

# Maagcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 18-05-2009

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep  
Gastro-intestinale Tumoren

# Inhoudsopgave

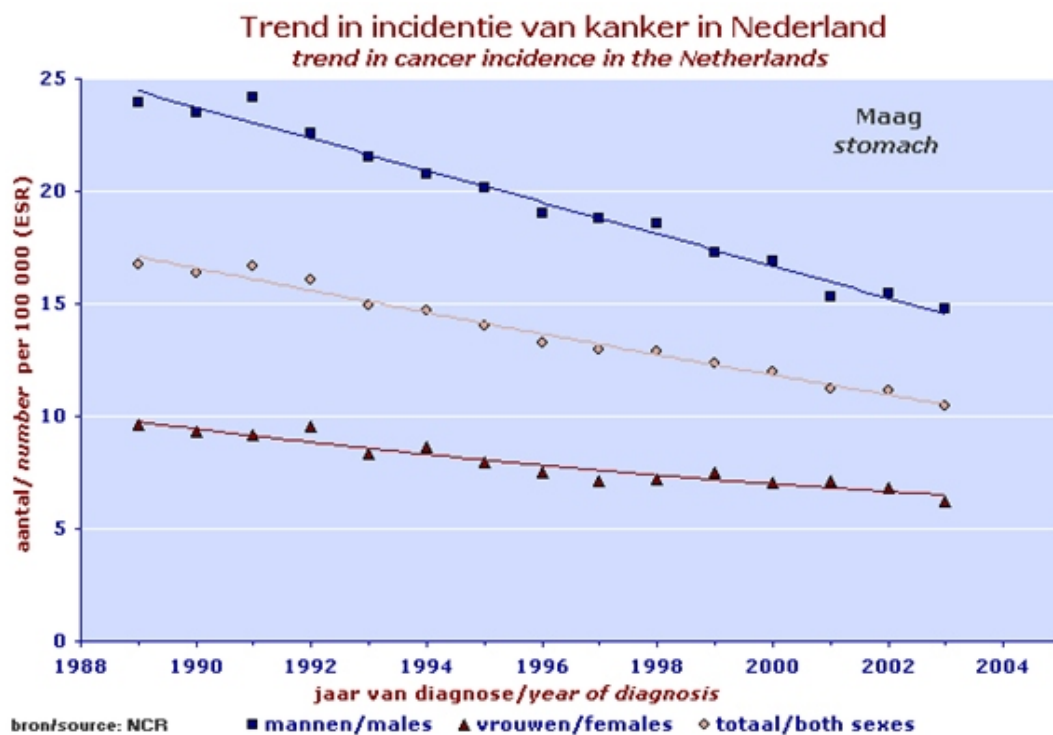
<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<b>Screening</b> .....	<b>4</b>
<b>Stadierung van het maagcarcinoom</b> .....	<b>6</b>
Vaststellen T-stadium.....	6
Vaststellen N-stadium.....	7
Vaststellen M-stadium.....	8
<b>Chirurgie</b> .....	<b>11</b>
Totale versus subtotale resectie.....	11
Routinematige verwijdering milt en pancreas.....	12
Lymfadenectomie.....	13
Invloed van volume op uitkomst maagresecties.....	15
<b>Palliatieve chirurgie</b> .....	<b>17</b>
<b>(Neo-) Adjuvante behandelingen</b> .....	<b>20</b>
<b>Pathologie</b> .....	<b>25</b>
Minimaal vereiste klinische gegevens.....	25
Minimale dataset voor conclusie pathologie verslag.....	25
Minimale aantal lymfklieren vaststellen van het N-stadium.....	26
Invloed van neoadjuvante therapie op de histologie.....	28
Gestelde aanvullende eisen aan de patholoog.....	29
Overwegingen uit hoofdstuk chirurgie voor het pathologie onderzoek (HP).....	30
<b>Early Gastric Cancer</b> .....	<b>31</b>
Endoscopische behandeling van EGC.....	31
Definitie EGC en histologische terminologie.....	31
Voorwaarden lokale resectie.....	32
Welke work-up is noodzakelijk voor een EMR.....	33
Endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopisch submucosale dissec.....	34
Complicaties en maatregelen rondom een endoscopische resectie.....	35
Voorwaarden histologisch onderzoek resectiepreparaat.....	36
Wat te doen bij positieve resectievlakken na endoscopische resectie.....	36
Lange termijn uitkomsten en endoscopische follow-up.....	37
<b>Follow-up</b> .....	<b>39</b>
<b>Voeding</b> .....	<b>42</b>
<b>Recidief en metastasen</b> .....	<b>46</b>
<b>TNM classificatie</b> .....	<b>50</b>
<b>Referenties</b> .....	<b>51</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>73</b>
<b>Notities</b> .....	<b>95</b>
<b>Disclaimer</b> .....	<b>98</b>

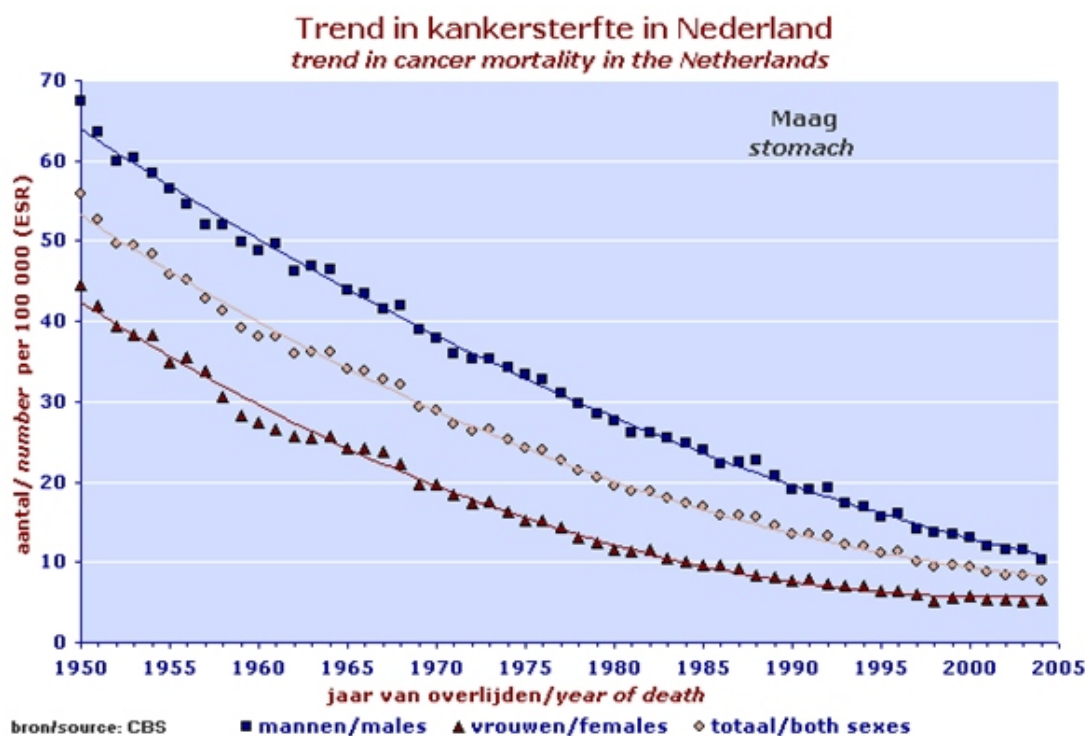
# Algemeen

## Literatuurbespreking:

### Aanleiding

In Nederland krijgt ruim 3% van alle mannen die kanker krijgen maagcarcinoom ([Nederlandse Kankerregistratie 2005](#)). Voor vrouwen ligt dat percentage lager: ongeveer 2%. Maagcarcinoom was vele jaren lang de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. De kans op maagcarcinoom neemt al een aantal decennia af. De ziekte treft in Nederland jaarlijks ongeveer 2.000 patiënten, 1250 mannen en 750 vrouwen. In totaal krijgt 1 op de 70 mannen en 1 op de 110 vrouwen maagcarcinoom. Het aantal personen dat per jaar ten gevolge van maagcarcinoom overlijdt bedraagt ongeveer 1500. Bij mannen komt maagcarcinoom het meest voor tussen de 60-75 jaar. De meeste vrouwen met maagcarcinoom zijn 75 jaar en ouder.





Voor het maagcarcinoom bestond in Nederland nog geen landelijke evidence based richtlijn. Een landelijke richtlijn kan de professionals ondersteunen bij het leveren van kwalitatief goede zorg. Bovengenoemde overwegingen waren voor de Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC) aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij het maagcarcinoom.

#### Probleemomschrijving

Deze richtlijn is bedoeld voor patiënten met een adenocarcinoom in de maag. In principe wordt voor cardiatumoren verwezen naar de [richtlijn oesofaguscarcinoom](#), tenzij anders in de tekst is vermeld. De erfelijke vormen worden kort toegelicht in het [hoofdstuk screening](#) en verder wordt verwezen naar de richtlijn erfelijke tumoren: [familiaal/hereditair maagcarcinoom](#).

#### Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen, adviezen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de besluitvorming van professionals in de zorg en patiënten. De aanbevelingen berusten op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met daarop gebaseerde discussie en aansluitende meningsvorming. Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk en geeft aanbevelingen over de diagnose, behandeling, follow-up en begeleiding van patiënten met een maagcarcinoom. Daarnaast biedt de richtlijn aanknopingspunten voor lokale protocollen. Ook kan de richtlijn worden gebruikt bij het geven van informatie aan patiënten.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een maagcarcinoom, zoals maag-darm-lever artsen, radiologen en nucleair-geneeskundigen, chirurgen, pathologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, diëtisten, oncologieverpleegkundigen en huisartsen. Tevens kan de richtlijn houvast bieden aan patiënten en hun naasten. Deze richtlijn wordt gebruikt voor het maken van patiënteninformatiemateriaal in samenwerking met het [KWF Kankerbestrijding](#).

#### Uitgangsvragen

Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn worden uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten worden uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up-beleid van patiënten met een maagcarcinoom. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Voor meer informatie over de geïnventariseerde knelpunten (zie [bijlage 6](#)) en de uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#)) zie

bijlagen.

Voor meer informatie over:

- Deelnemende wetenschappelijke verenigingen (zie [bijlage 1](#))
- Geïntariseerde knelpunten (zie [bijlage 6](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#))
- Lijst met afkortingen (zie [bijlage 7](#))
- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 8](#))
- Werkgroepleden (zie [bijlage 9](#))
- Wetenschappelijke bewijsvoering (zie [bijlage 10](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 11](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 12](#))
- Juridische betekenis richtlijn (zie [bijlage 13](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 14](#))
- Zoekstrategieën (zie [bijlage 15](#))
- Implementatie (zie [bijlage 17](#))
- Intellectuele eigendomsrechten (zie [bijlage 16](#))

# Screening

## Aanbevelingen:

Er is geen reden voor screening van de bevolking op maagcarcinoom.

Voor screening van risicogroepen zoals patiënten met een maagresectie of achloorhydrie zijn onvoldoende argumenten.

## Literatuurbespreking:

Uitgaande van de zoekvraag in het literatuuronderzoek naar de waarde van screening op maagcarcinoom valt allereerst op, dat er geen RCT's en zelden CT's bestaan, waarin ondubbelzinnig een antwoord kan worden gegeven op deze vraag. Gezien de multifactoriële etiologie van het maagcarcinoom wekt dat geen verbazing. De literatuur over dit onderwerp gaat vrijwel altijd over de intestinale vorm van maagcarcinoom. Als er in de tekst sprake is van de diffuse vorm (zegelring) van maagcarcinoom, dan wordt dit vermeld.

### Algemene risicofactoren

- *Leeftijd en sexe*: gemiddelde leeftijd > 55 jaar, geen sexe verschillen voor maagcarcinoom.
- *Tabak*: lijkt de incidentie van maagcarcinoom te verhogen [64](#) [128](#).
- *Alcohol*: verhoogt de incidentie van het maagcarcinoom [64](#) [128](#).
- *Body Mass Index*: geen relatie met maagcarcinoom.
- *Voeding*: er bestaat een complexe relatie tussen het voedingspatroon en optreden van maagcarcinoom; een van de meest overtuigende bewijzen van een relatie is het epidemiologische gegeven, dat nakomelingen van Japanners die emigreerden naar de Verenigde Staten binnen twee generaties een sterk dalende incidentie hadden van maagcarcinoom en een stijgende incidentie van coloncarcinoom. Een lager risico wordt vooral toegeschreven aan een hoge inname van plantaardige producten en fruit en een lage inname van dierlijke voedingsstoffen.

### Predisponerende condities

- *Maagresectie in de voorgeschiedenis*
- *Achloorhydrie*
- *Helicobacter pylori (Hp) infectie*
- *Erfelijke predispositie*

#### *Maagresectie in de voorgeschiedenis*

Een eerdere maagresectie geeft een hoger risico op een zogenaamd stompcarcinoom.

In een meta-analyse van 22 studies werd gevonden dat patiënten na een maagresectie een RR hadden van 1.66 (b.h.i. 1.54-1.79) op het ontwikkelen een stompcarcinoom [212](#). Het risico op het ontwikkelen van een stompcarcinoom stijgt met het verstrijken van de tijd na operatie, en is verhoogd na een maagresectie in verband met een maagzweer [181](#). Er zijn tegenstrijdige bevindingen over het risico op het ontwikkelen van een maagcarcinoom na een resectie in verband met een duodenumzweer [212](#) [181](#) [136](#) [164](#).

#### *Achloorhydrie*

De relatie tussen achloorhydrie leidend tot pernicieuze anemie en vervolgens maagcarcinoom is aangetoond in verschillende studies waarbij landelijke data over ontslagdiagnoses voor pernicieuze anemie worden gekoppeld aan landelijke kankerregistraties. Voor Zweden werd gevonden dat patiënten die tussen 1965 en 1999 een ziekenhuisopname hadden gehad in verband met pernicieuze anemie (n=21256) een gestandaardiseerde incidentie ratio hadden van 2.4 (95% b.h.i. 2.1-2.7) voor het ontwikkelen van een maagcarcinoom distaal van de cardia in vergelijking met de algemene populatie [237](#). In een soortgelijke analyse voor Denemarken werd bij een cohort van 5072 patiënten die tussen 1977 en 1989 een ziekenhuisopname hadden gehad voor pernicieuze anaemie ook een tweevoudig verhoogd risico gevonden (RR 2.4, 95% b.h.i. 1.7-3.1) in vergelijking met de algemene bevolking [148](#).

#### *Helicobacter pylori (Hp) infectie*

De aanwezigheid van Hp in de maagmucosa geeft een 2-3voudig verhoogd risico op maagcarcinoom. Hp infectie is zowel met diffuus als intestinaal carcinoom geassocieerd. In de Westerse wereld speelt met

name de CagA soort een rol. Dat eradicatie van Hp infectie het risico op maagcarcinoom doet dalen is niet aangetoond, maar wel kan eradicatie er toe bijdragen dat metaplasie en dysplasie een halt wordt toegeroepen. Het screenen op Hp infectie zou moeten gebeuren in een hoogrisico populatie, maar deze is nog niet goed gedefinieerd [71](#) [229](#).

Nederland behoort niet tot de landen met een hoogrisico populatie. Bevolkingsonderzoek op Hp infectie is daarom niet aangewezen. Wel lijkt het aangewezen een aangetoonde Hp infectie te behandelen.

#### *Erfelijke predispositie*

Maagcarcinoom toont soms een clustering in families, hetgeen een indicatie is, dat erfelijkheid een risicofactor kan zijn. Maagcarcinoom kan onderdeel uitmaken van het Lynch syndroom, waarbij er een Mismatch Repair Defect bestaat door mutaties in een van de MMR genen. Zeldzamer nog is de autosomaal dominant overervende E-cadherine mutatie, die in aangedane families leidt tot een hoog risico (lifetime > 70%) op een diffuus groeiend zegelringcarcinoom.

Zie hiervoor ook de [richtlijn Familiair/Hereditair Maagcarcinoom](#) van 1 november 2005.

#### Screening op maagcarcinoom

Screening op maagcarcinoom valt uiteen in twee soorten:

- screening van de bevolking en
- screening van risicogroepen

#### *Screening van de bevolking*

Voor bevolkingsonderzoek is de spontaan teruglopende incidentie en mortaliteit een belangrijke reden om niet te gaan screenen. Bovendien voldoet maagcarcinoom niet aan de [criteria van Wilson en Junger](#).

Primaire preventie kan bestaan uit het propageren van een gezonde leefwijze, bestaande o.a. uit niet-roken, matige alcohol consumptie en een voedingpatroon met een ruime inname van vezels, groenten en fruit [39](#).

#### *Screening van risicogroepen*

Er is geen bewijs voor het screenen van risicogroepen behalve voor de erfelijke vormen van maagcarcinoom, die grotendeels worden bepaald door een autosomaal dominante overerving. Indien geïndiceerd zou screening bij deze groepen 1x per jaar moeten plaatsvinden.

#### **Conclusies:**

Een eerdere maagsectie geeft een hoger risico op een zogenaamd stompcarcinoom.

**Niveau 1:** A1 Tersmette 1990<sup>212</sup>; Safatle-Ribeiro 1998<sup>181</sup>

Achloorhydrie leidend tot pernicieuze anemie is een risicofactor voor het ontwikkelen van een maagcarcinoom

**Niveau 2:** B Ye 2003<sup>237</sup>; Mellemkjaer 1996<sup>148</sup>

Het is niet aangetoond dat eradicatie van Helicobacter pylori infectie het risico op maagcarcinoom doet dalen.

**Niveau 2:** B Fuccio 2007<sup>71</sup>; Wong 2004<sup>229</sup>

Screening van de bevolking op maagcarcinoom is niet aangewezen (in Nederland).

**Niveau 2:** B/C Dicken 2005<sup>266</sup>

Voor screening van personen met een maagsectie (BI en BII anastomose) of achloorhydrie zijn onvoldoende argumenten.

**Niveau 3:** B Lundegardh 1994<sup>131</sup>; Macintyre 1994<sup>136</sup>; Bassily 2000<sup>14</sup>

# Stadierung van het maagcarcinoom

## Literatuurbespreking:

De stadierung van het maagcarcinoom vindt plaats aan de hand van de TNM classificatie<sup>247</sup>. Het accuraat kunnen vaststellen van het stadium is belangrijk voor het vaststellen van het behandelplan. Tevens is het één van de sterkste voorspellers voor recidief en overleving. Hierbij is het belangrijkste om een locoregionaal carcinoom (M0 stadium) te onderscheiden van een carcinoom met afstandsmetastasen (M1-stadium). Bij aanwezigheid van metastasen op afstand kan geen curatief beleid worden gevolgd; beide factoren zijn voorspellend voor een slechte prognose<sup>40</sup>. De meest gebruikte technieken om het maagcarcinoom te stadiëren zijn: endosonografie (EUS), computer tomografie (CT-scan) en via beeldvormende technieken die gebruik maken van magnetische resonantie (MRI). Daarnaast is er mogelijk een rol voor laparoscopie en positron emissie tomografie (PET).

In dit hoofdstuk komen de volgende vragen aan de orde:

1. Wat is de optimale techniek om het T-stadium vast te stellen?
2. Wat is de optimale techniek om het N-stadium vast te stellen?
3. Wat is de optimale techniek om het M-Stadium vast te stellen?

Dit hoofdstuk is verder onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

## Vaststellen T-stadium

### Aanbevelingen:

Zie aanbevelingen bij subhoofdstuk [Vaststellen M-stadium](#).

### Literatuurbespreking:

In geval van het T-stadium is vooral de penetratie van de serosa van belang (T3 en T4 stadium) aangezien dit geassocieerd is met een slechte prognose<sup>245</sup>. Endosonografie (EUS) wordt gebruikt voor het bepalen van het T-stadium sinds het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw en is nu de belangrijkste diagnostische techniek van keuze<sup>127</sup>. Met de komst van meer geavanceerde CT-scan technieken, zoals 'multidetector row computed tomography (MDCT)' is de interesse voor het gebruik van CT-scan voor het bepalen van het T-stadium weer toegenomen. Daarnaast hebben er ook technische vernieuwingen op het terrein van de Magnetische Resonantie Imaging (MRI) plaatsgevonden, zoals de ontwikkeling van 'breath-hold sequences' en het gebruik van intraveneuze contrastmiddelen, waardoor ook MRI gebruikt zou kunnen worden voor het bepalen van het T-stadium bij maagcarcinoom<sup>127</sup>.

