
L	45 jaar	m	pre-op: 3 x ECC	buikpijn graad 3	geen	uitgebreide lokalisatie van lymfo-epitheliaal carcinoom, sterk EBV-positief R0-resectie uitgebreide lymfkliermetastasen	ja, uitgebreid intra-abdominaal recidief na 2 mnd	nee (follow-up 1 mnd na vaststellen recidief)
			post-op: geen					

v=vrouw, m=man, pre-op=pre-operatief, post-op=post-operatief, ECC=epirubicine, cisplatine, capecitabine, EOC=epirubicine, oxaliplatine en capecitabine, R0-resectie=macroscopisch en microscopisch radicaal, R1-resectie=macroscopisch radicaal, microscopisch irradiiaal, mnd=maanden, EBV=epstein-barrvirus

Op basis van de MAGIC-studie wordt in de richtlijn maagcarcinoom van de Vereniging van Integrale Kankercentra aanbevolen perioperatieve chemotherapie met een ECF-achtig schema aan te bieden aan patiënten met een stadium II-III resectabel maagcarcinoom die daar qua conditie en comorbiditeit voor in aanmerking komen.²

Systemische therapie: de praktijk

In het Ikazia Ziekenhuis werden sinds 2007 12 patiënten behandeld met perioperatieve chemotherapie. In principe gebruikten wij epirubicine, cisplatine en capecitabine. Bij gestoorde nierfunctie werd cisplatine vervangen door oxaliplatine. Op basis van de resultaten van de real-2-studie (bij irresectabel en/of gemetastaseerd maagcarcinoom) kan de continue intraveneuze toediening van fluorouracil uit het ECF-schema worden vervangen door het, in de praktijk eenvoudiger, oraal toepasbare capecitabine.¹² Ook

zou oxaliplatine therapeutisch gelijkwaardig zijn aan cisplatine met minder bijwerkingen.

Casus A laat een voorbeeld zien van een patiënt die zonder complicaties de chemotherapie en chirurgie onderging. Na chemotherapie was er een duidelijke downstaging. Tot op heden werd geen recidief of metastasering vastgesteld. Dat aanzienlijke downstaging (zelfs pathologisch complete respons) geen garantie is voor uiteindelijke curatie bewijst casus B. In de derde casus laten we zien dat behandeling met ECC-kuren tot forse toxiciteit kan leiden, waarbij het onmogelijk was de kuren volgens schema af te maken en de kuren niet leidden tot verkleining van de tumor. Bij de laatste patiënt was er ten gevolge van de chemotherapie uitgebreide necrose ontstaan met een maagperforatie en circulatiestilstand tot gevolg. In *Tabel 1* worden de patiënten beschreven die in het Ikazia Ziekenhuis behandeld werden met perioperatieve chemotherapie. Prospectief werd een overzicht

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De prognose van een maagcarcinoom is slecht, zelfs als een in opzet curatieve resectie mogelijk is.
2. Op basis van de resultaten van de MAGIC-studie (2006) is er in Nederland consensus over het nut van perioperatieve chemotherapie bij het resectabel maagcarcinoom.
3. Het is veilig operatieve behandeling uit te stellen ten bate van preoperatieve chemotherapie.
4. Er is een breed spectrum in het ziektebeloop bij patiënten met een resectabel maagcarcinoom, die behandeld worden met perioperatieve chemotherapie.
5. Preoperatieve chemotherapie zou door antitumoreffecten kunnen leiden tot necrose in de tumor en derhalve tot complicaties.
6. Verder onderzoek is nodig, omdat het streven moet zijn de behandeling zoveel mogelijk te richten op de individuele patiënt.

bijgehouden van alle patiënten met een maagcarcinoom die behandeld werden met perioperatieve chemotherapie. De gegevens werden retrospectief verzameld vanuit het patiëntendossier. Waar nodig werd de huisarts benaderd. We zien dat in ons ziekenhuis minder patiënten de behandeling afmaakten dan verwacht op basis van de MAGIC-studie. Ook wordt met name uitval bij de postoperatieve kuren gezien. In de MAGIC-studie werden relatief minder ouderen geïncludeerd, vergeleken met de door ons beschreven patiënten. Ook is het in het algemeen zo dat de patiënten die meedoen aan studies meer gemotiveerd zijn voor behandeling. Responsevaluatie na de 3 preoperatieve kuren werd in het algemeen verricht met gastroscopie en CT-scan, waarbij de maag in hypotone toestand werd onderzocht. In het algemeen werd afgezien van responsevaluatie door middel van nieuwere technieken, zoals EUS en 'multidetector row'-CT met multiplanaire reconstructies. Dit mede ook, omdat het vervolg van de therapie in principe onafhankelijk is van het feit of er al dan niet respons is. Het bij chirurgische resectie aanbevolen aantal van tenminste 15 verwijderde en onderzochte lymfklieren werd in de praktijk niet gehaald. In hoeverre preoperatieve chemotherapie invloed heeft op het aantal verwijderde en onderzochte lymfklieren is onbekend. Alle patiënten ondergingen een subtotale maagresectie, waarbij een resectiemarge van 6 centimeter werd nagestreefd. Standaard werd een D1-lymfklierdissectie uitgevoerd. Vanuit chirurgische invalshoek is er de angst dat het

uitstellen van een in opzet curatieve resectie ten behoeve van chemotherapie, de kans op lokale uitbreiding en metastasering vergroot.¹³ De beperkte literatuur laat zien dat er voor deze groep als geheel overlevingswinst is met perioperatieve chemotherapie. Het is echter niet uit te sluiten dat het uitstel van de operatie voor individuele patiënten die niet goed reageren op de chemotherapie in hun nadeel werkt. Mogelijk is dit het geval geweest in casus C.