Twee systematische reviews van goede kwaliteit beschrijven resultaten voor het gebruik van verschillende diagnostische technieken om het T-stadium te bepalen<sup>110 127</sup>. Beide reviews includeren studies met patiënten met een maagcarcinoom maar het is niet duidelijk of in deze studies ook patiënten met een cardiatumor zijn ingesloten. De meest recente review includeerde in totaal 31 studies, gepubliceerd voor september 2006: 22 over endosonografie (EUS), 5 over multidetector row computed tomography (MDCT), 3 over magnetic resonance imaging (MRI) en 1 studie combineerde EUS met MDCT. Alle geïnccludeerde studies waren van matige methodologische kwaliteit met een range van 31-85% van de maximale score voor interne en externe validiteit. De resultaten van deze studies werden niet gepoold in de review om reden van heterogeniteit van de studies (bijvoorbeeld wat betreft patiëntkenmerken, ervaring van de beoordelaars, studie protocollen)<sup>127</sup>. Tabel 1 vat de resultaten van deze studies samen en presenteert de range van accuratesse, sensitiviteit en specificiteit voor penetratie van de serosa (T3/T4).

**Tabel 1. Range in accuratesse, sensitiviteit en specificiteit voor penetratie van de serosa (T3/T4)**<sup>127</sup>

	Accuratesse (%)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
EUS	65.0-92.1	77.8-100	67.9-100
MDCT	77.1-88.9	82.8-100	80.0-96.8



MRI	71.4-82.6	89.5-93.1	91.4-100
-----	-----------	-----------	----------

De auteurs concluderen dat EUS, MDCT en MRI even accuraat zijn voor wat betreft het onderscheiden van T1/T2 tumoren van T3/T4 tumoren. EUS blijft de eerste keuze vanwege het feit dat hiermee de meeste ervaring is opgedaan. Er is op dit moment nog een gebrek aan grote studies met de nieuwste generatie MDCT en MRI scanners <sup>127</sup>. In geen van de MRI studies was bijvoorbeeld 'parallel imaging' toegepast, een recent vernieuwing in de MR techniek met een aantal grote voordelen, zoals reductie van de benodigde scantijd. MDCT en MRI bieden echter wel een voordeel ten opzichte van EUS namelijk dat ze, zowel het gebied in de directe nabijheid van de maag zichtbaar kunnen maken, als ook de rest van de buik. Blijkbaar spelen ook observer-eigenschappen een belangrijke rol bij alle technieken, gezien de spreiding in sensitiviteit, specificiteit en accuratesse. Bij EUS lijkt dit, niet geheel onverwacht, het meest te spelen. De systematische review van eerdere datum van Kelly onderzocht de diagnostische kwaliteiten van EUS bij patiënten met een gastro-oesofaguscarcinoom <sup>110</sup>. Dertien artikelen over patiënten met maagcarcinoom, gepubliceerd tussen 1991 en 1999, werden geïnccludeerd. Zij concluderen dat EUS zeer effectief is om de stadia T1 en T2 te onderscheiden van T3 en T4 (Q=0.93; 95%CI 0.91-0.95) (Q geeft een indicatie van de balans tussen sensitiviteit en specificiteit. Een test is informatiever als de Q dichterbij de 1 is). Studies in deze review zijn merendeels ook geïnccludeerd in de review van Kwee <sup>127</sup>.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat endosonografie (EUS), multidetector row computed tomography (MDCT) en magnetic resonance imaging (MRI) voldoende sensitief en specifiek zijn om de eventuele betrokkenheid van de serosa (T3/T4 vs. T1/T2) te onderscheiden.

**Niveau 2:** B Kwee 2007<sup>127</sup>; Kelly 2001<sup>110</sup>

### Overwegingen:

Zie overige overwegingen bij subhoofdstuk [Vaststellen M-stadium](#).

## Vaststellen N-stadium

### Aanbevelingen:

Zie aanbevelingen bij subhoofdstuk [Vaststellen M-stadium](#).

### Literatuurbespreking:

De systematische review van Kelly onderzocht eveneens de accuratesse van endosonografie (EUS) om het N- stadium te bepalen bij oesofagus- en maagcarcinomen <sup>110</sup>. Dertien van de 27 geïnccludeerde artikelen, gepubliceerd tussen 1991 en 1999, hadden betrekking op patiënten met een maagcarcinoom. Op basis van alle studies (maag- en slokdamcarcinoom) was de Q 0.79 (95% CI 0.75-0.83) (Q geeft een indicatie van de balans tussen sensitiviteit en specificiteit. Een test is informatiever als de Q dichterbij de 1 is). De resultaten werden in deze studie niet apart gepresenteerd voor maag- en oesofaguscarcinoom, maar in de tekst werd vermeld dat er geen verschil was tussen beide typen. Op grond van deze review lijkt EUS minder effectief in het bepalen van het N-stadium dan het T-stadium.

Van recenter datum zijn er een prospectieve studie <sup>101</sup> en twee retrospectieve studies <sup>17 147</sup>, alle van matige methodologische kwaliteit, die de diagnostische waarde van EUS vergeleken met histopathologie. De accuratesse van de N-stadiëring varieerde van 47.9 tot 64.2% in deze studies. De resultaten van de retrospectieve studie, die in opzet strikt geblindeerd was, waren het laagste <sup>147</sup>.

Het is inderdaad algemeen aanvaard dat EUS laag scoort bij het vaststellen van het N-stadium. Dit heeft onder andere te maken met onmogelijkheid om reactieve van maligne lymfklieren te onderscheiden en ook door het onvermogen om micrometastasen aan te tonen.

Een vergelijkend onderzoek van matige methodologische kwaliteit concludeerde dat multidetector row computed tomography (MDCT) sensitiever (89% vs 63%) en specifieker (78% vs 39%) is dan single slice CT-scan om het N-stadium te bepalen <sup>20</sup>. Kim vergeleek MDCT met alleen 5 mm dikke transversale coupes met een 'volumetrische MDCT' (d.w.z. met 2,5 mm dikke coupes aanvullende Multi Planaire Reconstructies (MPR-reconstructies) en virtuele gastroscopie) met pathologische bevindingen en vond dat een volumetrische MDCT accurater was, vooral aangaande de T classificatie <sup>111</sup>. De accuratesse was laag voor de N-classificatie (62% en 64%, niet getoetst op verschil).

Een prospectieve studie van goede methodologische kwaliteit, onder 278 opeenvolgende patiënten met early gastric cancer, concludeerde dat MDCT een waardevol diagnostisch instrument is om het N-stadium

te bepalen (overall accuratesse (NO-3) 86%, 95% CI 82-90%) <sup>197</sup>. Binnen deze studie werden de resultaten van drie verschillende coupediktes met elkaar vergeleken. Hieruit bleek de accuratesse (91% (81-97%)), de sensitiviteit (80% (28-99%)) en specificiteit (92% (81-97%)) van de dunste snede (2.5 mm) het beste, alhoewel het betrouwbaarheidsinterval voor sensitiviteit groot was <sup>197</sup>.

Twee kleinere studies rapporteren over de waarde van PET scans <sup>243 152</sup>. Beide studies tonen een lage sensitiviteit voor het N-stadium. Yun liet zien dat CT-scan sensitiever was dan PET om N1 op te sporen (58% voor CT-scan versus 34% voor PET) <sup>243</sup>. De sensitiviteit van CT-scan voor de andere N-stadia is laag (44% voor N2 en 50% voor N3). Mochiki vond een sensitiviteit van 23.3% voor PET voor nodale metastases en van 65.0% voor CT-scan <sup>152</sup>.

Een beperking van veel van de hier beschreven studies is dat ze niet alleen van beperkte omvang zijn, maar ook dat ze vaak data aangaande de precisie van de resultaten missen. Er zijn geen studies naar de waarde van PET/CT-scan bij het stadiëren van het maagcarcinoom.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat EUS matig accuraat is voor het bepalen van het N-stadium.

**Niveau 2:** B Meining 2003<sup>147</sup>; Javaid 2004<sup>101</sup>

Het is aannemelijk dat multidetector row computed tomography (MDCT), accuraat is voor de bepaling van het N-stadium.

**Niveau 2:** A2 Shinohara 2005<sup>197</sup>

Er zijn aanwijzingen dat de MDCT beter is dan single slice CT-scan in de bepaling van het N-stadium.

**Niveau 3:** B Blacksaw 2005<sup>20</sup>

Er zijn aanwijzingen dat CT-scan beter is dan PET voor bepaling van het N-stadium.

**Niveau 3:** B Yun 2005<sup>243</sup>; Mochiki 2004<sup>152</sup>

### Overwegingen:

Zie overige overwegingen bij subhoofdstuk [Vaststellen M-stadium](#).

## Vaststellen M-stadium

### Aanbevelingen:

Het is aan te bevelen om na het diagnosticeren van een maagcarcinoom een CT-scan van de buik (en eventueel de thorax) te verrichten met dunne coupes met adequate ontplooiing van de maag d.m.v. negatief contrastmiddel en zodanig toegediend intraveneus contrastmiddel, dat de lever in de portaalveneuze fase wordt gescand.

Het gebruik van Multi Planaire Reconstructies (MPR) evenwijdig aan en loodrecht op de maagwand kan zinvol zijn. Mede daarom verdient multidetector row computed tomography (MDCT) de voorkeur boven single slice CT-scan.

Het stadiëringonderzoek kan beëindigd worden, indien er metastasen op afstand worden gevonden.

Als er mogelijke metastasen worden gevonden, welke niet voor percutane punctie in aanmerking komen, is EUS-geleide cytologische punctie te overwegen.

Als er geen metastasen op afstand gevonden worden, kan overwogen worden om een EUS te verrichten om de uitbreiding van de tumor (T-stadium) nader in kaart te brengen, als dit therapeutische consequenties heeft.

Wanneer aan de haalbaarheid van een resectie wordt getwijfeld en dit nog niet door beeldvormend onderzoek is aangetoond, valt een stadiëringsslaparoscopie te overwegen. Dit geldt vooral voor slecht gedifferentieerde T3-T4 tumoren.

### Literatuurbespreking:

Twee belangrijke prognostische factoren voor overleving bij het maagcarcinoom zijn uitzaaiingen naar de lever en het peritoneum.

Vier prospectieve en één retrospectieve studie, alle van matige methodologische kwaliteit onderzochten de waarde van diverse diagnostische modaliteiten voor het M-stadium [19](#) [51](#) [111](#) [109](#) [105](#). Blackshaw vergeleek de waarde van laparoscopie en die van CT-scan naar aanleiding van de histopathologie in 100 patiënten met T3/T4, N1/N2 maagcarcinoom [19](#). Ten aanzien van de diagnostiek van metastasen, bleken beide technieken sensitief en specifiek. Voor zowel de beoordeling van de lever als het peritoneum was de sensitiviteit en specificiteit van laparoscopie hoger dan die van single slice CT-scan (dit is niet statistisch getoetst). In een retrospectieve studie onderzocht De Graaf of een laparoscopie leidt tot veranderingen in het behandelplan [51](#). In 28% van de patiënten met een maagcarcinoom resulteerde de laparoscopie in een verandering, namelijk in het achterwege laten van een laparotomie. In de kleine prospectieve studie van Kaiser was dit percentage 25% [105](#).

Kim vergeleek de accurate van alleen transversale coupes op MDCT met 3D MDCT en vond geen verschil tussen beide technieken, alhoewel de incidentie van metastasen erg laag was in de onderzoekspopulatie [111](#). Kayaalp onderzocht de toegevoegde waarde van CT-scan en echografie boven chirurgische bevindingen ter identificatie van een niet-resectabel maagcarcinoom [109](#). De sensitiviteit van beide technieken voor levermetastasen was matig (62% voor CT-scan en 50% voor echografie), maar was nog lager voor peritoneale en retroperitoneale metastasen.

Peritoneale metastasen zijn pre-operatief moeilijk te diagnosticeren, ondanks de huidige beeldvormende technieken van endosonografie (EUS), CT-scan en magnetic resonance imaging (MRI). Recent is een aantal studies gepubliceerd die suggereren dat laparoscopie een bruikbare techniek zou zijn om uitzaaiingen naar het peritoneum te detecteren. Hiermee kan men direct de peritoneale holte inspecteren, eventueel verdachte noduli biopsieren en cytologie van spoelvocht van de peritoneale holte verrichten. Ook kunnen kleine entmetastasen op omentum of peritoneum gevonden worden, die bij beeldvormend onderzoek niet zichtbaar zijn. Laparoscopie zou daarmee onnodige laparotomie bij patiënten met uitzaaiingen naar het peritoneum kunnen voorkomen. Pre-operatieve laparoscopie wordt echter nog niet veel toegepast in de klinische praktijk om rede van kosten, tijd en invasiviteit voor de patiënt [72](#).

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat voor het diagnosticeren van het M-stadium zowel laparoscopie als CT-scan sensitief en specifiek zijn, waarbij er aanwijzingen zijn dat de sensitiviteit en specificiteit van laparoscopie hoger zijn dan die van (single slice) CT-scan.

**Niveau 3:** B Blackshaw 2003<sup>19</sup>

### Overwegingen:

Een ideale stadiëringmethode is niet alleen sensitief en specifiek, maar ook noninvasief, goedkoop, in ruime mate beschikbaar en goed te verdragen voor de patiënt. Voor de prognose van het maagcarcinoom zijn zowel T-, N- als M-stadium van belang.

Een onderzoek dat alle drie aspecten kan beoordelen geeft derhalve de meest effectieve diagnostische strategie. Voor de vraag of een patiënt al dan niet primair voor in opzet curatieve resectie in aanmerking komt, is echter vooral het M-stadium van belang.

Wereldwijd is in dat opzicht bij patiënten met kanker de meeste ervaring opgedaan met CT-scan [248](#). Er zijn bij patiënten met maagcarcinoom weinig grote, goed opgezette studies verricht van recente datum op het gebied van de waarde van (MD)CT.

Er zijn wel eerdere studies van voldoende omvang, o.a. 3 studies die in de evidence based richtlijn in Frankrijk zijn gerefereerd [249](#), overigens alle van matige methodologische kwaliteit [250](#) [254](#) [253](#). In deze Franse richtlijn is CT-scan van de buik een standaard stadiëringsonderzoek. Deze studies veranderen de conclusies niet.

Er zijn geen studies verschenen naar de waarde van CT-scan van de thorax bij patiënten met maagcarcinoom. In het algemeen is CT-scan sensitiever dan een thoraxfoto voor het detecteren van longmetastasen. Dit gaat overigens gepaard met een lagere specificiteit. Bovendien kunnen op een CT-scan van de thorax verdachte lymfklieren in het mediastinum worden opgespoord. Zowel in de Schotse richtlijn [199](#) als Belgische richtlijn ([KCE 75A 2008](#)) is CT-scan van de thorax een aanbevolen standaard stadiëringsonderzoek.

CT-scan is overal ruim beschikbaar, goed toegankelijk en goedkoop. CT-scan geeft naast redelijk betrouwbare informatie over het M-stadium ook goede informatie over het T- en N-stadium, mits de maag maximaal ontplooid is (liefst met water en/of lucht) en er met intraveneus contrastmiddel wordt gescand. Voor de detectie van levermetastasen is de portaalveneuze fase het meest geschikt [255](#). De meest accurate

scanfase voor het T- en N-stadium is onvoldoende onderzocht. Er zijn studies die de meerwaarde tonen van Multi Planaire Reconstructies (MPR) en virtuele gastroscopie bij MDCT, maar de ervaring hiermee is nog beperkt <sup>252 256</sup>. Een studie van overigens matige methodologische kwaliteit van Blackshaw toonde aan dat stadiëring met MDCT in vergelijking met single slice CT-scan betrouwbaarder is <sup>20</sup>. Verschillende studies hebben de overeenstemming tussen verschillende beoordelaars onderzocht. Eén RCT vond matige overeenstemming voor single slice CT-scan tussen gespecialiseerde radiologen binnen een multidisciplinair team en radiologen buiten een dergelijke setting <sup>251</sup>. Dit impliceert dat het voor de beoordeling van de CT-scan van belang is dat de beoordelaar hiermee voldoende ervaring heeft.

MRI is minder beschikbaar in Nederland. De benodigde ervaring met en deskundigheid op het gebied van MRI van de buik en in het bijzonder van MRI voor de stadiëring van maagcarcinomen is slechts aanwezig in een zeer beperkt aantal ziekenhuizen.

Volgens de literatuur is de waarde van EUS vooral gelegen in het vaststellen van het T-stadium. Dit bepaalt wel mede de prognose van de patiënt, maar in veel gevallen niet het therapeutisch beleid (wel of niet opereren). De waarde van EUS bij de stadiëring van het maagcarcinoom is derhalve beperkt. Hoewel dit niet systematisch is onderzocht bij patiënten met maagcarcinoom, wordt EUS op dit moment echter vooral gebruikt in de preoperatieve work-up indien er mogelijke metastasen worden gevonden die niet voor percutane punctie in aanmerking komen, bijvoorbeeld verdachte lymfklieren in het mediastinum. De EUS dient in dat geval als geleidend onderzoek voor een cytologische punctie. Dit diagnosticum is in Nederland over het algemeen alleen in academische en grote perifere ziekenhuizen voorhanden en in die centra is de ervaring ermee redelijk aanwezig. Het is een onderzoek met een matige patiëntenbelasting. Wel is het van belang dat het wordt verricht door iemand met ruime ervaring. Zelfs in ervaren handen kan de spreiding in de bevindingen groot zijn: voor EUS werd zowel voor de T- als de N-stadiëring een lage tot matige overeenstemming gevonden tussen 5 ervaren beoordelaars <sup>147</sup>. De kosten van EUS zijn vergelijkbaar met een gastroscopie en het onderzoek kan meestal poliklinisch worden verricht.

Laparoscopie is een invasief onderzoek onder narcose, dat derhalve niet geschikt is om als primair stadiëringsonderzoek te dienen bij alle patiënten die gediagnosticeerd worden met een maagcarcinoom. De kosten ervan en de risico's van een operatie zijn voor dit doel te hoog om algemeen toe te passen. Peritoneale metastasen komen vooral voor bij slecht gedifferentieerde T3-T4 tumoren en zijn vaak moeilijk te detecteren met beeldvormende technieken zoals EUS, CT-scan, MRI en PET-scan. Voor deze groep patiënten is het mogelijk wel zinvol een stadiëring-laparoscopie te verrichten.

Voor PET of PET/CT-scan is voornamelijk nog geen plaats in de diagnostische strategie vanwege de beperkte waarde, de kosten en de beperkte beschikbaarheid en ervaring <sup>50</sup>.

# Chirurgie

## Literatuurbespreking:

Chirurgie is de belangrijkste behandelingsmethode om maagcarcinoom curatief te behandelen. Bij de behandeling van maagcarcinoom moeten verschillende keuzes worden gemaakt met betrekking tot de uitgebreidheid van de resectie zoals totale versus subtotale resectie, behoud of verwijderen van milt en pancreas, en de mate waarin de lymfklieren rondom de maag moeten worden verwijderd. Daarnaast is er de vraag of maagresecties in gespecialiseerde centra plaats zouden moeten vinden.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Klik [hier](#) voor het bekijken van de evidencetabel.

## Totale versus subtotale resectie

### Aanbevelingen:

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, een subtotale maagresectie te verrichten in plaats van een totale.

De werkgroep stelt voor een proximale en distale resectiemarge van 6 cm na te streven, om de kans op een positief resectievlak te minimaliseren.

Als de afstand tot het proximale of distale snijvlak minder van 6 cm is en indien een meer uitgebreide resectie mogelijk is bij een positief snijvlak, wordt een vriescoupe geadviseerd.

Indien een *Helicobacter Pylori* infectie wordt vastgesteld bij een partiële maagresectie, dient eradicatie van deze bacterie plaats te vinden.

### Literatuurbespreking:

De omvang van de maagresectie is sterk afhankelijk van de lokatie en de grootte van de tumor. Tumoren gelegen in het antrum behoeven wellicht niet altijd een totale maagresectie, een subtotale resectie zou hier mogelijk ook kunnen voldoen. Voor het proximale en middendeel van de maag is een totale resectie vaak noodzakelijk voor een goede verwijdering van de tumor. Er zijn geen meta-analysis of systematische reviews bekend die de keuze tussen een totale of subtotale maagresectie behandelen. De RCT van Bozzetti liet zien dat bij tumoren in het distale deel van de maag er geen verschil is in de 5-jaars overleving bij een totale (62,4%) of subtotale (65,3%) maagresectie (Hazard rate ratio 0,89 95% BI 0,68-1,17) <sup>27</sup>. Deze RCT was echter niet optimaal uitgevoerd (bv. geen intention-to-treat). Uit deze zelfde studie bleek dat er geen significant verschil was tussen postoperatieve complicaties en ziekenhuissterfte tussen de groep die een totale en een subtotale resectie onderging (OR 1,59 95% BI 0,99-2,56) <sup>26</sup>. Gouzi rapporteert soortgelijke resultaten in een RCT <sup>81</sup>. Het aandeel patiënten met postoperatieve complicaties verschilde niet tussen de twee groepen patiënten. Bij totale resectie had 32% complicaties en bij subtotale resectie 34% (p-waarde niet gerapporteerd). Tenslotte is er een klinische, maar niet gerandomiseerde studie van recenter datum. Deze is echter van matige kwaliteit; de patiënten die een totale maagresectie ondergingen hadden bijvoorbeeld meer 'positieve lymfklieren' dan de patiënten die subtotale resectie ondergingen. Er werd een hogere 5-jaars overleving gevonden in de groep die subtotale resectie onderging (logrank test p=0,011). Het aandeel patiënten met complicaties na de operatie verschilde niet tussen patiënten die een totale (14,3%) of subtotale (15,0%) resectie ondergingen (p=0,92) <sup>52</sup>.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat er geen verschil is in het voorkomen van complicaties na een totale en een subtotale resectie.

**Niveau 2:** B Bozzetti 1997<sup>26</sup> en 2001<sup>28</sup>; Gouzi 1989<sup>81</sup>; De Manzoni 2003<sup>52</sup>

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is in overleving na een totale of een subtotale maagresectie.

**Niveau 3:** B Bozzetti 1997<sup>26</sup> en 2001<sup>28</sup>; Gouzi 1989<sup>81</sup>; De Manzoni 2003<sup>52</sup>

### Overwegingen:

Bozzetti adviseert een subtotale resectie omdat de voedingsstatus van patiënten met een subtotale resectie na de operatie beter is dan bij patiënten met een totale resectie <sup>26</sup>. Een slechtere voedingsstatus van patiënten met een totale resectie uit zich in een slechtere kwaliteit van leven

Een positief resectievlak leidt tot een slechte prognose <sup>203 114</sup>. In de Nederlandse D1-D2 maagstudie hadden 39 van de 711 patiënten (5,9%) een positief resectievlak. De 3-jaars overleving van deze groep was 22%, terwijl die 63% was voor de groep met een negatief resectievlak. De kans op een positief resectievlak is significant geassocieerd met T3 en T4 stadium, N+ stadium en slechte differentiatie graad <sup>203</sup>.

In de studie van Kim werd aangetoond dat een microscopisch positief resectievlak vooral van invloed was op de overleving van patiënten met minder dan 5 lymfkliermetastasen <sup>114</sup>). Directe (peroperatieve) reexcisie op basis van vriescoupe onderzoek resulteerde in een significante verbetering van de overleving bij patiënten met minder dan 5 lymfkliermetastasen, maar niet bij de patiënten met 5 of meer lymfkliermetastasen.

Bozzetti onderzocht in een retrospectieve studie het proximale snijvlak bij T3 en T4 tumoren en vond dat het microscopisch resectievlak bij alle patiënten pas vrij was als een marge van 6 cm was aangehouden <sup>28</sup>. Bij een marge van 3 tot 6 cm was 4,8% positief, en bij een marge van 1 tot 3 cm had 7,1% van de patiënten een microscopisch positief resectievlak.

## Routinematige verwijdering milt en pancreas

### Aanbevelingen:

Resectie van pancreas en milt moet alleen overwogen worden als er sprake is van directe ingroei in deze organen.

### Literatuurbespreking:

#### Milt

Er kan gekozen worden om de milt preventief te verwijderen bij een maagresectie met resectie van lymfklieren als er nog geen tekenen zijn van invasie. Het is echter ook mogelijk om de lymfklieren rond de maag goed te verwijderen zonder de milt daarvoor te moeten opofferen <sup>242</sup>. Er is geen systematische review gevonden die de risico's van een splenectomie beschrijft. Twee RCT's van matige methodologische kwaliteit vergeleken het wel en niet preventief verwijderen van de milt bij een maagresectie <sup>45 242</sup>. Csendes vindt geen verschil in overleving tussen patiënten met (42%) en zonder (36%) ( $p > 0.05$ ) splenectomie en adviseert daarom om splenectomie alleen uit te voeren bij patiënten met macroscopische verdenking van metastasering in de lymfklieren langs de arteria lienalis, bij directe invasie van de hilus van de milt en in patiënten met stadium IIIB kanker <sup>45</sup>. In de studie van Yu was er eveneens geen verschil in overleving <sup>242</sup>. De 5-jaars overleving was 48,8% in patiënten zonder en 54,8% in patiënten met splenectomie (logrank test  $p = 0,5$ ).

In een aantal prospectieve cohortstudies wordt een hoger risico op postoperatieve morbiditeit gevonden bij patiënten die een splenectomie ondergingen <sup>231 89 26 27</sup>. Wu vond een verhoogd risico op chirurgische complicaties bij een splenectomie (RR 4,19 95% BI 1,33-13,21) <sup>231</sup>. Hartgrink rapporteert een relatief risico voor morbiditeit van 3,03 (95% BI 2,19-4,19) en een relatief risico voor mortaliteit van 2,67 (95% BI 1,55-4,62) <sup>89</sup>. Bozzetti vond een verhoogd risico op postoperatieve events (1,94 95%BI 1,07-3,51) en een slechtere prognose bij patiënten die een splenectomie hadden ondergaan (HR 1,55 95%BI 1,08-2,23) <sup>26 27</sup>. Een vierde prospectieve studie wijst in dezelfde richting met een relatief risico van 2,05 (95% BI 0,52-8,02), hoewel het betrouwbaarheid interval breed is <sup>119</sup>. In de RCT van Yu had 8,7% van de patiënten zonder splenectomie postoperatieve complicaties en 15,4% van de patiënten met splenectomie <sup>242</sup>. Dit wijst eveneens in de richting van meer postoperatieve morbiditeit na splenectomie, maar ook in deze studie was het verschil niet statistisch significant ( $p = 0,142$ ).

#### Pancreas

Er is geen systematische review bekend die de gevolgen van een pancreatectomie behandelt. Hartgrink rapporteert, net als bij resectie van milt, ook een hoger risico op morbiditeit (RR 3,43 95% BI 2,49 - 4,72) en een hogere mortaliteit (RR 2,14 95% BI 1,17 - 3,19) na resectie van het pancreas <sup>89</sup>. In de studie van Kodera was pancreatectomie de belangrijkste risicofactor voor complicaties na een maagresectie <sup>119</sup>. Het



relatieve risico om na een maagresectie met verwijdering van het pancreas complicaties te krijgen was 5,62 maal groter (95% BI 1,94-16,27) dan bij een maagresectie met behoud van het pancreas. Het pancreas zou alleen verwijderd moeten worden bij patiënten bij wie het duidelijk is dat het pancreas door de kanker is aangetast. Wu rapporteert een verhoogde postoperatieve morbiditeit (RR 6,21 95% BI 1,87 - 20,63) bij patiënten bij wie zowel de milt als het pancreas werd verwijderd <sup>231</sup> <sup>230</sup>. Opgemerkt moet worden dat slechts 4 en 6% van het cohort een pancreatectomie heeft ondergaan.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat het routinematig verwijderen van de milt geen overlevingsvoordeel biedt.

**Niveau 2:** B Csendes 2002<sup>45</sup>; Yu 2006<sup>242</sup>

Het is aannemelijk dat het verwijderen van de milt het risico op complicaties verhoogt.

**Niveau 2:** B Csendres 2002<sup>45</sup>; Hartgrink 2004<sup>89</sup>; Bozetti 1997<sup>26</sup> en 2001<sup>28</sup>

Het is aannemelijk dat het verwijderen van het pancreas het risico op complicaties verhoogt.

**Niveau 2:** B Hartgrink 2004<sup>89</sup>; Kodera 2005<sup>119</sup>

Er zijn aanwijzingen dat het verwijderen van het pancreas het risico op overlijden verhoogt.

**Niveau 3:** B Hartgrink 2004<sup>89</sup>

## Lymfadenectomie

### Aanbevelingen:

Een lymfklierdissectie dient te worden verricht volgens de in bijlage 2 vermelde operatietechniek (zie [bijlage 2](#)), waarbij ten minste 15 lymfklieren worden verwijderd en geanalyseerd.

### Literatuurbespreking:

De dissectie van lymfklieren wordt aangeduid volgens de richtlijnen van de 'Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer' en wordt ingedeeld in D0 waarbij zeer weinig lymfklieren worden verwijderd tot D4 waarbij een maximaal aantal klieren rond de maag wordt verwijderd (zie figuur 1 in [bijlage 2](#)). Bij een maagresectie zonder bewijs van uitzaaiingen in de lymfklieren wordt vaak een beperkte (D1) lymfklierdissectie uitgevoerd. Al vele jaren is echter een discussie gaande over de mogelijke voordelen van een uitgebreide (D2) lymfklierdissectie ten opzichte van een beperkte (D1) lymfklierdissectie. De hoeveelheid lymfklieren die bij een maagresectie wordt verwijderd is een belangrijke voorspellende factor bij het maagcarcinoom. Theoretisch zou het verwijderen van meer lymfklieren de kans op overleving moeten vergroten. Een dergelijke resectie is echter niet relevant als er geen lymfklieruitzaaiingen zijn, als de ziekte al uitgebreid is tot een systemische ziekte, of als de uitgebreide procedure de kans op directe postoperatieve complicaties en sterfte zodanig vergroot dat het voordeel teniet wordt gedaan <sup>89</sup>.

### Westerse studies

#### *D2 versus D1 resecties*

In de systematische review van McCulloch worden D1 en D2 lymfklierdissecties met elkaar vergeleken <sup>145</sup>. Alhoewel er twee RCT's van goede methodologische kwaliteit werden ingesloten beschouwd McCulloch het als onbewezen dat er grote verschillen zijn tussen een D1 en D2 vanwege problemen met de uitvoering van de operatie in beide studies, bijvoorbeeld het feit dat er weinig operaties onder begeleiding werden gedaan en dat het aantal operaties per chirurg laag was. De gerandomiseerde trials in de review vonden geen verschil in 5-jaars overleving tussen patiënten met een D1 of D2 resectie (RR 0,95 95% BI 0,83 - 1,09). De twee grote trials in deze review waren de Nederlandse maagcarcinoom trial en de Britse 'MRC Gastric Cancer Surgical Trial'. In de Nederlandse maagcarcinoom trial ondergingen 711 patiënten een beperkte (D1) of uitgebreide (D2) lymfklierdissectie. Onder de patiënten die een D2 dissectie hadden ondergaan, kwam postoperatieve mortaliteit meer voor dan bij de D1 patiënten (10% versus 4%, p=0,004). In de groep met D2 patiënten kwamen ook meer complicaties voor dan onder de D1 patiënten (43% versus 25%, p<0,001). In de Britse 'MRC Gastric Cancer Surgical Trial' werden in totaal 400 patiënten behandeld met een D1 of D2 dissectie. Het percentage patiënten dat na de operatie overleed na een D2 dissectie was groter dan na een D1 dissectie (13% versus 6,5%, p=0,04) en ook de postoperatieve complicaties kwamen meer voor onder D2 patiënten dan onder D1 patiënten (46% versus 28%, p<0,001). In een niet gerandomiseerde studie in Engeland werd een voordeel gevonden van een uitgebreide (D2) lymfklierdissectie <sup>63</sup>. De mortaliteit na de operatie was niet significant verschillend tussen D1 (8,3%) en D2

(7,3%), maar de 5-jaars overlevingskans na een D2 operatie was 59% versus 32% bij de D1 groep ( $p=0,011$ ). De uitgebreidheid van de lymfklierdissectie was onafhankelijk gerelateerd aan de duur van de overleving (HR 0,26 95% BI 0,43 - 0,94).

#### *Uitgebreide D2 versus standaard D2 resectie*

Kullig vergeleek de resultaten van een uitgebreide D2 resectie met die van een standaard D2 resectie in een grote RCT in Polen <sup>123</sup>. Er werd geen verschil gevonden aangaande algehele morbiditeit (27,7%, 95% BI 20,3 - 35,1 vs 21,6% 95% BI 13,7 - 29,5) en postoperatieve mortaliteit (4,9% 95% BI 1,4 - 8,5 vs 2,2% 95% BI 0 - 4,7). Een Italiaans cohortstudie <sup>141</sup> vond dat het risico op 'long term death for all causes' verminderde met een toenemend aantal lymfklieren dat werd weggehaald. Het risico verminderde tot het aantal van 25 klieren en bleef daarna min of meer stabiel. Op basis hiervan concluderen de auteurs dat minimaal 25 lymfklieren moeten worden weggehaald, tenminste bij die patiënten die dat aan kunnen.

#### Aziatische studies

Er zijn ook een aantal Aziatische studies waarin de verschillende dissecties worden vergeleken. De uitkomsten van o.a. Japanse studies zijn echter moeilijk te vergelijken met de Nederlandse situatie. De prevalentie van maagcarcinoom is in Nederland lager dan in Japan. Daarnaast zorgen de intensieve screening programma's in Japan ervoor dat maagcarcinoom eerder wordt opgespoord en daardoor beter te behandelen is. Door de hoge prevalentie van maagcarcinoom hebben de behandelende artsen meer ervaring. De mortaliteit- en morbiditeitscijfers in Japanse studies liggen daarom ook vaak lager dan in Nederlandse of andere Westerse studies. In Japan wordt tenminste een D2 dissectie standaard uitgevoerd bij een maagresectie.

Kasakura vergeleek in Japan retrospectief de effecten van D2 en D1 op morbiditeit en mortaliteit en vond geen verschil tussen beide groepen <sup>108</sup>. Omdat er wel een positief effect werd gevonden bij de subgroepen T1,N1 en T2,N1 kanker adviseert hij D2 resectie bij deze mensen, vooral bij jonge patiënten.

Sano vergeleek het risico op complicaties na een uitgebreide (D4, inclusief verwijdering van de para-aorta lymfklieren) en een standaard D2 resectie met behulp van een RCT in Japan <sup>187</sup>. Het percentage complicaties was iets hoger in de groep met de uitgebreide resectie 28,1 vs 20,9% ( $p=0,067$ ), maar er was geen significant verschil in het voorkomen van de vier meest voorkomende complicaties.

Ziekenhuismortaliteit was gelijk in beide groepen (0,8%). Ook de overleving van beide studie groepen is niet significant verschillend (69,2% versus 70,3% respectievelijk na 5 jaar) <sup>188</sup>.

Aziatische studies naar D3 resectie laten zien dat D3 resectie een voordeel kan bieden boven D1 of D2 resectie. De studie van Wu waarin D3 met D1 werd vergeleken liet zien dat de kans op complicaties wordt vergroot bij een D3 resectie (17,1% vs. 7,3%,  $p=0,012$ ) maar dat de mortaliteit niet toeneemt <sup>231</sup>. Hoewel niet significant, kwamen recidieven van kanker vaker voor in de D1 groep (50,6%) dan in de D3 groep (40,3%). Wu rapporteert tevens een betere kans op overleving in de D3 groep (algehele 5-jaars overleving gecorrigeerde HR 0,49 95% BI 0,32 - 0,77; ziekte specifieke overleving gecorrigeerde HR 0,72 95% BI 0,57 - 0,91). Wu benadrukt het belang van ervaren chirurgen bij het uitvoeren van D3 resectie <sup>231</sup>.

Kunisaki vond minder postoperatieve morbiditeit voor patiënten met gevorderde kanker met een tumor grootte van 50 tot 100 mm, en bij patiënten met een pN2 stadium als ze D3 resectie ondergingen in plaats van een D2 resectie <sup>125</sup>. Er werd geen verschil gevonden ten aanzien van overleving en recidieven. D2 is echter wel adequaat voor patiënten met een relatief vroegere vorm van kanker en een tumor kleiner dan 50 mm.

Maeta vergeleek een D4 met een D3 resectie in een niet gerandomiseerde studie <sup>135</sup>. Er werden geen verschillen gevonden wat betreft de operatieve morbiditeit en mortaliteit en de overleving.

#### **Conclusies:**

Het is bewezen dat er geen verschil is in overleving na een D2 en een D1 operatie in de westerse wereld.

**Niveau 2:** A McCulloch 2004<sup>145</sup>

Sommige Westerse studies vinden een hogere post-operatieve morbiditeit en mortaliteit van een D2 dissectie ten opzichte van een D1 dissectie, andere niet.

**Niveau 2:** A1 McCulloch 2004<sup>145</sup>, Kullig 2007<sup>123</sup>

Er zijn aanwijzingen in Westerse studies dat het risico op ziekte gerelateerd overlijden vermindert bij het verwijderen van een toenemend aantal lymfklieren. Deze daling vlakkt af met de verwijdering van minimaal 25 lymfklieren.

**Niveau 3:** B Marubini 2002<sup>141</sup>

Op basis van Aziatische studies is het aannemelijk dat er geen verschil is in de kans op complicaties



tussen een D4 en een D2 operatie.

[Niveau 2: A2 Sano 2004<sup>187</sup>](#)

Op basis van Aziatische studies is het aannemelijk dat er geen overlevingsvoordeel is van een D4 ten opzichte van een D2 operatie.

[Niveau 2: A2 Sasako 2008<sup>188</sup>](#)

Op basis van Aziatische studies is het aannemelijk dat de kans op overleving hoger is na een D3 operatie in vergelijking met een D1.

[Niveau 2: A2 Wu 2006<sup>231</sup>](#)

Er zijn aanwijzingen dat de morbiditeit na een D3 operatie hoger is dan na een D2 operatie in een Aziatische studie.

[Niveau 3: B Kunisaki 2006<sup>125</sup>](#)

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is wat betreft overleving en recidief bij het vergelijken van een D3 met een D2 operatie.

[Niveau 3: B Kunisaki 2006<sup>125</sup>](#)

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is in post-operatieve mortaliteit, totale morbiditeit en totale overleving tussen D4 en D3.

[Niveau 3: B Maeta 1999<sup>135</sup>](#)

### **Overwegingen:**

Het eventuele voordeel in overleving van een D2 dissectie wordt in de Nederlandse en Engelse RCT teniet gedaan door de hogere mortaliteit in deze groep. De bij de D2 dissectie aanbevolen resectie van pancreasstaart en milt, om klierstation 10 en 11 te verwijderen, speelt daarin een grote rol. Als klierstation 10 of 11 is aangedaan is de prognose slecht <sup>89</sup>. De meerwaarde van het verwijderen van deze klieren moet derhalve worden betwijfeld. In de studie van Wu werd in een veel kleiner percentage een pancreatico-splenectomie uitgevoerd <sup>231</sup>. Er was in die studie een lagere mortaliteit en er werd wel een overlevingsvoordeel gezien van een uitgebreide lymfklierdissectie. Ook in de Nederlandse studie wordt een significant overlevingsvoordeel gevonden voor uitgebreide lymfklierdissecties als pancreatico-splenectomie niet wordt verricht.

De techniek van een maagresectie met adequate lymfklierdissectie staat beschreven in bijlage Maagresectietechniek (zie [bijlage 2](#)).

## **Invloed van volume op uitkomst maagresecties**

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat centralisatie van de behandeling van maagcarcinoom kan bijdragen aan een verbetering van de uitkomst van deze zorg.