Voorts bestaat er door preoperatieve chemotherapie kans op tumornecrose. In het ergste geval zou dit kunnen leiden tot een maagperforatie, zoals bij patiënt D. Voor zover wij kunnen achterhalen is er 1 retrospectieve studie, die aangeeft dat het voorkomen van perforaties niet geassocieerd is met preoperatieve chemotherapie.¹⁴ In deze studie werd wel een heterogene groep beschreven met verschillende chemotherapie-regimes. In de MAGIC-studie werden geen perforaties beschreven.

Het nadeel van adjuvante systemische therapie na een grote operatie is dat een groot deel van de patiënten afvalt doordat er (tijdelijk) een verminderde conditie is. Bij een deel van de patiënten wordt niet gestart met postoperatieve chemotherapie omdat het herstel van de operatie te lang duurde. De postoperatieve kuren worden in het algemeen als zwaarder ervaren en gaan gepaard met meer bijwerkingen, waardoor ook nog een aantal patiënten de 3 geplande postoperatieve kuren niet kan voltooien.

Als patiënten bij presentatie al in een matige conditie zijn, kan de behandeling met perioperatieve chemotherapie te zwaar zijn, met het risico dat patiënten niet aan de operatie toekomen. Misschien is het beter deze patiëntengroep primair te opereren en daarna te overwegen postoperatieve chemo- of chemoradiotherapie te geven. Aan de andere kant zien we soms ook dat deze patiënten ten gevolge van chemotherapie opknappen door afname van de grootte van de tumor en daardoor in betere conditie en voedingstoestand zijn voor de operatie.

Conclusie

De behandeling van het resectabel maagcarcinoom blijft individueel bepaald.¹⁵⁻¹⁷ Het is veilig operatieve behandeling uit te stellen ten bate van preoperatieve chemotherapie. In de MAGIC-studie was er geen verhoogde kans op perforatie ten gevolge van tumor-necrose door preoperatieve chemotherapie. Het is onze indruk dat inductiechemotherapie door antitumor-effecten wel degelijk kan leiden tot necrose in de tumor en derhalve tot complicaties.

Concluderend laten de beschreven ziektegeschiedenissen zien dat er een breed spectrum is in het ziektebeloop bij patiënten met een resectabel maagcarcinoom, die behandeld worden met perioperatieve chemotherapie. Met de huidige literatuur is voldoende bewezen dat perioperatieve chemotherapie leidt tot een betere overleving. Of postoperatieve chemoradiotherapie in deze groep meerwaarde heeft boven postoperatieve chemotherapie wordt momenteel onderzocht in de CRITICS-studie. Verder onderzoek is nodig, omdat ook voor het maagcarcinoom het streven moet zijn om de behandeling te richten op de individuele patiënt.

Referenties

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
2. Richtlijn maagcarcinoom 17 november 2009, VIKC, te raadplegen via www.oncoline.nl
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
4. Jansen EP, Cats A, Verheij M, van de Velde CJ. *Ned Tijdschr Oncol* 2007;4:227-29.
5. Zhao SL, Fang JY. *Cancer Invest* 2008;26:317-25.
6. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:18S:abstr 4510.

7. Hartgrink HH, Van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbar EK, et al. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:643-49.
8. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-85.
9. Jansen EP, Boot H, Saunders MP, Crosby TD, Dubbelman R, Bartelink H, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424-8.
10. Jansen EP, Boot H, Dubbelman R, Bartelink H, Cats A, Verheij M. *Br J Cancer* 2007;97:712-6.
11. Jansen EP, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. *J Clin Oncol* 2005;23:4509-17.
12. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
13. D'Ugo D, Rausei S, Biondi A, Persiani R. *Lancet Oncol* 2009;10:191-9.
14. Asmis TR, Capanu M, Kelsen DP, Shah MA. *Ann Oncol* 2007;18:2006-8.
15. Kwak EL, Hong TS, Berger DL, Forcione DG, Uppot PN, Lauwers GY. *N Engl J Med* 2009;360:2656-64.
16. Liakakos T, Roukos DH. *Ann Surg Oncol* 2008;15:956-60.
17. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, Van de Velde CJ. *Gastric cancer, Lancet* 2009;374:477-90.

Ontvangen 24 december 2009, geaccepteerd 23 maart 2010.

Correspondentieadres

Dhr. drs. J.C. Drooger, internist-oncoloog in opleiding
Dhr. dr. F.E. de Jongh, internist-oncoloog

Ikazia Ziekenhuis
Afdeling Inwendige Geneeskunde
Montessoriweg 1
3083 AN Rotterdam
Tel.: 010-297 50 00
E-mailadres: j.drooger@erasmusmc.nl

Dhr. drs. K.M. van de Luijngaarden, arts-assistent chirurgie
Dhr. dr. W.F. Weidema, chirurg

Afdeling Heelkunde

Dhr. drs. J.C. Drooger is thans werkzaam op de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Erasmus M.C. te Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.