### **Literatuurbespreking:**

Er lijkt voor bepaalde ingrepen een relatie te bestaan tussen het volume van een ziekenhuis en de postoperatieve mortaliteit. Twee systematische reviews hebben dit onderzocht voor een scala van aandoeningen <sup>31 83</sup>. In een systematische review van Burgers <sup>31</sup> werd de kwaliteit van zorg voor 52 operaties in verband gebracht met het volume per ziekenhuis en voor 23 operaties het volume per chirurg. Wat betreft oncologische ingrepen aan de maag waren er, drie studies op het niveau van de arts en zeven op het niveau van het ziekenhuis. Twee van de drie de studies op het niveau van de arts vonden dat een hoger volume in vergelijking tot een lager volume geassocieerd is met een lagere mortaliteit <sup>86 32</sup>. De derde studie rapporteerde een daling van de post-operatieve mortaliteit met 41% voor iedere toename van 10 patiënten in chirurgenvolume per jaar (OR 0,59 95%BI 0,32 - 1,07), maar dit verschil was niet significant <sup>11</sup>. Vijf van de zeven studies op het niveau van het ziekenhuis vonden dat een hoog volume ziekenhuis geassocieerd is met een daling in de mortaliteit <sup>11 161 86 32 18</sup>. De twee overige studies <sup>49 66</sup> konden niet aantonen dat een hoger volume betere resultaten geeft, maar laten wel een trend in dezelfde richting zien. In een review van Halm worden 135 artikelen vergeleken die over de relatie tussen het volume van het ziekenhuis en de klinische uitkomsten gaan <sup>83</sup>. Volgens Halm worden grotere ziekenhuizen geassocieerd met betere uitkomsten. In deze review hebben slechts 3 artikelen betrekking op de behandeling van

maagcarcinoom, waarvan 1 studie een significante relatie vond tussen volume en klinische uitkomsten <sup>85</sup>. In de studie van Hannan <sup>86</sup> was de post-operatieve mortaliteit verhoudingsgewijs het laagst in de ziekenhuizen met het grootste volume.

De enige Nederlandse studie is gedaan door Damhuis <sup>49</sup>, welke ook is opgenomen in de systematische review van Burgers <sup>31</sup>. Damhuis evalueerde de prognostische impact van ziekenhuisvolume op post-operatieve mortaliteit bij 1978 patiënten die een maagoperatie ondergingen. De post-operatieve mortaliteit varieerde tussen de ziekenhuizen van 3,1% tot 15,1%. Prognostische factoren voor mortaliteit waren leeftijd, geslacht en stadium van de ziekte. Het ziekenhuisvolume was in deze studie niet geassocieerd met post-operatieve mortaliteit.

#### **Conclusies:**

Het is aannemelijk dat het risico op overlijden na een maagresectie lager is als de operatie wordt uitgevoerd door een chirurg die veel van dit soort operaties uitvoert.

**Niveau 2:** B Hannan 2002<sup>86</sup>; Callahan 2003<sup>32</sup>

Het is aannemelijk dat het risico op overlijden na een maagresectie lager is als de operatie wordt uitgevoerd in een ziekenhuis waar veel van dit soort operaties worden uitgevoerd.

**Niveau 2:** B Bachmann 2002<sup>11</sup>; Nomura 2003<sup>161</sup>; Hannan 2002<sup>86</sup>; Callahan 2003<sup>32</sup>; Birkmeyer 2002<sup>18</sup>

#### **Overwegingen:**

In 2006 werden bij de IKC's 1938 gevallen van maagcarcinoom geregistreerd (en 1614 oesofaguscarcinomen) waarvan ongeveer eenderde wordt gereserceerd ter curatie en palliatie. Gezien deze incidentie zou het maagcarcinoom ook tot de 'laag volume chirurgie' moeten horen. Uit vele studies is naar voren gekomen dat centralisatie van laagvolume chirurgie tot betere uitkomsten leidt. Uit deze studies kan geen exact minimum getal voor kliniek en chirurg worden afgeleid.

Bij het vroeg stadium maagcarcinoom is vastgesteld dat eradicatorie van de Helicobacter Pylori bacterie de kans op een metachrone tumor verkleint <sup>73</sup>. Het is aannemelijk dat dit ook voor verdere curatief te behandelen stadia van het maagcarcinoom geldt. Derhalve is het zinvol om bij een partiële maagresectie vast te stellen of er sprake is van een Helicobacter Pylori infectie. Dit zou door de patholoog kunnen worden vastgesteld op het resectie preparaat.

# Palliatieve chirurgie

## Aanbevelingen:

Het verdient aanbeveling om bij een geselecteerde groep patiënten, bij wie een curatief beleid niet mogelijk is, zo mogelijk een partiële palliatieve maagresectie te verrichten omdat er aanwijzingen zijn dat dit de overleving en de kwaliteit van leven van deze patiënten verbetert. Als leidraad hierbij zou men kunnen aanhouden: patiënten jonger dan 70 jaar met slechts 1 parameter van incurabiliteit (peritoneale metastasen, levermetastasen, lymfkliermetastasen op afstand of een T4-tumor).

Bij patiënten met een Gastric Outlet Obstruction (GOO) bij wie een palliatieve resectie niet aangewezen is, heeft het de voorkeur een stent te plaatsen bij een verwachte korte overleving (6 weken of korter) en een gastrojejunostomie (GJJ) te verrichten bij patiënten met een langere overleving (langer dan 6 weken).

Ter palliatie van bloedingen van een niet resectabele tumor kan radiotherapie overwogen worden.

## Literatuurbespreking:

Voor patiënten bij wie een curatief beleid niet meer mogelijk is, kan besloten worden om een resectie te doen met palliatieve doeleinden. Een palliatieve resectie zou de overleving doen toenemen. Daartegenover staat een risico van postoperatieve morbiditeit, langere opnameduur in het ziekenhuis en hoge mortaliteit.

Verschillende studies vergeleken de resultaten van een palliatieve resectie met die van geen resectie, waarbij de patiënten in de laatste groep verschillende behandelingen ondergingen zoals gastroenterotomie of exploratieve laparotomie. Sommige studies vergeleken de resultaten van behandelingen apart. Probleem bij deze studies is dat ze niet kunnen worden gerandomiseerd en dat de chirurg de behandeling koos die het beste was voor de individuele patiënt. Dit leidde in alle studies tot groepen die niet vergelijkbaar waren; de patiënten met een betere gezondheidstoestand ondergingen een resectie en de patiënten met een slechtere gezondheidstoestand niet. De eerste groep heeft bij aanvang al een betere kans om langer te overleven en dit kan de resultaten vertekenen.

285 patiënten die een laparotomie ondergingen in het kader van een nationale Nederlandse trial hadden een niet-curabele tumor [23](#) [87](#). Deze patiënten ondergingen een palliatief beleid en de uitkomsten van patiënten die wel of geen palliatieve maagresectie kregen werden prospectief met elkaar vergeleken. De overleving was hoger in de groep met de palliatieve resectie (8,1 vs 5,4 maanden,  $p < 0,001$ ). Echter de morbiditeit was hoger (38 vs 12%,  $p < 0,001$ ) en de ziekenhuis opnameduur langer (15 vs 10 dagen,  $p < 0,001$ ). Hoewel ook de post-operatieve mortaliteit hoger was in de groep met de resectie (19 vs 13%) was dit verschil niet significant. De morbiditeit, de duur van ziekenhuis opname en mortaliteit bij patiënten ouder dan 70 jaren waren hoger dan die van jongere patiënten. De overlevingswinst door de gastrectomie bleek samen te hangen met het aantal parameters voor incurabiliteit (peritoneale metastasen, levermetastasen, lymfkliermetastasen op afstand of een T4 tumor). Patiënten met 1 parameter voor incurabiliteit hadden wel een overlevingswinst (10,5 vs 6,7 maanden,  $p = 0,03$ ) terwijl er bij patiënten met twee of meer parameters voor incurabiliteit geen overlevingswinst meer was (5,7 vs 4,6 maanden,  $p = 0,08$ ). Er werd geen verschil in mortaliteit gevonden tussen een partiële of totale palliatieve maagresectie bij patiënten onder de 70 jaar. Er werd geconcludeerd dat zowel de leeftijd als het aantal parameters voor incurabiliteit in acht moeten worden genomen als een palliatieve resectie wordt overwogen. Een palliatieve resectie is met name van voordeel bij patiënten jonger dan 70 jaar met slechts 1 parameter voor incurabiliteit.

In een Italiaanse retrospectieve studie werden 305 patiënten met maagcarcinoom, die palliatief werden behandeld, gevolgd gedurende een periode van 5 jaar [56](#). Hiervan ondergingen 93 patiënten een resectie, 78 een by-pass procedure, 72 een exploratieve laparotomie en 62 ondergingen geen operatie. De mediane overleving in de vier groepen was respectievelijk: 16.3, 7.1, 4.4 en 3.1 maanden. De morbiditeit en mortaliteit in het ziekenhuis bleek het hoogst voor de groep die de resectie had ondergaan (morbiditeit 28% en mortaliteit 11.8%) en het laagst in de groep zonder operatie (morbiditeit 8% en mortaliteit 6,4%). Dit werd echter niet statistisch getoetst. Het uitvoeren van een resectie en een tumor met beperkte lokale doorgroei was geassocieerd met een betere overleving.

Een kleine prospectieve cohort studie uit Mexico vergeleek de resultaten van 76 patiënten met maagcarcinoom in stadium IV die een operatie ondergingen [146](#). Hiervan ondergingen 40 een resectie, 10 een bypass en 26 een andere operatie (jejunostomie of gastrostomie). Zesentwintig procent van de gehele

groep had post-operatieve complicaties en de operatieve mortaliteit (overlijden binnen 30 dagen) was 2,6%. De overleving was het hoogst in de groep met de resectie (mediaan 13 maanden) vergeleken met 5 maanden in de bypass groep en 3 maanden in de groep met overige operaties ( $p=0,001$ ). De auteurs concluderen dat palliatieve chirurgie kan worden uitgevoerd met een laag risico op morbiditeit en mortaliteit en dat de resectie overlevingswinst oplevert.

Drie retrospectieve Japanse studies vergeleken de resultaten van een palliatieve resectie met die van geen resectie <sup>167 85 124</sup>. In alle drie studies werd bevestigd dat de overleving in de groep patiënten die een resectie onderging hoger was dan in de groep zonder resectie. Ouchi rapporteerde ook een verbeterde kwaliteit van leven (gedefinieerd als 'hospital-free survival for at least 3 months') in de resectiegroep <sup>167</sup>. Hanazaki beschreef dat de overlevingswinst bij patiënten met een resectie ook werd gevonden bij de subgroep van patiënten met maagcarcinoom in stadium IVb, maar niet in de subgroep van patiënten met levermetastasen <sup>85</sup>. Kunisaki vond dat zowel het uitvoeren van een maagresectie als een tumor diameter van minder dan 100 mm geassocieerd was met een langere overleving (geen resectie vs wel 5,86 95% b.h.i. 2,64, 13,04; diameter >100 mm vs kleiner HR 1,78 95% b.h.i. 1,01, 3,11) <sup>124</sup>. Een kleine studie vergeleek de resultaten van een palliatieve gastrectomie met een beperkte lymfklierdissectie (D0 en D1) met die met een uitgebreide dissectie (D2) <sup>84</sup>. Alhoewel de overleving in het eerste jaar hoger was in de groep met de uitgebreide dissectie was er geen verschil meer na 3 en 5 jaren.

### Gastric Outlet Obstruction

Bij patiënten met een carcinoom in het distale deel van de maag kan de maaguitgang geblokkeerd worden (Gastric Outlet Obstruction: GOO). Dit gaat samen met klachten als overgeven, benauwdheid, malnutritie en dehydratie en heeft een grote impact op de kwaliteit van leven indien dit niet behandeld wordt. De behandelingsmogelijkheden zijn endoscopische stenting, of gastroenterostomie. Hierover verschenen drie systematische reviews grotendeels gebaseerd op dezelfde studies <sup>102 93 58</sup>, waarbij Hosono ook een meta-analyse heeft uitgevoerd. Opgemerkt wordt dat de meeste studies een gemengde patiëntenpopulatie insloten waarbij het aantal patiënten met obstructie door maagcarcinoom veelal een minderheid was.

De meest uitgebreide review was van Jeurnink <sup>102</sup>. In deze review werden de effecten van gastrojejunostomie (GJJ) en het plaatsen van een stent met elkaar vergeleken. Er werden 2 RCT's, 6 vergelijkende studies en 36 patiënt series ingesloten. ORs werden berekend gebaseerd op resultaten van de vergelijkende en gerandomiseerde trials. Deze studies waren klein met minder dan 50 patiënten per studie. Uit de resultaten bleek geen verschil in technisch succes (OR 0,22 95% b.h.i. 0,02 - 2,1). Het klinische succes bleek hoger na een stent, maar het betrouwbaarheidsinterval was breed (OR 3,39 95% b.h.i. 0,8 - 14,3). Er werden geen verschillen gevonden voor vroege en late ernstige complicaties (OR 0,49 95% b.h.i. 0,1 - 2,6 en OR 0,74 95% b.h.i. 0,1 - 4,0, respectievelijk). Ook werd geen verschil gevonden in geringe complicaties (OR 0,75 95% b.h.i. 0,1 - 5,0). De studie-uitkomsten van alle studies samen werden weergegeven als gemiddelden en geven de mogelijke verschillen tussen stentplaatsing en GJJ weer. Het initiële succes na een stent leek hoger (89% vs 72%,  $p=0,1$ ), maar ook terugkerende obstructieve klachten leken vaker voor te komen na een stent (18% vs 1%). De gemiddelde duur van de ziekenhuisopname leek korter na een stent (7 vs 13 dagen) en ook de gemiddelde overleving leek korter na een stent (105 vs 164 dagen). Door het gebrek aan primaire gegevens konden deze gemiddelden niet met elkaar worden vergeleken. Desondanks geeft dit review een goed overzicht van de mogelijke verschillen tussen stentplaatsing en GJJ.

Een retrospectieve studie vergeleek de resultaten van een open GJJ met die van een laparoscopische GJJ en met die van een stent <sup>150</sup>. Zestien patiënten kregen een open GJJ, 14 een laparoscopische GJJ en 16 een stent. Tien patiënten van de totale groep hadden maagcarcinoom. Herstel (gedefinieerd als tijd tot vrije hoeveelheid orale vloeistof inname, tijd tot licht oraal dieet, opnameduur na de ingreep) na een stent was het snelst gevolgd door een laparoscopische GJJ en was het langzaamste na een open GJJ ( $p<0,001$  voor alle drie uitkomstmaten). Patiënten in de GJJ groepen leefden langer dan patiënten in de stent groep (119 vs 56 dagen,  $p=0,031$ ).

Hosono heeft de resultaten samengevat met behulp van een meta-analyse gebaseerd op 1 RCT en 8 gecontroleerde studies <sup>93</sup>. Twee gecontroleerde studies waren uitgevoerd in Japan. De OR voor klinisch succes is 2,97 (95% b.h.i. 1,34 - 6,57) in het voordeel van de stent ten opzichte van een chirurgische gastrojejunostomie. Patiënten met een stent konden sneller weer oraal voedsel innemen (WMD -5,44 dagen 95% b.h.i. -7,51 - -3,37). Het risico op complicaties was kleiner na een stent (OR 0,40 95% b.h.i. 0,18 - 0,89) en de duur van de ziekenhuisopname was korter (WMD -9,65 dagen 95% b.h.i. -11,63 - -7,67). Er was geen verschil in mortaliteit binnen 30 dagen (OR 0,63 95% b.h.i. 0,23 - 1,77).

De conclusie van de review van Dorman is vergelijkbaar met die van de bovenstaande reviews; zij concluderen dat het plaatsen van een stent veilig en effectief is <sup>58</sup>.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat patiënten die een palliatieve maagresectie ondergaan een betere overleving hebben in vergelijking met patiënten die geen resectie ondergaan.

**Niveau 2:** B Bonenkamp 2001<sup>23</sup>; Hartgrink 2002<sup>37</sup>; Doglietto 1999<sup>56</sup>; Medina-Franco 2004<sup>146</sup>

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een palliatieve maagresectie een hogere morbiditeit hebben en een langere opnameduur in het ziekenhuis in vergelijking met patiënten die geen resectie ondergaan.

**Niveau 3:** B Bonenkamp 2001<sup>23</sup>; Hartgrink 2002<sup>37</sup>

Er zijn aanwijzingen dat patiënten jonger dan 70 jaar met slechts 1 parameter voor incurabiliteit (peritoneale metastasen, levermetastasen, lymfkliermetastasen op afstand of een T4 tumor) voordeel hebben bij een palliatieve resectie.

**Niveau 3:** B Bonenkamp 2001<sup>23</sup>; Hartgrink 2002<sup>37</sup>

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een tumordiameter van <100 mm een voordeel hebben bij palliatieve resectie.

**Niveau 3:** B Kunisaki 2003<sup>124</sup>

Er zijn aanwijzingen dat het plaatsen van een stent betere resultaten geeft op de korte termijn (initiële succes beter na een stent, sneller oraal voedsel innemen, kortere ziekenhuisopname) en dat het plaatsen van een gastrojejunostomie (GJJ) betere langere termijn resultaten geeft bij patiënten met Gastric Outlet Obstruction (GOO) (minder terugkerende klachten na GJJ).

**Niveau 3:** B Jeurnink 2007<sup>102</sup>; Hosono 2007<sup>93</sup>

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is in overleving tussen stentplaatsing en GJJ bij patiënten met GOO.

**Niveau 3:** B Jeurnink 2007<sup>102</sup>; Hosono 2007<sup>93</sup>

Er zijn aanwijzingen dat patiënten na een laparoscopische GJJ in vergelijking met een open GJJ sneller herstellen.

**Niveau 3:** B Mittal 2004<sup>150</sup>

Uit de literatuur is geen eenduidige conclusie te trekken aangaande morbiditeit en complicaties na stentplaatsing of GJJ.

**Niveau 4:** D mening werkgroep

### Overwegingen:

De klinische ervaring is dat patiënten met een tumor die niet resectabel is en die bloedverlies hebben uit de tumor, behandeld kunnen worden met radiotherapie. Er zijn hierover echter geen studies verschenen. Alhoewel er een overlevingsvoordeel lijkt te zijn na een palliatieve resectie is het de vraag of het verstandig is om een totale maagresectie als palliatieve ingreep uit te voeren. Gezien de complexiteit van de operatie, de kans op complicaties en de impact op de kwaliteit van leven na een dergelijke ingreep is de werkgroep van mening dat een totale maagresectie ter palliatie waarschijnlijk niet zinvol is.

# (Neo-) Adjuvante behandelingen

## Aanbevelingen:

Het is aan te bevelen peri-operatieve chemotherapie met een ECF-achtig schema aan te bieden aan patiënten met een resectabel maagcarcinoom (meer dan stadium I) die daar qua conditie en comorbiditeit voor in aanmerking komen.

In situaties waarin geen pre-operatieve chemotherapie is gegeven kan na een in opzet curatieve resectie adjuvante chemoradiotherapie overwogen worden in geval van een R1-resectie.

## Literatuurbespreking:

Chirurgie is de enige curatieve behandelingsmethode voor maagcarcinoom, maar desondanks sterven er na een in opzet curatieve operatie nog veel patiënten aan recidief of metastasen van hun ziekte. Het hoge risico op terugkeer van de ziekte na een operatie heeft geleid tot onderzoek naar andere behandelingen dan alleen chirurgie om de kans op recidief en/of metastasen te verkleinen en daarmee de kans op overleving te vergroten. In dit hoofdstuk worden aanvullende behandelingsmodaliteiten naast curatieve chirurgie besproken.

### Neo-adjuvante behandelingen

#### *Neo-adjuvante chemotherapie*

Het doel van neo-adjuvante (preoperatieve) chemotherapie is om eventuele microscopisch kleine afstandsmetastasen te behandelen en eventueel ook om de primaire tumor te verkleinen waardoor de kans op een radicale (microscopisch complete) resectie wordt vergroot. Een voordeel van chemotherapie voor de operatie is een grotere tolerantie voor de behandeling omdat direct na de operatie operatie-gerelateerde problemen/complicaties een rol kunnen gaan spelen, wat chemotherapie op dat moment onmogelijk maakt dan wel uitstelt [54](#). Er zijn echter ook mogelijke nadelen van neo-adjuvante therapie. Patiënten met een vroege vorm van maagcarcinoom (stadium 0 en I) kunnen overbehandeld worden. Deze patiënten lopen kans op onnodige morbiditeit hetgeen het succes van een operatie kan verminderen [189](#).

Drie systematische reviews [163](#) [61](#) [100](#) en een RCT [88](#) rapporteerden over neo-adjuvante chemotherapie. In totaal wordt verwezen naar 6 RCT's. Hiervan zijn 2 relevant voor deze vraag en uitgevoerd in Westerse landen: de Engelse MAGIC trial (zie peri-operatieve chemotherapie) en de RCT van de Dutch Gastric Cancer Group [88](#).

De Dutch Gastric Cancer Group (2004) onderzocht het effect van pre-operatieve 5-Fluor-ouracil, doxorubicin en methotrexate (FAMTX). Alhoewel de 5-jaars overleving in de chemotherapie groep lager was dan in de controle groep, 21% tegen 34% respectievelijk, was het verschil niet significant ( $p=0,17$ ). Bovendien werd deze studie vroegtijdig gestopt vanwege onvoldoende inclusie, waardoor de power van deze studie gering is.

#### *Neo-adjuvante radiotherapie*

Eén systematische review onderzocht het effect van neo-adjuvante radiotherapie op de overleving bij patiënten met curatieve chirurgie [68](#). Vier RCT's met daarin 832 patiënten werden ingesloten. De grootste studie met 370 patiënten kwam uit China en includeerde alleen patiënten met een cardiacarcinoom. De overige drie studies kwamen uit Rusland en Oekraïne en waren van matige kwaliteit. Uit de resultaten van de meta-analyse bleek zowel de 3-jaars mortaliteit als de 5-jaars mortaliteit lager in de groep van patiënten die preoperatief radiotherapie ontvingen (3-jaars mortaliteit OR 0,57 (95% BI 0,43 - 0,76); 5-jaars mortaliteit OR 0,62 (95% BI 0,46 - 0,84).

#### *Neo-adjuvante chemo-radiotherapie*

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden over neo-adjuvante chemo-radiotherapie. Wel is in een prospectieve patiënten serie een positief effect gesuggereerd op pathologische respons [4](#).

#### *Peri-operatieve chemotherapie*

De grootste gerandomiseerde studie waarbij chemotherapie voor en na de operatie werd onderzocht is de Britse MAGIC studie [47](#). In deze studie werden 503 patiënten at random verdeeld in een peri-operatieve chemotherapie groep ( $n=250$ ) en een groep die alleen operatie onderging ( $n=253$ ). De chemotherapie bestond uit 3 pre- en 3 post-operatieve cycli met epirubicine, cisplatinum en 5-fluorouracil (ECF). Na een mediane follow-up van vier jaar waren 149 patiënten uit de chemotherapie groep overleden en 170 uit de alleen chirurgie groep. De HR voor algehele overleving van de chemotherapie groep in vergelijking met de chirurgie groep was 0,75 (95% BI van 0,60-0,93). De HR voor ziektevrije overleving was 0,66 (95%BI



0,53-0,81). De verwijderde tumoren waren kleiner in de chemotherapie groep dan in de groep patiënten met alleen chirurgie (3 cm vs. 5 cm,  $P < 0,001$ ). Opgemerkt moet worden dat slechts 42% van de patiënten alle geplande kuren kon afmaken, hetgeen met name werd veroorzaakt door de zwaarte van de postoperatieve chemotherapie.

### Adjuvante behandelingen

#### *Adjuvante chemotherapie*

Het doel van adjuvante therapie is om de kans op recidief en metastasen na de operatie te verkleinen. Er zijn aanzienlijk meer studies die de effectiviteit van adjuvante therapie onderzoeken dan van neo-adjuvante therapie. Zes meta-analyses [90](#) [60](#) [139](#) [100](#) [94](#) [244](#) rapporteerden de effecten van adjuvante chemotherapie. De methodologische kwaliteit van de geïncorporeerde studies varieert van matig tot hoog. De resultaten van deze meta-analyses worden in tabel 1 beschreven. Alle studies beschrijven resultaten met behulp van een OR. Echter, omdat de OR het klinische effect in populaties met een hoog basis risico overschat, is vooral de absolute risicoreductie van belang. De absolute reductie in risico door adjuvante chemotherapie wordt geschat op 2 tot 4% (zie tabel 1). Een zevende meta-analyse werd geïdentificeerd maar kon niet worden verkregen [168](#). Gebaseerd op de resultaten van het abstract verandert deze meta-analyse de conclusie niet.

In de meest recente meta-analyse van Zhao werd ook subgroepanalyse gedaan en was het effect in de Westerse subgroep beduidend kleiner dan in de Aziatische subgroep (OR 0.92 vs. 0.71) [244](#). Opmerkelijker wijze leek het effect het grootste met mitomycine-bevattende schema's.

**Tabel 1. Resultaten van meta-analyses naar het effect van adjuvante chemotherapie op overleving van patiënten met maagcarcinoom**

	Aantal studies	Aantal patiënten	Odds ratio/hazard ratio (95% BI)	Absolute reductie in mortaliteit (%)
Hermans (1993) <a href="#">90</a>	11	2096	0,88 (0,72-1,08)	Niet gerapporteerd
Earle (1999) <a href="#">60</a>	13	1990	0,80 (0,66-0,97)	4%
Mari (2000) <a href="#">139</a>	20	3658	0,82 (0,75-0,89)	4% (stages II en III); 2% (stage I)
Janunger (2002) <a href="#">100</a>	21	3692	0,84 (0,74-0,96)	Niet gerapporteerd
Hu (2002) <a href="#">94</a>	14	4543	0.81 (0.70-0.94)	Niet gerapporteerd
Zhao (2008) <a href="#">244</a>	15	3212	0.90 (0.84-0.96)	Niet gerapporteerd

Twaalf recente gerandomiseerde studies onderzochten de effecten van adjuvante chemotherapie; hierbij waren 7 Europese studies. Vijf hiervan vergeleken de effecten van adjuvante chemotherapie met die van operatie alleen [54](#) [24](#) [13](#) [160](#) [42](#). Deze studies includeerden tussen de 209 en de 397 patiënten. Hoewel alle studies een verlaging van het risico op overlijden laten zien binnen vijf jaren zijn de gevonden verschillen niet significant (zie tabel 2). Bovendien is de absolute risicoreductie beperkt tot maximaal 4,7%. De HR voor 5-jaars overleving varieert van 0,74 tot 0,98 en voor ziekte vrije overleving van 0,70 tot 0,9.

Twee RCT's vergeleken twee soorten chemotherapie; de eerste onderzocht een behandeling met fluorouracil (FU), irinotecan (CPT-11) en docetaxel plus cisplatinum (combinatie) met een behandeling met alleen mitomycine bij een groep van 166 patiënten [55](#). De driejarige ziekte vrije overleving was in de groep met de combinatie chemotherapie 67,4% in vergelijking met 50,2% in de mono chemotherapie groep ( $p=0,045$ ). Na drie jaar was nog 73,5% van de patiënten in leven die de combinatie chemotherapie hadden ontvangen en 62,4% van de patiënten met mono chemotherapie ( $p=0,16$ ). De behandeling met combinatie chemotherapie was haalbaar en werd goed getolereerd, maar er is een grotere studie nodig om het eventuele voordeel van de ene behandeling boven de andere behandeling aan te tonen. De andere RCT vergeleek de effecten van het PELFw schema (cisplatinum, epidoxorubicin en glutathione met ondersteuning van filgrastim) met die van 5-fluorouracil en leucovorin in een groep van 397 patiënten met een hoog risico op een recidief [36](#). De 5-jaars overleving was 52% in de PELFw arm and 50% in the 5-FU/LV arm. Het PELFw schema verlaagde het risico op overlijden niet (HR 0,95, 95% BI 0,70 - 1,29). Minder dan 10% van de patiënten in beide groepen kreeg een ernstige bijwerking (graad 3 of 4). De behandeling werd matig getolereerd; het aantal patiënten dat de behandeling ontving zoals gepland was slechts 9,4% in de PELFw groep en 43% in the 5-FU/LV groep. Bij een meerderheid van de patiënten was het nodig om de dosis te verlagen of grotere rustperiodes in te lassen.

**Tabel 2 Resultaten van recente Europese RCT's naar het effect van post-operatieve chemotherapie in vergelijking met operatie alleen bij patiënten met maagcarcinoom**

Auteur (jaartal)	Niveau	Chemotherapie	5-jaars overleving (95% BI)	Absoluut verschil wat betreft 5-jaars overleving
Bajetta (2002) <sup>13</sup>	A2	Etoposide, adriamycin en cisplatinum (EAP) en 5-FU and L-leucovorin	HR 0,93 (0,65-1,34)	4%
Nitti (2006) <sup>160</sup>	A2	FAMTX / FEMTX	HR 0,98 (0,72-1,24)	1%
Chipponi (2004) <sup>42</sup>	A2	Folinic acid, 5-FU, cisplatinum	Chemotherapie: HR 39% (28,4-56%) Control: HR 38,7% (27,2-51,5%)	0%
De Vita (2007) <sup>54</sup>	B	Epirubicin, leucovorin, 5-FU, etoposide (ELFE)	HR 0,91 (0,69-1,21)	4,5%
Bouché (2005) <sup>24</sup>	B	5-FU en cisplatinum	HR 0,74 (0,54-1,02)	4,7%

In Aziatische studies worden positievere resultaten behaald, er werden 4 RCT's gevonden <sup>184 156 158 38</sup>. Sakuramoto behandelde 529 patiënten na de operatie met de S-1 orale chemotherapie (een 5-FU-afgeleide) en 530 patiënten alleen met een chirurgische behandeling <sup>184</sup>. Na drie jaar was 80,1% (95% BI 76,1-84,0%) van de patiënten met chemotherapie nog in leven. Bij de groep die alleen een chirurgische behandeling had ondergaan was dit 70,1% (65,5-74,6%). De HR voor sterfte in de S-1 groep, in vergelijking met de chirurgie groep, was 0,68 (95% BI 0,52 - 0,87). Nakajima vond ook een voordeel van chemotherapie na curatieve chirurgische behandeling in vergelijking met een groep die alleen chirurgie had ondergaan <sup>156</sup>. De HR voor sterfte in de groep patiënten die met uracil-tegafur waren behandeld was, in vergelijking met de groep die alleen chirurgie had ondergaan, 0,48 (95% BI 0,26-0,89). Sakuramoto en Nakajima concluderen dat de behandeling met chemotherapie na een operatie leidt tot een hogere overlevingskans. Nashimoto vond geen significant effect van de behandeling met mitomycin, fluorouracil (FU) en cytarabine <sup>158</sup>. De 5-jaars overleving was hoger in de chemotherapie groep (91,2% met 95% BI 86,2-96,2%) dan in de chirurgie groep (86,1% 95% BI 79,9-92,2%), maar dit verschil was niet significant (p=0,13).

Chang de enige Aziatische RCT van matige methodologische kwaliteit vergeleek drie verschillende chemotherapie behandelingen <sup>38</sup>. Zij vonden dat het toevoegen van MMC (mitomycin C) en/of doxorubicin aan 5-fluorouracil alleen geen verschil maakte wat betreft algehele overleving na 5 jaren (p=0,97) en ziektevrije overleving na 5 jaren (p=0,83).

In een kleine RCT is het effect van intra-arterieel chemotherapie onderzocht <sup>211</sup>. Deze behandeling in vergelijking met alleen operatie verbeterde de overleving niet in een groep patiënten met 'locally advanced' tumoren (overleving na 5 jaren: chemotherapie 52% en controle 54%, p=0,90).

#### Adjuvante peritoneale chemotherapie

Intraperitoneale chemotherapie zou een mogelijk adjuvante behandeling van maagcarcinoom kunnen zijn omdat recidief vaak optreedt in de peritoneale holte. Het effect van adjuvante peritoneale chemotherapie versus alleen operatie werd onderzocht in twee meta-analyses van RCT's <sup>235 232</sup>. Yan includeerde 13 RCT's en poolde de resultaten voor iedere type interventie apart <sup>235</sup>. HRs voor overleving varieerden van 0,45 (95% BI 0,29-0,68) voor 'hyperthermische en vroege chemotherapie' tot 0,89 (95% BI 0,51-1,55) voor 'vertraagde postoperatieve chemotherapie'. Resultaten voor 2 van de 5 typen interventies waren significant in het voordeel van de peritoneale chemotherapie. Xu includeerde 11 RCT's en rapporteerde een OR voor risico op overlijden van 0,51 (95% BI 0,40-0,65) ten gunste van de peritoneale chemotherapie <sup>232</sup>. Beide meta-analyses suggereren een mogelijk positief effect van intraperitoneale adjuvante chemotherapie, maar op 2 RCT's na zijn alle studies klein en afkomstig uit Aziatische landen. Twee kleine Oostenrijkse RCT's die in beide meta-analyses zijn ingesloten laten geen effect zien van deze vorm van chemotherapie op algehele overleving (HR 1,00, 95% BI 0,55-1,82 (Rosen 1998) en 0,89, 95% BI 0,51-1,55 <sup>191</sup>).

#### Adjuvante radiotherapie

Hallissey vergeleek postoperatieve chemotherapie en radiotherapie met chirurgie alleen in een drie-armige studie met 436 patiënten, maar vond geen verschil in 5-jaars overleving tussen patiënten met alleen een chirurgische behandeling, radiotherapie of chemotherapie, respectievelijk 17%, 11% en 17% <sup>82</sup>.

#### Adjuvante chemoradiotherapie

Een meta-analyse <sup>68</sup> en een systematische review <sup>162</sup> rapporteerden over de effecten van adjuvante chemoradiotherapie. In de meta-analyse werden 5 RCT's ingesloten met daarin 868 patiënten. Vier kleine



RCT's waren langer dan 15 jaar geleden gepubliceerd. De laatste en de grootste studie was de SWOG trial welke ook in de systematische review is opgenomen <sup>133</sup>. In deze RCT van de Southwest Oncology Group ([SWOG 9008](#)) (n=556) werd een significante verbetering in de ziektevrije periode en de overleving na de operatie gevonden bij patiënten die waren behandeld met chemoradiatie <sup>133</sup>. Macdonald gebruikte fluorouracil en leucovorin als chemotherapie en de bestraling bestond uit 25 fracties van 1,8 Gy, 5 dagen per week gedurende vijf weken tot een totaal dosis van 45 Gy <sup>133</sup>. De HR voor sterfte bij een behandeling met alleen chirurgie in vergelijking met chemoradiatie was 1,35 (95% BI 1,09-1,66) en voor terugkeer van de ziekte na de operatie 1,52 (95% BI 1,23-1,86). De studie is wel bekritiseerd vanwege het feit dat slechts 10% van de patiënten de voorgeschreven D2 lymfklierdissectie kreeg. De winst van postoperatieve chemoradiatie zou dan mogelijk verklaard kunnen worden door een soort correctie van suboptimale chirurgie. In een kleine subgroepanalyse vond Macdonald dan ook geen winst van chemoradiatie bij de patiënten die wel een D2 resectie ondergingen <sup>133</sup>. Een observationele studie van Kim (n= 500) suggereert wel een klinisch voordeel van chemoradiotherapie na een D2 dissectie <sup>111</sup>.

#### *Adjuvante chemo-immunotherapie*

Een meta-analyse <sup>183</sup>, een systematische review <sup>61</sup> en 2 RCT's <sup>190 173</sup> onderzochten de effecten van adjuvante chemo-immunotherapie. Het merendeel van de studies vond plaats in Aziatische landen. In een meta-analyse van Sakamoto werden alleen 6 Japanse RCT's geanalyseerd <sup>183</sup>. Deze resultaten worden daarom buiten beschouwing gelaten. In de systematische review van Earle werden drie Westerse studies ingesloten; twee Europese studies vonden geen verschil tussen de effecten van alleen operatie en chemo-immunotherapie terwijl een derde Poolse studie wel een positief effect van chemo-immunotherapie vond.

In een recente Poolse RCT van matige kwaliteit werd bij 156 patiënten de effecten van adjuvante chemo-immunotherapie vergeleken met die van adjuvante chemotherapie en alleen curatieve chirurgie <sup>173</sup>. De chemo-immunotherapie verhoogde de kans op overleving in vergelijking met de chemotherapie groep (p=0,037) en de controle groep (p<0,0006). In deze studie waren de drie groepen niet op alle kenmerken vergelijkbaar, bovendien dient te worden opgemerkt dat de overleving in de chirurgie alleen groep erg slecht was o.a. in vergelijkingen met vele andere studies.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

#### **Conclusies:**

Uit de literatuur zijn geen duidelijke conclusies te trekken over de waarde van neo-adjuvante chemotherapie.

[Niveau 2](#) B Oehler 2006<sup>163</sup>; Earle 2002<sup>61</sup>; Januger 2002<sup>100</sup>

Het is aannemelijk dat neo-adjuvante radiotherapie in vergelijking met operatie de kans op overleving verhoogt.

[Niveau 2](#): B Fiorica 2007<sup>68</sup>

Uit de literatuur is geen conclusie te trekken over de effectiviteit van neo-adjuvante chemo-radiotherapie.

[Niveau 3](#): B Ajani 2004<sup>4</sup>

Het is aannemelijk dat een peri-operatieve behandeling met chemotherapie een positief effect heeft op overleving en de tumor verkleint.

[Niveau 2](#): A2 Cunningham 2006<sup>47</sup>

Alhoewel alle studies en meta-analyses een positieve trend laten zien, kan niet worden aangetoond dat adjuvante chemotherapie de kans op overleving significant verbetert (3 A2 RCT's en 2 B). Bovendien is de klinische winst beperkt met de in die studies gebruikte chemotherapie schema's.

[Niveau 1](#): A2 Zhao 2008<sup>244</sup>; Januger 2002<sup>100</sup>; Mari 2000<sup>139</sup>

Het is aannemelijk dat intraperitoneale chemotherapie de overleving niet verbetert.

[Niveau 2](#): B Rosen 1998<sup>176</sup>; Sautner 1994<sup>191</sup>

Het is aannemelijk dat adjuvante radiotherapie de kans op overleving niet verbetert in vergelijking met operatie alleen.

[Niveau 2](#): A2 Hallissey 1994

Het is aannemelijk dat adjuvante chemoradiotherapie de kans op overlijden of kans op recidief verlaagt bij patiënten met maagcarcinoom.

[Niveau 2](#): A2 Macdonald 2001<sup>133</sup>

Uit de literatuur is geen duidelijke conclusie te trekken over de effectiviteit van adjuvante immuno-chemotherapie.

[Niveau 3](#): B Sakamoto 2002<sup>183</sup>; Earle 2002<sup>61</sup>

### **Overwegingen:**

De meeste studies zijn verricht naar adjuvante chemotherapie. Deze laten in het algemeen een gering en klinisch weinig relevant verschil zien in Westerse studies. Deze Westerse studies zijn daarbij gering van omvang zijn en bovendien gedaan met in de gemetastaseerde setting minder effectieve chemotherapie. In Japanse en andere Oosterse studies wordt een groter effect gezien, maar het is onzeker of deze resultaten geëxtrapoleerd mogen worden naar de Westerse situatie.

De SWOG-studie naar adjuvante chemo-radiotherapie laat duidelijke overlevingswinst zien, maar de vraag is of deze resultaten ook geldig zijn in de setting van betere chirurgie. Dit dient eerst nog nader te worden onderzocht.

Peri-operatieve chemotherapie met meer effectieve cytostatica lijkt de beste resultaten op te leveren ook in de setting van Westerse patiënten, hierbij adequate chirurgie en mede de wel bestaande, maar beperkte effectiviteit van adjuvante chemotherapie in overweging nemende. De resultaten uit de studie van Cunningham worden bevestigd door de gegevens uit het abstract van Boige op de ASCO in 2007, waarbij chemotherapie met cisplatinum en 5-FU werd gegeven<sup>47</sup>.

Het is onduidelijk in hoeverre de resultaten van neo-adjuvante radiotherapie mogen worden geëxtrapoleerd naar Westerse patiënten omdat deze gebaseerd zijn op een grote Chinese studie bij cardiatumoren, twee Russische studies en een Oekraïense studie.

# Pathologie

## Literatuurbespreking:

Het pathologieonderzoek van het resectiepreparaat is van cruciale betekenis voor de prognose en voor het bepalen van het beleid. Ten behoeve van het pathologieverslag dient de patholoog adequate informatie te ontvangen omtrent de verrichte ingreep en de eventuele neoadjuvante therapie. Het verslag van de patholoog vermeldt ten minste alle bevindingen, die nodig zijn voor het vaststellen van het TNM-stadium (TNM classificatie). Daarnaast zijn er andere parameters die de prognose en het beleid mede bepalen. In de subhoofdstukken wordt besproken aan welke eisen het pathologieverslag dient te voldoen en wat de (aanvullende) waarde is van een aantal pathologische kenmerken. Voor de definities van de gebruikte begrippen in het hoofdstuk pathologie zie [bijlage 4](#) gebruikte definities.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Minimaal vereiste klinische gegevens

### Aanbevelingen:

Voor een optimale beoordeling van een resectiepreparaat is het noodzakelijk dat de patholoog beschikt over de volgende klinische informatie: lokalisatie van de tumor, eventuele neoadjuvante therapie, familiale belasting en type operatie (palliatief/curatief, uitgebreide/bepaalde lymfklierdissectie).

### Literatuurbespreking:

Voor een optimale pathologiebeoordeling van een resectiepreparaat is goede klinische informatie onmisbaar.

In het algemeen is de tumor in het preparaat eenvoudig zichtbaar of palpabel, echter er zijn een aantal omstandigheden waarin dit moeilijker is, zeker gezien de recente ontwikkelingen op gebied van neoadjuvante therapie. Histologisch complete en partiële remissies zijn beschreven [15](#) [137](#). Voor optimale en snelle beoordeling en verslaglegging is het daarom van belang om tumor lokalisatie (endoscopisch beoordeeld) en eventuele neoadjuvante therapie te vermelden op het aanvraagformulier. Het geniet de voorkeur om, wanneer neoadjuvante therapie een reële behandeloptie is, de tumor lokalisatie tijdens de voorafgaande endoscopie te markeren met oost indische inkt (bijvoorbeeld spot-x inkt).

Bij patiënten met een familiale vorm van maagcarcinoom kunnen zeer kleine en/of multipole laesies aanwezig zijn, die niet altijd eenvoudig gedetecteerd kunnen worden [34](#). Om een optimale behandeling van het resectiepreparaat in deze gevallen te garanderen, is klinische informatie belangrijk. Daarnaast is het voor de patholoog van belang om te weten wat voor type operatie is uitgevoerd (met betrekking tot het potentiële aantal verwijderde lymfklieren) en met welk doel een operatie is uitgevoerd (curatief of palliatief).

## Minimale dataset voor conclusie pathologie verslag

### Aanbevelingen:

Het pathologieverslag dient informatie te bevatten over ten minste de volgende kenmerken:

- histologische typering van de tumor (zie bijlage 4 gebruikte definities)
- histologische gradering van de tumor
- invasiediepte (T-stadium) zie bijlage TNM.
- afstand van de tumor tot de dichtstbijzijnde resectierand en volledigheid van resectie
- aantal geëxideerde en aangedane lymfklieren (N-stadium)
- grootte van de tumor
- lokalisatie van de tumor

Optioneel is informatie over:

- perineurale invasie
- lymfatische invasie
- vasculaire invasie
- macroscopische beschrijving van de tumor

De voorkeur gaat uit naar een standaardverslag. Voor resectiepreparaten van patiënten die neoadjuvante therapie hebben ondergaan gelden andere kenmerken, zie hiervoor subhoofdstuk [Invloed van neoadjuvante therapie op de histologie](#).

### Literatuurbespreking:

Het doel van een pathologieverslag is drieledig:

1. Het verschaffen van voldoende informatie voor een goede besluitvorming betreffende het beleid voor de individuele patiënt.
2. Het verschaffen van voldoende prognostische informatie.
3. Het verschaffen van voldoende informatie voor een eventuele audit van medisch handelen.

Uit diverse studies is gebleken dat een standaardformulier de verslaglegging van de pathologie verbetert <sup>115</sup>. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een minimale dataset, die nodig is voor bovengenoemde 3 punten. Hiervoor zijn ook in Nederland standaard-sjablonen in ontwikkeling, maar deze zijn voor het maagcarcinoom momenteel nog niet beschikbaar. Factoren die in de diverse (inter)nationale richtlijnen worden gebruikt staan in tabel 1.

**Tabel 1**

Kenmerk	Relevantie	1 <sup>e</sup> auteur en jaartal
Lokalisatie van de tumor	Proximaal slechtere prognose dan distaal	Pinto-de-Sousa 2001 <sup>172</sup> ; Yokota 2002 <sup>239</sup>
Histologische typering	WHO, Laurén: diffuus en gemengd slechter dan intestinaal	Carneiro 1997 <sup>33</sup>
Histologische gradering	Slecht gedifferentieerd slechtere prognose dan goed gedifferentieerd	Adachi 2000 <sup>2</sup>
Tumor diameter	Grotere diameter slechtere prognose dan kleinere diameter	Siewert 1998 <sup>198</sup> ; Yokota 1999 <sup>238</sup> ; Yokota 2002 <sup>239</sup>
Invasiediepte	Diepere invasie slechtere prognose dan oppervlakkige invasie	Okada 1983 <sup>166</sup> ; Baba 1989 <sup>10</sup> ; Tsujinaka 200 <sup>15</sup>
Radicaliteit	Radicaal verwijderde tumoren betere prognose dan niet radicaal verwijderde tumoren	Siewert 1998 <sup>198</sup> ; Roukos 2001 <sup>178</sup>
Lymfklierstatus	Zie hoofdstuk pre-operatieve stadiëring	Siewert 1998 <sup>198</sup> ; Koderá 2002 <sup>117</sup> ; Maehara 2002 <sup>134</sup> ; Bouvier 2002 <sup>274</sup>

## Minimale aantal lymfklieren vaststellen van het N-stadium

### Aanbevelingen:

Voor het vaststellen van de lymfklierstatus van een patiënt moeten de lymfklieren worden onderzocht met conventionele technieken (Haematoxyline-Eosine (HE), geen voorbehandeling), waarbij gestreefd moet worden naar zoveel mogelijk lymfklieren.

Het is mogelijk dat in geval van neoadjuvante behandeling minder lymfklieren gevonden zullen worden.

Zowel het aantal positieve klieren als het aantal onderzochte klieren dienen vermeld te worden in het pathologieverslag.

### Literatuurbespreking:

Lymfklierstatus is herhaaldelijk beschreven als een van de sterkste prognostische variabelen bij patiënten met maagcarcinoom. In meerdere prospectieve en retrospectieve studies is gekeken naar het minimale aantal te onderzoeken lymfklieren. Daarbij bleek dat patiënten met een gelijk stadium van ziekte een slechtere 5-jaars overleving hadden, indien minder dan 10-15 lymfklieren waren verwijderd (zie tabel 2). Gedurende het laatste decennium is ook gekeken naar de N-ratio als onafhankelijke prognostische factor (zie tabel 3). De N-ratio is de verhouding van de positieve klieren ten opzichte van het totaal aantal verwijderde klieren.

**Tabel 2 Correlatie tussen aantal onderzochte lymfklieren en overleving**

Naam eerste auteur en jaartal	Aantal patiënten	Afkappunt (aantal lymfklieren)	Uitkomstmaat	Resultaat
Shen 2007 <a href="#">195</a>	460 pT3N0	31	10-jaarsoverleving	55.4% vs 65.8%, p = 0.10
Coburn 2006 <a href="#">44</a>	10807	15	overleving	Slechtere overleving bij minder dan 15 lymfklieren
Giuliani 2004 <a href="#">75</a>	154	variabel	overleving	Minimaal 15 lymfklieren
Smith 2005 <a href="#">201</a>	3814	variabel	overleving	Minimaal 10 lymfklieren, beter tot 40 lymfklieren

**Tabel 3 Correlatie tussen N-ratio en prognose**

Naam eerste auteur en jaartal	Aantal patiënten	N ratio *)	Uitkomstmaat	Resultaat
Persiani 2008 <a href="#">171</a>	247	N0 (0%) N1 (0-20%) N2 (> 20%)	overleving	N ratio is sterker dan TNM classificatie
Kunisaki 2008 <a href="#">126</a>	224	N0 (0%) N1 (0-40%) N2 (40-80%) N3 (> 80%)	overleving	N ratio heeft prognostische waarde naast het aantal positieve lymfklieren
Saito 2008 <a href="#">182</a>	777	Geen indeling in groepen, continue variabele	overleving	N ratio is sterker dan TNM classificatie
Marchet 2008 <a href="#">138</a>	1853	N0 (0%) N1 (1-9%) N2 (10-25%) N3 (>25%)	overleving	N ratio is sterker dan TNM classificatie
Celen 2007 <a href="#">37</a>	164	N0 (0%) N1 (1-10%) N2 (> 10%)	overleving	N ratio is sterker dan TNM classificatie

\*) De N-ratio geeft aan hoe het percentage positieve lymfklieren in groepen is verdeeld.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat naarmate het aantal onderzochte lymfklieren hoger is, er een betere schatting kan worden gemaakt van het stadium en de prognose.

[Niveau 2](#): B Siewert 1998<sup>198</sup>; Kodera 2002<sup>117</sup>; Maehara 2002<sup>134</sup>; Bouvier 2002<sup>274</sup>

Het aantal lymfklieren dat op basis van de verschillende studies moet worden onderzocht, lopen uiteen van 10 tot zoveel mogelijk.

[Niveau 2](#): B Shen 2007<sup>195</sup>; Coburn 2006<sup>44</sup>; Giuliani 2004<sup>75</sup>; Smith 2005<sup>201</sup>

De N-ratio (aantal positieve lymfklieren ten opzichte van het aantal onderzochte lymfklieren) is een goede indicator van prognose.

[Niveau 2](#): B Persiani 2008<sup>171</sup>; Kunisaki 2008<sup>126</sup>; Saito 2008<sup>182</sup>; Marchet 2008<sup>138</sup>

**Overwegingen:**

In de literatuur zijn geen harde criteria te vinden over het minimale aantal te onderzoeken lymfklieren. Voor adequate lymfklierstaging zijn volgens TNM echter 15 lymfklieren nodig. De stadiëring zoals die op dit moment gehanteerd wordt voor maagcarcinomen is gebaseerd op Haematoxyline-Eosine (HE) onderzoek zonder speciale voorbehandeling. Derhalve wordt het gebruik van immunohistochemische kleuringen voor het aantonen van metastasen en het voorbehandelen van het preparaat met azijnzuur en dergelijke niet geadviseerd. Sentinel node procedures hebben vooralsnog geen plaats in de diagnostiek van het maagcarcinoom.

Het is aannemelijk dat de toediening van neoadjuvante therapie invloed heeft op het aantal lymfklieren dat onderzocht wordt, echter hiervan zijn op dit moment nog geen gegevens beschikbaar.

**Invloed van neoadjuvante therapie op de histologie****Aanbevelingen:**

Na neoadjuvante therapie is een uitspraak over de mate van tumorregressie gewenst (geen, partieel of compleet). De waarde van een aantal andere parameters, zoals onder andere het te onderzoeken aantal lymfklieren is nog niet bekend. Aangeraden wordt om zoveel mogelijk lymfklieren te onderzoeken.

**Literatuurbespreking:**

Wanneer patiënten behandeld zijn met neoadjuvante therapie, is de pathologiebeoordeling anders dan wanneer er geen voorbehandeling is gegeven. Naast de beoordeling van de tumorrespons (ook wel regressie genoemd), veranderen waarschijnlijk een aantal traditionele parameters. Dit wordt besproken in de [overwegingen](#). Er zijn een beperkt aantal studies verschenen, die tumorregressie bestuderen (zie tabel 4). In alle studies werd de relatie tussen tumorregressie en overleving onderzocht. Er was een significante relatie in alle drie de studies, maar wanneer een multifactoriële analyse werd toegepast, bleek de tumorregressie niet langer van belang.

**Tabel 4 Tumorregressie**

Naam eerste auteur en jaartal	Aantal patiënten	Uitkomstmaat	Resultaten
Mansour 2007 <a href="#">137</a>	168	Tumorregressie (percentage)	Relatie met ziekte-vrije overleving, niet in multivariaat model (dan lymfklieren en perineurale groei)
Yonemura 1996 <a href="#">240</a>	32	Respons	Overlevingsvoordeel (univariaat)
Becker 2003 <a href="#">15</a>	36	Tumorregressie (percentage)	Overlevingsvoordeel, niet in multivariaat model (dan grootte en lymfatische invasie)

**Conclusies:**

Het is mogelijk dat tumorregressie prognose verbetert.

**Niveau 4:** C Mansour 2007<sup>137</sup>; Yonemura 1996<sup>240</sup>; Becker 2003<sup>15</sup>

**Overwegingen:**

Met de invoering van neoadjuvante therapie moeten resectiepreparaten ook op een nieuwe manier beoordeeld worden. Er bestaan verschillende tumorregressie systemen, die uit 5 categorieën bestaan. Deze systemen worden door diverse auteurs op verschillende manieren samengevoegd tot een systeem met 2 of 3 categorieën, welke een relatie met prognose geven. Er is geen uniforme manier van het bepalen van tumorregressie; bovendien is de reproduceerbaarheid van de systemen op zijn hoogst matig. Wel lijkt het aan te bevelen om een uitspraak te doen over het al dan niet aanwezig zijn van enige regressie, met name ook vanwege eventuele vervolgetherapie. Uit praktische overwegingen wordt een systeem voorgesteld met 3 classificaties: geen regressie, regressie en complete respons.

Voor het bepalen van een complete respons (geen vitale tumor meer aanwezig) is internationaal een afspraak gemaakt omdat het belangrijk is dit te standaardiseren: initieel worden minimaal 5 coupes

genomen uit het gebied van de tumor. Wanneer hier geen vitale tumor gevonden wordt, dan wordt het gehele tumor gebied ingeblok. Wanneer hier geen vitale tumor wordt aangetroffen dan worden de blokken op 3 niveau's aangesneden. Als er dan geen vitale tumor wordt aangetroffen is er sprake van een complete respons. Wanneer slijmmeren worden aangetroffen zonder vitale tumorcellen wordt dit beschouwd als tumor negatief. Dit geldt ook voor slijmmeren in lymfklieren. Het lijkt wel zinvol om dit apart te beschrijven, omdat de kans op het ontwikkelen van metastasen op afstand van deze patiënten verhoogd is. Er is geen rol voor het gebruik van immunohistochemie (cytokeratinen) in het beoordelen van preparaten na langdurige neoadjuvante therapie. Het beoordelen van traditionele parameters zoals tumor type en differentiatiegraad lijkt voorsnog niet zinvol. Het bepalen van resectiemarges is wel belangrijk.

## Gestelde aanvullende eisen aan de patholoog

### Aanbevelingen:

Het pathologieverslag van een endoscopische resectie dient informatie te bevatten over ten minste de volgende kenmerken:

- histologische typering van de tumor
- histologische gradering van de tumor (zie [bijlage 4](#))
- invasiediepte (T stadium, waarbij T1 onderverdeeld wordt in sm1 t/m3)
- afstand van de tumor tot laterale en diepe resectieranden
- grootte van de tumor
- lymfatische invasie
- vasculaire invasie

### Literatuurbespreking:

Early Gastric Cancer wordt gedefinieerd als een tumor beperkt tot de mucosa of submucosa (T1), ongeacht de aanwezigheid van lymfkliermetastasen [15](#) [137](#). Deze definitie heeft onmiskenbare beperkingen aangezien de aan- of afwezigheid van lymfkliermetastasen cruciaal is voor een succesvolle endoscopische behandeling. Het probleem hierbij is dat de lymfklierstatus alleen door chirurgische resectie dan wel langdurige follow-up met zekerheid kan worden vastgesteld. De kans op positieve lymfklieren kan echter adequaat worden ingeschat door histologische beoordeling van het endoscopisch resectiepreparaat (zie hoofdstuk [Early Gastric Cancer](#)).

### Voorwaarden histologisch onderzoek resectiepreparaat

Endoscopische mucosale resectie (EMR) en endoscopisch submucosale dissectie (ESD) preparaten dienen direct na de procedure worden vastgepind en gefixeerd, om de beoordeling van de laterale en diepe resectieranden te vergemakkelijken. Na documentatie van het macroscopisch aspect en afmetingen wordt het preparaat in 3-4 mm plakken gelamelleerd en verder routinematig bewerkt en gekleurd. De histologische beoordeling omvat de volgende aspecten: histologisch type (WHO/Laurén classificatie), tumordifferentiatie, de diepte van de tumorinfiltratie (mucosaal/submucosaal), betrokkenheid van (lymf)vaten en de status van de diepe en laterale resectievlakken (Mansour 2007). Bij submucosale infiltratie wordt de Japanse subclassificatie gebruikt:

- Sm1 (oppervlakkige submucosale infiltratie): <math><500\mu\text{m}</math>
- Sm2 (infiltratie in middelste 1/3 deel van de submucosa)
- Sm3 (infiltratie in diepste 1/3 deel van de submucosa)

Het pathologieverslag is cruciaal om te beoordelen of de endoscopische resectie afdoende behandeling is of dat alsnog meer uitgebreide chirurgie noodzakelijk is.

### Conclusies:

Voor goed tot matig gedifferentieerde adenocarcinomen kleiner dan 2 cm, beperkt tot de mucosa en zonder (lymf)angioinvasieve groei is de kans op lymfkliermetastasen nihil en een lokale excisie afdoende behandeling.

[Niveau 3](#): C Gotoda 2000<sup>76</sup>; Gotoda 2006<sup>79</sup>

Voor slecht gedifferentieerd mucosaal adenocarcinoom met een diameter kleiner dan 2 cm, en voor goed tot matig gedifferentieerde tumoren kleiner dan 3 cm met minimale submucosale ingroei (sm1) is, in afwezigheid van (lymf)angioinvasieve groei, de kans op lymfkliermetastasen kleiner dan 2.6%.

[Niveau 3](#): C Gotoda 2000<sup>76</sup>; Gotoda 2006<sup>79</sup>



### **Overwegingen:**

Voor het bepalen van de radicaliteit en van de kans op lymfkliermetastasen is het van belang geïnformeerd te zijn over:

- histologische typering van de tumor
- histologische gradering van de tumor
- invasiediepte (T-stadium, waarbij T1 onderverdeeld wordt in sm 1 t/m 3)
- afstand van de tumor tot laterale en diepe resectieranden
- grootte van de tumor
- lymfatische invasie
- vasculaire invasie

Met betrekking tot de relevantie van positieve resectieranden in endoscopische resecties is nog weinig bewijs. Indien er sprake is van positieve diepe resectieranden dient de endoscopische resectie gevolgd te worden door chirurgie. Als laterale resectieranden positief zijn en endoscopisch is de resectie eveneens irradicaal (R2 resectie) kan een keuze gemaakt worden tussen uitgebreidere endoscopische resectie of chirurgie. Als de laterale resectieranden microscopisch positief zijn (R1 resectie) en de resectieranden endoscopisch vrij zijn, wordt endoscopische follow-up geadviseerd. Omdat de bewijslast voor dit beleid nog niet voldoende is, dienen de resectiemarges en de vrije afstanden tot de tumor zorgvuldig geregistreerd te worden.

## **Overwegingen uit hoofdstuk chirurgie voor het pathologie onderzoek (HP,**

### **Literatuurbespreking:**

Bij het vroeg stadium maagcarcinoom is vastgesteld dat eradicatorie van de *Helicobacter Pylori* bacterie de kans op een metachrone tumor verkleint <sup>73</sup>. Het is aannemelijk dat dit ook voor verdere curatief te behandelen stadia van het maagcarcinoom geldt. Derhalve is het zinvol om bij een partiële maagresectie vast te stellen of er sprake is van een *Helicobacter Pylori* infectie. Dit zou door de patholoog kunnen worden vastgesteld op het resectie preparaat. Als de afstand tot het proximale of distale snijvlak minder van 6 cm is en indien een meer uitgebreide resectie mogelijk is bij een positief snijvlak, wordt een vriescoupe geadviseerd.

Zie verder [hoofdstuk chirurgie](#).



# Early Gastric Cancer

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

## Endoscopische behandeling van EGC

### Literatuurbespreking:

#### Huidige situatie in Japan

In Japan bestaat de meest uitgebreide expertise in het behandelen van EGC, samenhangend met de hoge incidentie van maagcarcinoom in Japan en grootschalige endoscopische screening waardoor meer dan de helft van de patiënten in een vroege fase gediagnosticeerd wordt <sup>78</sup>. De literatuur betreffende de endoscopische behandeling van EGC wordt dan ook op een overweldigende wijze door Japanse series gedomineerd.

De standaard behandeling voor geselecteerde patiënten met EGC in Japan is momenteel endoscopische resectie <sup>79</sup>. Het voordeel van endoscopische resectie ten opzichte van conventionele (partiële) maagresectie is dat het minder invasief en goedkoper is. Daarnaast is het mogelijk om de tumor uitgebreid histologisch te analyseren en zijn na de endoscopische resectie alle chirurgische behandelopties nog steeds mogelijk <sup>78</sup>.

#### Beperkingen ten aanzien van bewijslast voor Japanse richtlijn

In maart 2001 publiceerde de Japanse Gastric Cancer Association de eerste uitgave van hun richtlijnen voor de behandeling van maagcarcinoom. Van deze richtlijnen is alleen een Engelse samenvatting beschikbaar (JGCA 2001 <sup>155</sup>). Deze samenvattingen zijn geschreven in de vorm van een protocol; gebaseerd op het klinische stadium wordt beschreven welke behandeling geïndiceerd is. De aanbevelingen worden in deze samenvattingen niet onderbouwd door literatuur, waardoor een goede beoordeling van deze richtlijn niet mogelijk is.

Het belangrijkste bewijs komt uit grootschalige chirurgische series (>5000 patiënten) waarbij de histologische karakteristieken van vroegcarcinomen gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van lymfkliermetastasen in het resectiepreparaat <sup>76</sup>. Hierdoor is het mogelijk groepen patiënten te identificeren waarbij er geen of slechts een geringe kans bestaat op lymfkliermetastasen en waarbij een volledige endoscopische resectie dus tot curatie kan leiden.

Deze chirurgische series, evenals cohort studies naar de resultaten van de EMR en ESD techniek zijn veelal (deels) gepubliceerd in het Japans waardoor hun wetenschappelijke inhoud niet adequaat kan worden beoordeeld. Daarnaast betreft het veelal patiëntenseries of niet-systematische reviews. Uit andere Oosterse landen (o.a. Korea) zijn er ook studies beschikbaar, doch deze hebben dezelfde beperkingen als de hiervoor genoemde Japanse artikelen. In de Westerse wereld is er slechts beperkte ervaring met de endoscopische behandeling van EGC. De grootste serie is afkomstig uit Wiesbaden en is momenteel ter publicatie aangeboden. Het aantal patiënten in deze serie is echter klein (<100) ten opzichte van de series uit het Oosten. De resultaten zijn echter vergelijkbaar en vormen geen aanleiding de informatie afkomstig uit de Japanse series te herzien.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

## Definitie EGC en histologische terminologie

### Literatuurbespreking:

Early Gastric Cancer wordt gedefinieerd als een tumor beperkt tot de mucosa of submucosa (T1), ongeacht de aanwezigheid van lymfkliermetastasen <sup>78 79 259</sup>. Deze definitie heeft onmiskenbare beperkingen aangezien de aan- of afwezigheid van lymfkliermetastasen cruciaal is voor een succesvolle endoscopische behandeling. Het probleem hierbij is dat de lymfklierstatus alleen door chirurgische resectie dan wel langdurige follow-up met zekerheid kan worden vastgesteld. De kans op lokale

lymfkliermetastasering kan echter adequaat worden ingeschat door histologische beoordeling van het endoscopisch resectiepreparaat (zie subhoofdstuk [Gestelde aanvullende eisen aan de patholoog](#)).

Bij het interpreteren van Japanse literatuur over EGC is het van belang te weten dat diagnostische criteria tussen Japanse en Westerse klinici oorspronkelijk verschilden. Laesies die door de meeste Westerse pathologen als 'dysplasie' werden geïdentificeerd werden veelal als adenocarcinoom bestempeld in Japan <sup>192</sup>. Dit verschil zou de lagere incidentie van EGC in het Westen kunnen verklaren als ook resulteren in een gunstigere prognose van behandelingen in Japanse studies vergeleken met die in het Westen. Hiernaast bleek dat er discrepantie bestaat tussen Westerse pathologen onderling, voor wat betreft diagnoses gebaseerd op biopsies en resectiepreparaten. Dit gebrek aan training bij Westerse pathologen om EGC op endoscopisch verkregen materiaal te identificeren is een belangrijke beperkende factor in de vergelijking van Japanse en Westerse studies <sup>204</sup>.

Om deze reden is de Vienna classificatie opgesteld. Door het gebruik van deze classificatie zou deze discrepantie tussen Japanse en Westerse klinici dienen te verdwijnen. De Vienna classificatie is gebaseerd op een consensusmeeting en is daarna niet formeel geëvalueerd. In deze classificatie worden de diagnoses die aanleiding gaven tot aanzienlijke discrepanties, te weten 'high-grade adenoma/dysplasie', 'noninvasieve carcinoma' ('carcinoma in situ' and 'suspicion of invasive carcinoma') samengenomen in de categorie-4 'Noninvasive high-grade intra-epithelial neoplasia' <sup>193</sup>. De Vienna classificatie wordt sindsdien in de Westerse wereld gezien als de standaard en is om deze reden ook geïncorporeerd in de Nederlandse richtlijn voor endoscopische behandeling van vroege neoplasie van de slokdarm.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

## Voorwaarden lokale resectie

### Aanbevelingen:

Early Gastric Cancer (EGC), mits het voldoet aan strikte histologische criteria ([zie tabel 1](#)), lijkt gezien de lage kans op lokale lymfkliermetastasen toegankelijk voor endoscopische therapie. Bij patiënten die niet voldoen aan deze criteria, dient alsnog een chirurgische resectie te worden overwogen.

### Literatuurbespreking:

#### Klassieke indicatie voor endoscopische resectie

In maart 2001 publiceerde de Japanse Gastric Cancer Association de eerste uitgave van hun richtlijnen voor de behandeling van maagcarcinoom. Van deze richtlijnen is alleen een Engelse samenvatting beschikbaar <sup>259 155</sup>. Volgens deze richtlijnen is Endoscopische mucosale resectie (EMR) geïndiceerd bij patiënten met goed tot matig gedifferentieerde mucosale tumoren van het intestinale type met een maximale diameter van 2 cm en waarbij het histologisch onderzoek van het resectiepreparaat geen submucosale infiltratie of vaso-invasieve/lymfangio-invasieve groei laat zien. Het criterium van een tumordiameter < 2 cm is gekozen omdat dit als limiet wordt beschouwd voor het uitvoeren van een 'en bloc' resectie middels de EMR-techniek.

Deze criteria worden ondersteund door verschillende cohort studies van tenminste 200 patiënten. Deze studies onderzochten welke factoren samenhangen met de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Factoren die in meerdere studies onafhankelijk samenhangen met lymfkliermetastasen zijn: tumorgrootte  $\geq$  2 cm <sup>9 97 1</sup>, betrokkenheid van (lymf)vaten <sup>9 159 97 1 216</sup> en submucosale infiltratie <sup>97 1 216 69</sup>. Andere factoren die in een enkel cohort werden aangetoond zijn: slecht gedifferentieerd carcinoom <sup>97 69</sup> en vrouwelijk geslacht <sup>1</sup>.

#### Uitbreiding van de indicatie voor endoscopische resectie

Op basis van grote chirurgische series uit Japan (> 5000 patiënten) waarbij de histologische karakteristieken van vroegcarcinomen gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van lymfkliermetastasen in het resectiepreparaat is gesuggereerd dat de eerder genoemde indicaties voor Endoscopische mucosale resectie (EMR) te strikt zijn <sup>76</sup>. De volgende subgroepen kunnen worden onderscheiden, waarbij er vrijwel geen risico bestaat op lymfkliermetastasen. Deze groepen zouden dus in aanmerking kunnen komen voor endoscopische resectie <sup>79</sup>.

### Tabel 1. Early gastric cancer met een laag risico op lymfkliermetastasen

Tumor	Diameter	Zweervorming	Aantal patiënten	95% CI
Goed gedifferentieerd intra-mucosal carcinoom	< 3 cm	ongeacht	0/1230	0-0.3%
Goed gedifferentieerd intra-mucosal carcinoom	ongeacht	niet	0/929	0-0.4%
Goed gedifferentieerd intra-mucosal carcinoom Sm1 (infiltratie <500µm)	< 3 cm	niet	0/145	0-2.5%
Slecht gedifferentieerd intra-mucosal carcinoom	< 2 cm	niet	0/141	0-2.6%

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### Conclusies:

Voor goed tot matig gedifferentieerde adenocarcinoom beperkt tot de mucosa is in afwezigheid van (lymf)angioinvasieve groei, de kans op lymfkliermetastasen < 0.5%. In de aanwezigheid van tekenen van (eerdere) ulceratie geldt dit alleen voor afwijkingen < 3 cm.

**Niveau 3:** C Gotoda 2000<sup>76</sup>; Gotoda 2006<sup>79</sup>

Voor slecht gedifferentieerd mucosaal adenocarcinoom met een diameter < 2 cm en voor goed tot matig gedifferentieerde tumoren < 3 cm met een minimale submucosale ingroei (Sm1) is, in afwezigheid van (lymf)angioinvasieve groei, de kans op lymfkliermetastasen gering, namelijk kleiner dan 2,6%.

**Niveau 3:** C Gotoda 2000<sup>76</sup>; Gotoda 2006

## Welke work-up is noodzakelijk voor een EMR

### Aanbevelingen:

Naar de mening van de werkgroep is een zo nauwkeurig mogelijke endoscopische beoordeling van het aspect en grootte van de tumor, in combinatie met bipten ter beoordeling van het histologisch type en tumordifferentiatie noodzakelijk voordat tot endoscopische resectie besloten wordt.

Bij de endoscopische beoordeling dient bij voorkeur gebruik te worden gemaakt van hoog-resolutie endoscopie en chromo-endoscopie met indigo karmijn, waarbij in de beschrijving gebruikt gemaakt dient te worden van de Paris classificatie.

### Literatuurbespreking:

Een zo nauwkeurig mogelijke endoscopische beoordeling van het aspect en grootte van de tumor en het histologisch type en tumordifferentiatie is noodzakelijk voordat tot endoscopische mucosale resectie (EMR) besloten wordt. De work-up voor de EMR omvat een endoscopische inspectie met hoge-resolutie endoscopie en chromo-endoscopie met indigo karmijn kleuring ter delinatie van de afwijking. In combinatie met het histologisch onderzoek van de bipten wordt vervolgens de indicatie voor een EMR bepaald.

De zogenaamde Paris-classificatie maakt het mogelijk de endoscopische bevindingen te standaardiseren (zie tabel 2). Deze classificatie is afkomstig uit Japan, en is in 2003 door het Westen overgenomen tijdens een consensusmeeting in Parijs. Er wordt hierbij een onderverdeling gemaakt in 6 macroscopische types. De types 1 t/m 5 betreffen gevorderde stadia van de tumor, terwijl type 0 het oppervlakkige carcinoom beschrijft. Binnen type 0 zijn er verschillende onderverdelingen.

**Tabel 2. Paris-classificatie** <sup>263, 264</sup>

Type	Soort laesie
type 0-I	verheven laesie
type 0-IIa	oppervlakkig verheven laesie, gedefinieerd als een verhevenheid van minder dan 2,5 mm (overeenkomend met de hoogte van een gesloten bipteur)

type 0-IIb	vlakke laesie
type 0-IIc	laesie juist onder het niveau van de mucosa, gedefinieerd als een niveaoverschil van minder dan 1,2 mm (overeenkomend met de hoogte van de cup van een geopende biopteur)
type 0-III	geexcaveerde laesie, gedefinieerd als een niveaoverschil van 1,2 mm of meer ten opzichte van de omgevende mucosa, zich uitend in een ulcus

Type 0-III afwijkingen zijn niet geschikt voor endoscopische resectie, enerzijds omdat het vooralsnog technisch niet mogelijk is de afwijking veilig endoscopisch te verwijderen anderzijds omdat type 0-III afwijkingen nagenoeg altijd in de submucosa infiltreren. In een serie van 2098 patiënten met Early Gastric Cancer (EGC) in Japan bleek de frequentie van submucosale invasie zoals gevonden in het resectiepreparaat ook afhankelijk te zijn van het endoscopisch aspect van type 0-I en 0-II afwijkingen. Bij type 0-I werd submucosale invasie gevonden in 57%, terwijl in type 0-IIa, 0-IIb, en 0-IIc dit percentage respectievelijk 29, 20 en 40 was.

De waarde van Endoscopic Ultra Sound (EUS) in de work-up staat ter discussie. Cohort-studies tonen accuratesses van >80% in de differentiatie van mucosale en submucosale infiltratie. In deze studies was de endosonografist echter niet geblindeerd voor het endoscopisch aspect van de afwijking en studies bij maag- en slokdarmcarcinomen suggereren dat de accuracy van de endoscopische inspectie en de EUS-stadiëring niet verschillen. Indien specifiek naar submucosale tumoren wordt gekeken is de accuracy slechts 50% <sup>144</sup>. De grote centra in Japan gebruiken daarom EUS niet in de work-up voor een mogelijk vroegcarcinoom en varen op de endoscopische inspectie, de pre-EMR biopten en uiteindelijk het EMR preparaat. Na de EMR bepaalt het histologisch onderzoek van het resectiepreparaat (bovenstaande criteria in acht nemend) het verdere beleid.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### Conclusies:

Bij endoscopische beoordeling van Early Gastric Cancer (EGC) dient gebruik gemaakt te worden van chromo-endoscopie met indigo karmijn en hoogresolutie endoscopie.

**Niveau 4:** D The Paris endoscopic classifications 2002<sup>263</sup>; Update on the Paris classification 2005<sup>264</sup>

Endoscopische classificatie van EGC volgens de Paris-classificatie geeft een zekere mate van voorspelling ten aanzien van de kans op submucosale ingroei van de tumor.

**Niveau 3:** C The Paris endoscopic classifications 2002<sup>263</sup>; Update on the Paris classification 2005<sup>264</sup>

De plaats van endoechografie bij EGC ten aanzien van de beoordeling op eventuele submucosale ingroei is onvoldoende onderzocht. Endoechografie lijkt echter niet veel toe te voegen aan adequate endoscopische beoordeling.

**Niveau 4:** D May 2004<sup>144</sup>

### Overwegingen:

Voor verdere protocollering van endoscopische behandeling van Early Gastric Cancer (EGC) in Nederland is het van belang het endoscopische aspect van de laesie zo goed mogelijk vast te leggen volgens internationaal gehanteerde classificaties (zoals in dit geval de Paris-classificatie) en de afwijking te documenteren met endoscopische foto's.

## Endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopisch submucosale dissec

### Literatuurbespreking:

Er bestaan geen gerandomiseerde studies die de effectiviteit en/of veiligheid van endoscopische mucosale resectie (EMR) bij patiënten met vroegcarcinomen vergelijken met die van een gastrectomie <sup>224</sup>. Een zeer kleine RCT met slechts 10 patiënten vergelijkt twee typen EMR en concludeert dat de resultaten van een

'cutting' EMR beter zijn dan die van een 'lift and cut' EMR <sup>143</sup>. Een andere niet gerandomiseerde studie concludeert dat EMR in vergelijking met een gastrectomie effectief en veilig is <sup>112</sup>. Een grote Koreaanse patiëntenserie beschrijft een complete resectie bij 77.6% met behulp van EMR <sup>113</sup>.

Een nieuwe techniek in de endoscopische resectie van vroegcarcinomen is de 'endoscopic submucosal dissection' (ESD) <sup>78</sup>. Hiermee is het mogelijk om grotere laesies endoscopisch en-bloc te verwijderen dan met standaard EMR technieken.

Studies uit Japan suggereren dat hiermee het aantal irradicale resecties kan worden verminderd ten opzichte van 'piecemeal' EMR (dat wil zeggen: een EMR waarbij de afwijking in meerdere stukken wordt verwijderd) <sup>165 225 162</sup>. Bij piecemeal EMR is het veelal niet mogelijk de radicaliteit aan de laterale randen adequaat te beoordelen aangezien reconstructie van de oorspronkelijke afwijking meestal niet mogelijk is. Mogelijk gaat het hogere percentage radicale resecties gepaard met een lagere kans op locoregionale recidieven. De bewijslast voor deze laatste veronderstelling is echter mager. Na EMR en na ESD ondergaan patiënten stringente endoscopische follow-up om lokale recidieven en metachrone afwijkingen elders in de maag vroegtijdig te ontdekken. Meestal kunnen dergelijke lokale recidieven alsnog adequaat worden behandeld en veelal kan dit met endoscopische technieken. De beter gegarandeerde radicaliteit aan de laterale randen van de afwijking lijkt dus maar een betrekkelijk voordeel dat dient te worden gewogen tegen de nadelen van de ESD zoals een hogere technische complexiteit, langere procedureduur, een hoger complicatiepercentage, en beperkte beschikbaarheid in de Nederlandse setting (zie subhoofdstuk [lange termijnuitskomsten en endoscopische follow-up](#)).

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat met endoscopisch submucosale dissectie (ESD) een resectie vaker 'en-bloc' kan worden uitgevoerd dan met endoscopische mucosale resectie (EMR).

**Niveau 3:** C Oka 2006<sup>165</sup>; Oda 2006<sup>162</sup>; Watanabe 2006<sup>225</sup>

Het is aannemelijk dat bij piecemal resecties van grotere laesies er meer lokaal recidieven optreden dan bij en-bloc resecties. De klinische relevantie hiervan is - gezien de mogelijkheid van re-resectie tijdens endoscopische follow-up - niet aangetoond.

**Niveau 3:** C Oka 2006<sup>165</sup>; Oda 2006<sup>162</sup>; Watanabe 2006<sup>225</sup>

Er zijn aanwijzingen dat ESD geassocieerd is met een langere procedureduur ten opzichte van EMR. Daarnaast vereist ESD een hogere mate van endoscopische expertise.

**Niveau 3:** C Oka 2006<sup>165</sup>; Watanabe 2006<sup>225</sup>; Oda 2006<sup>162</sup>

## Complicaties en maatregelen rondom een endoscopische resectie

### Aanbevelingen:

Bij patiënten die een endoscopische resectie ondergaan voor Early Gastric Cancer (EGC) verdient adequate zuurremming aanbeveling.

Indien er sprake is van een EGC in combinatie met een Helicobacter Pylori infectie dan dient deze te worden geeradiceerd om kans op metachrone afwijkingen te verminderen en om de kwaliteit van het herstelproces te bevorderen.

### Literatuurbespreking:

Complicaties bij endoscopische resectie betreffen pijn, bloedingen en perforatie. Tijdens de endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopisch submucosale dissectie (ESD) procedure worden frequent (25%) bloedingen waargenomen doch deze kunnen nagenoeg altijd endoscopisch worden gecontroleerd. Over het algemeen worden dergelijke bloedingen niet als complicatie gezien zolang zij niet pas manifest worden na beëindiging van de EMR procedure, een bloedtransfusie of een therapeutische interventie vereisen. Klinisch relevante bloedingen treden op bij 7-8% na EMR/ESD procedures en in 75% van de gevallen manifesteren deze zich binnen 12 uur na de procedure. De kans op bloedingen is geassocieerd met de lokatie van de tumor: de kans is lager voor het bovenste derde deel van de maag dan voor het middelste en onderste deel <sup>79</sup>. Gerandomiseerde studies suggereren dat zuurremmende therapie door middel van protompompremmers (PPIs) het risico op een bloeding verlaagt ten opzichte van geen therapie of zuurremming met H2-receptor antagonisten <sup>218 236 234 226</sup>. Andere gerandomiseerde studies suggereren dat

zuurremmende therapie met PPIs en eradicatie van *Helicobacter pylori* de genezing van het ulcus bevordert <sup>217</sup>. Daarnaast toont een recente gerandomiseerde open-labelstudie aan dat eradicatie van een aanwezige *Helicobacter pylori* infectie de kans op het ontstaan van metachrone afwijkingen significant verlaagt <sup>73</sup>.

Perforatie is een relatief zeldzame complicatie na EMR en lijkt vaker voor te komen bij ESD (ongeveer 4%). Voorkomen van perforatie is geassocieerd met de locatie van de tumor in de maag (boven 7%, midden 4%, onder 1%) en met ulceratie (6% vs 3% perforatie bij respectievelijk wel en geen ulceraties) <sup>79</sup>. Het hogere perforatiepercentage na ESD reflecteert enerzijds de complexiteit van de procedure doch anderzijds kan ook de ruimere indicatiestelling van deze techniek hieraan ten grondslag liggen. Veelal betreft het echter zeer kleine perforaties die direct tijdens de procedure worden onderkend en endoscopisch kunnen worden behandeld zonder dat het succespercentage wordt gecompromitteerd <sup>78</sup>.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat endoscopisch submucosale dissectie (ESD) vaker gecompliceerd wordt door een perforatie dan endoscopische mucosale resectie (EMR).

**Niveau 2:** B Gotoda 2006<sup>78</sup>; Gotoda 2006<sup>79</sup>; Oka 2006<sup>165</sup>; Oda 2006<sup>161</sup>

Het is aannemelijk dat protompompremmers (PPI) het risico op bloedingen bij patiënten met Early Gastric Cancer (EGC) die een EMR/ESD hebben gehad verminderen.

**Niveau 3:** A2 Uedo 2007<sup>218</sup>

Er zijn aanwijzingen dat eradicatie van *Helicobacter Pylori* voorafgaande aan een EMR niet zozeer de snelheid, maar wel de kwaliteit van het herstelproces verbetert.

**Niveau 3:** B Ueda 2006<sup>217</sup>

Het is aannemelijk dat eradicatie van een aanwezige *Helicobacter Pylori* infectie de kans op een metachroon carcinoom verlaagt.

**Niveau 3:** A2 Fukase 2008<sup>73</sup>

## **Voorwaarden histologisch onderzoek resectiepreparaat**

#### **Aanbevelingen:**

Zie hoofdstuk [pathologie](#).

#### **Literatuurbespreking:**

Zie hoofdstuk [pathologie](#).

#### **Conclusies:**

Zie hoofdstuk [pathologie](#).

#### **Overwegingen:**

Zie hoofdstuk [pathologie](#).

## **Wat te doen bij positieve resectievlakken na endoscopische resectie**

#### **Literatuurbespreking:**

Als bij histologische beoordeling van het resectiepreparaat blijkt dat het diepe resectievlak niet vrij is van tumor, dan dient een chirurgische resectie te volgen. In het geval van een positieve laterale resectiemarge bij een endoscopisch radicale (piecemeal) resectie is endoscopische follow-up gerechtvaardigd, waarbij aanvullende endoscopische resectie plaats kan vinden indien nodig. In geval van positieve laterale resectieranden bij een endoscopisch niet radicale resectie dient op individuele gronden besloten te worden of aanvullende endoscopische therapie dan wel chirurgische resectie geïndiceerd is.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).



## Lange termijn uitkomsten en endoscopische follow-up

### Aanbevelingen:

De werkgroep pleit voor centralisering van endoscopische behandeling van Early Gastric Cancer (EGC).

Er is behoefte aan nader (Westers) onderzoek op het gebied van endoscopische behandeling van EGC. De werkgroep pleit dan ook voor prospectieve dataregistratie.

De werkgroep is tevens van mening dat de techniek van endoscopisch submucosale dissectie (ESD) in Nederland meer aandacht behoeft. Gezien de complexiteit van deze endoscopische procedure, en de eisen die deze techniek stelt aan de vaardigheden van de endoscopist, is het wenselijk zulks slechts op een enkele plaats in Nederland te ontwikkelen.

### Literatuurbespreking:

De uitkomsten van endoscopische mucosale resectie (EMR) voor gedifferentieerd Early Gastric Cancer (EGC) beperkt tot de mucosa en minder dan 20 mm in diameter zijn vergelijkbaar met de uitkomsten na een maagresectie. De ziektespecifieke 5- en 10-jaars overleving is 99%. Een follow-up studie onder 633 patiënten, in één instituut, die EMR hadden ondergaan in de periode 1987-2002 rapporteert een cumulatieve 3-jaars incidentie van 5,9% voor 'metachronous gastric cancer' (MGC) <sup>156</sup>.

De gemiddelde tijd tot detectie van een eerste MGC was 3,1 jaar (sd 1,7), met een range van 1-8,6 jaar. Vrijwel alle eerste MGC

(96,2%) werden curatief behandeld met een vervolg EMR. De onderzoekers concluderen dat een jaarlijks endoscopisch surveillance programma adequaat is om MGC in een vroeg stadium te ontdekken, zodat deze curatief behandeld kan worden met EMR. Studies naar lange termijn gevolgen van endoscopisch submucosale dissectie (ESD) lopen nog. Het lijkt echter aannemelijk dat ook de eerder genoemde 'uitgebreide criteria' vergelijkbare follow-up resultaten zullen opleveren.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### Conclusies:

Er zijn geen systematische reviews of RCT's van voldoende kwaliteit die de effectiviteit en veiligheid van endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopisch submucosale dissectie (ESD) ten opzichte van conventionele chirurgische resectie aantonen.

**Niveau 4:** D Wang 2006<sup>224</sup>

Het is aannemelijk dat met behulp van endoscopische resectietechnieken goede resultaten kunnen worden behaald bij geselecteerde patiënten met EGC.

**Niveau 2:** B Kim 2007<sup>113</sup>; Oda 2006<sup>162</sup>; Watanabe 2006<sup>225</sup>

Metachrone tumoren na endoscopische behandeling van EGC komen relatief vaak voor (circa 6% in 3 jaar).

**Niveau 2:** B Nakajima 2006<sup>156</sup>; Fukase 2008<sup>73</sup>

Er zijn aanwijzingen dat een surveillanceprogramma bestaande uit een jaarlijkse endoscopische controle in staat is om metachrone tumoren in een vroeg (en endoscopisch behandelbaar) stadium op te sporen.

**Niveau 3:** B Nakajima 2006<sup>156</sup>; Fukase 2008<sup>72</sup>

### Overwegingen:

Hoewel vergelijkend onderzoek ontbreekt, lijkt het gerechtvaardigd aan te nemen dat chirurgische resectie gepaard gaat met een grotere morbiditeit en met hogere kosten dan endoscopische behandeling.

Endoscopische behandeling van Early Gastric Cancer (EGC) is in het Westen relatief onderontwikkeld ten opzichte van Noord-oost Azië. Hoewel endoscopische behandeling van EGC door de werkgroep wordt gezien als de behandeling van keuze, ontbreken zoals al eerder genoemd grotere Westerse series naar de veiligheid en effectiviteit hiervan, terwijl Japanse series veelal niet goed op hun wetenschappelijke waarde zijn te beoordelen.

Er zijn goede argumenten voor centralisatie van de endoscopische behandeling van EGC:

- Effectieve behandeling vereist een adequate endoscopische work-up vóór de behandeling, en intensieve endoscopische controles na de behandeling. Behoudens 'state of the art' endoscopische apparatuur is ook expertise noodzakelijk voor toepassing van kleurtechnieken en herkenning van de vaak subtiele endoscopische tekenen van vroege neoplastische afwijkingen.
- De behandeling vereist specifieke endoscopische vaardigheid, niet alleen voor de resectie zelf, maar ook voor het behandelen van potentiële complicaties (bloedingen, perforaties).
- Beoordeling van bipten en endoscopische resectiepreparaten vereist specifieke expertise van de patholoog.
- Onderzoeken suggereren dat multidisciplinaire adviesorganen waarin MDL-artsen, pathologen en chirurgen met specifieke interesse op dit gebied participeren, de kwaliteit van de zorg kunnen verbeteren.



# Follow-up

## Aanbevelingen:

Beperkte follow-up (anamnese, lichamelijk onderzoek) is aangewezen bij de meeste patiënten na chirurgie voor maagcarcinoom.

Alleen bij klachten van de patiënt is gericht beeldvormend onderzoek (endoscopie en/of CT-scan) aangewezen tijdens follow-up.

Het bepalen van tumormarkers bij de follow-up van patiënten geopereerd aan een maagcarcinoom is niet zinvol.

Met betrekking tot de duur en frequentie stelt de werkgroep het volgende schema voor: na 1-2 weken, na 6 weken, na 3 maanden, na 6 maanden, na 12 maanden en daarna jaarlijks tot een periode van maximaal 5 jaar.

Per ziekenhuis en per patiënt moet duidelijk zijn wie verantwoordelijk is voor de follow-up. Dit kan de behandelend chirurg, de maag-darm-leverarts, de medisch-oncoloog of de huisarts zijn.

## Literatuurbespreking:

Na een operatieve behandeling van een patiënt met een maagcarcinoom is het gebruikelijk om langdurig follow-up te verrichten. Er zijn drie belangrijke redenen voor deze follow-up:

1. Om problemen samenhangend met de operatie te detecteren;
2. Om outcome data te verzamelen; en
3. Om recidieven op te sporen [227](#)

De follow-up kan variëren van gerichte onderzoeken op basis van klinische verdenking van recidief tot intensieve screening om recidieven zo vroeg mogelijk te kunnen opsporen, waarbij men aanneemt dat dit de kans op overleving en kwaliteit van leven verbetert [227](#). Patiënten behandeld voor een maagcarcinoom hebben een hoog risico op een recidief; de kans wordt geschat op 40-60%. Verder gevorderde ziekte, niet-gedifferentieerde tumoren en proximale tumoren zijn geassocieerd met een hogere kans op recidief. Tweederde van de recidieven treden op in de eerste drie jaren [227](#). In een Koreaanse studie werden 500 patiënten na een D2-gastrectomie met adjuvant chemotherapie gevolgd gedurende 15 jaren [154](#). De prevalentie van optreden van een recidief binnen vijf jaren was 41%, in de periode van 5-10 jaar was dit 8,8% en in de periode 10-15 jaar 2,0%. In de eerste vijf jaren trad het recidief het meest frequent op als peritonitis carcinomatosa, in de periode daarna kwamen andere afstandmetastasen het meest voor. Er bestaan geen algemene richtlijnen aangaande de optimale strategie van follow-up van patiënten met een maagcarcinoom. In 2004 heeft Verschuur [220](#) de gangbare follow-up zorg voor kanker van het maag-darmstelsel in Nederland in kaart gebracht. Van de patiënten met maagcarcinoom werd 96% vervolgd in hetzelfde ziekenhuis. Het was gangbaar om in het eerste jaar na de operatie 3 tot 4 consulten te hebben (80%) en daarna ten minste 2 per jaar (77%). Tijdens die consulten werd veelvuldig lichamelijk onderzoek gedaan en relatief weinig bloedtesten, echografieën en CT-scans. In 65% van de ziekenhuizen werd de arts geconfronteerd met psychosociale problemen.

De ESMO (European Society for Medical Oncology) richtlijnen beschrijven dat er geen bewijs is dat regelmatige intensieve follow-up na een initiële therapie de uitkomsten verbetert en dat 'symptom-driven' bezoeken daarom in de meeste gevallen aan te bevelen zijn. Aanbevolen wordt om anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedtesten uit te voeren indien er symptomen optreden van recidief [46](#). De SIGN [262](#) richtlijn beveelt aan om bij patiënten na behandeling voor een maagcarcinoom algemene symptomen te monitoren en de voedingsstatus, maar vonden geen bewijs om dit te onderbouwen. De richtlijn van het Belgische Federaal Kenniscentrum [170](#) beveelt een meer intensieve follow-up aan gebaseerd op literatuur over met name het oesofaguscarcinoom. Tevens zouden patiënten die een subtotale resectie hebben ondergaan levenslang endoscopische controles moeten krijgen vanwege het risico op maagstompcarcinoom [200](#). Evidence hiervoor is echter niet gevonden.

Veelal is het doel van follow-up het opsporen van recidieven en hiervoor kunnen endoscopie, beeldvormende technieken en bloedtesten worden gebruikt. Het gebruik van tumormarkers wordt steeds vaker toegepast. Ondanks intensieve follow-up zijn de mogelijkheden om asymptomatische recidieven te vinden laag. Het aantal recidieven dat wordt gevonden varieert van 22 tot 45% [227](#). Op basis van een niet-systematische review concludeert Whiting dat er geen bewijs bestaat voor duur, frequentie en type van

follow-up <sup>227</sup>. Belangrijke pijlers van de conclusie zijn de beperkte mogelijkheden om recidieven vroeg op te sporen, de hoge kosten, de hoge kans op vals positieve of vals negatieve uitslagen met grote impact op het psychologisch welbevinden van de patiënten en het feit dat er geen bewijs is dat een intensieve follow-up de overlevingsduur verbetert.

Deze paragraaf betreft de follow-up van patiënten met een maagcarcinoom. Voor early gastric cancer (EGC) wordt een specifiek beleid aanbevolen <sup>227</sup> (zie hoofdstuk [Early Gastric Cancer](#)). Er bestaan geen algemene richtlijnen aangaande de frequentie van follow-up, maar Miyata beveelt aan om iedere 6 maanden gedurende een periode van 5 jaren een endoscopie te doen <sup>151</sup>, terwijl Kondo het eerste jaar iedere 3-6 maanden en na een jaar jaarlijks een endoscopie zou aanbevelen <sup>121</sup>. De centrale uitkomstmaat in deze paragraaf is de overleving of de kwaliteit van leven van de patiënt.

### Resultaten follow-up

Vier studies rapporteerden resultaten van follow-up. Een Duitse studie onderzocht, in een groep van 135 patiënten die een in opzet curatieve maagresectie hadden ondergaan, of vroegtijdige detectie van asymptomatische recidieven de overlevingsduur verbetert <sup>21</sup>. Van deze patiënten kreeg 49,6% een recidief. Van deze groep was slechts 22,3% asymptomatisch. Er was geen verschil in tijd tot het recidief tussen patiënten met een symptomatisch of een asymptomatisch recidief (17,1 en 18 maanden). De auteurs concluderen dat routine follow-up na een resectie voor een maagcarcinoom niet bijdraagt tot een eerdere opsporing van recidieven en dat het geen voordeel oplevert voor de overleving.

Bennett analyseerde gegevens van patiënten die in de periode 1985 tot 2000 een curatieve maagresectie hadden ondergaan en vergeleek uitkomsten tussen patiënten met een symptomatisch versus een asymptomatisch recidief <sup>16</sup>. Van alle patiënten (n=1172) had 48% een recidief. Na een mediane tijd van 11,8 maanden trad het recidief op; hierbij was er geen verschil tussen beide groepen patiënten. Patiënten met een asymptomatisch recidief hadden een langere post-recidief overleving (p<0,01) en een langere ziekte-specifieke overleving (vanaf resectie) (p<0,05). De auteurs concluderen dat de aanwezigheid van symptomen bij een recidief indicatief is voor de agressiviteit van de tumor.

Tan vergeleek retrospectief de resultaten van intensieve en standaard follow-up, waarbij de intensieve follow-up gekenmerkt werd door het gebruik van CT scans vaker dan 1x per jaar <sup>207</sup>. Recidieven werden eerder gediagnosticeerd in de intensieve follow-up groep (11,5 versus 19,2 maanden, p=0,02), maar er was geen verschil in duur van totale overleving.

Een Japanse studie beschreef de resultaten van een intensieve follow-up strategie bestaande uit anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedtesten en op regelmatige basis, beeldvormende onderzoeken <sup>118</sup>. De studiepopulatie betrof 197 patiënten met een recidief die ten tijde van de operatie geen synchrone metastasen hadden. Van de recidieven werd 75% gediagnosticeerd binnen 2 jaren na de operatie. Van de recidieven was 45% asymptomatisch ten tijde van de diagnose. Bij het vergelijken van patiënten die wel en patiënten die geen symptomen hadden ten tijde van de diagnose bleek geen verschil in algehele overleving tussen beide groepen.

### Het gebruik van beeldvormend onderzoek bij follow-up maagcarcinoom

Er zijn weinig studies verricht naar de effectiviteit van CT-scan bij de follow-up van maagcarcinoom en geen van de gevonden studies evalueerde het effect ervan op de overleving. Twee studies onderzochten retrospectief het gebruik van de CT-scan bij de follow-up van patiënten die een resectie van de maag hadden ondergaan <sup>241</sup> <sup>174</sup>. Quarticelli concludeert dat de CT-scan met 3D reconstructie mogelijk accuraat zou kunnen zijn maar dat dit endoscopie nog niet kan vervangen, omdat endoscopie nauwkeuriger is in het opsporen van vroege veranderingen in de mucosa <sup>173</sup>. Yoo benadrukt het belang van de deskundigheid van de radioloog en zijn bekendheid met de gebruikelijke patronen waarin recidief voorkomt als voorwaarde voor de effectiviteit van de CT-scan <sup>241</sup>.

Eén studie was gedaan over de waarde van fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) bij de diagnose van recidief bij maagcarcinoom <sup>53</sup>. De nauwkeurigheid bleek niet hoog.

### Tumor markers en follow-up

Tumor markers worden bij verschillende soorten kanker gebruikt voor het stellen van een vroege diagnose, om het stadium van de ziekte vast te stellen, om de effectiviteit van een behandeling te bepalen en om te screenen op recidieven na een ogenschijnlijk succesvolle behandeling. Tumor markers zouden mogelijk ook bij de follow-up van maagcarcinoom gebruikt kunnen worden. Zes Aziatische studies en een Europese studie rapporteren over het gebruik van tumor markers bij de follow-up van maagcarcinoom patiënten. De enige Europese studie, van matige methodologische kwaliteit, evalueerde de effectiviteit van serum tumor markers CEA, CA 19-9, and CA 72-4 om vroegtijdig een recidief van het maagcarcinoom te kunnen vaststellen <sup>140</sup>. Er werden 133 patiënten die een curatieve resectie van een primair maagcarcinoom hadden gehad onderzocht. Hiervan hadden 75 een recidief. De sensitiviteit van de markers om een recidief op te

sporen was: 44% voor CEA, 56% voor CA 19-9, en 51% voor CA 72-4. De sensitiviteit nam toe tot 87% bij gecombineerd gebruik van de drie markers.

In de Aziatische gecontroleerde studies werden de volgende markers onderzocht: CEA [206](#) [43](#), CA 19-9 [206](#) [43](#), AFP [43](#), Big endothelin-1 [210](#), CK-18 AFP [233](#), circulating free-cell mRNA [208](#), HGM, MUC6, MUC2, CD10 [205](#), en de moleculaire marker CK18 mRNA [233](#). De uitkomsten van alle studies laten zien dat markers bijdragen tot het opsporen van recidieven na een curatief bedoelde operatie, echter vooralsnog zonder therapeutische consequenties.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### Conclusies:

Er zijn geen kwalitatief goede onderzoeken die de waarde van beeldvormend onderzoek of van tumor markers bij de follow-up van patiënten met een maagcarcinoom op overleving hebben aangetoond.

**Niveau 2:** B Kodera 2003<sup>118</sup>; Tan 2007<sup>207</sup>; Bohner 2000<sup>21</sup>

De meeste recidieven bij een patiënt met een maagresectie voor een carcinoom komen voor in de eerste vijf jaar.

**Niveau 3:** B Moon 2007<sup>153</sup>

Recidieven na chirurgie voor maagcarcinoom komen veel voor. Asymptomatische recidieven worden ook bij zeer intensieve follow-up schema's in minder dan 50% van de gevallen vastgesteld, en hebben vrijwel nooit therapeutische of prognostische consequenties. Behandeling van symptomatische recidieven hebben vrijwel dezelfde resultaten als behandeling van asymptomatische recidieven.

**Niveau 2:** B Bohner 2000<sup>21</sup>; Kodera 2003<sup>118</sup>

### Overwegingen:

Het vroeg opsporen van recidieven na een maagresectie heeft geen effect op de overleving, vergeleken met diagnostiek en eventuele therapie bij symptomatische recidieven.

Er zijn echter ook andere redenen om patiënten met een maagcarcinoom te controleren, zoals het verstrekken van informatie over de ziekte aan de patiënt, het bespreken van de kwaliteit van leven en ter geruststelling. Vooral kort na de behandeling hebben patiënten veel vragen. Andere redenen zijn ter detectie/controle van het optreden van dumpingklachten, het vaststellen van de vitamine B12 status en de algehele voedingsstatus (zie hoofdstuk [voeding](#)). Ook geeft follow-up de mogelijkheid voor de behandelaar om het eigen handelen te controleren en voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek of onderwijs. Bovenal stellen patiënten regelmatige controle vaak op prijs.

Argumenten die tegen regelmatige controle pleiten zijn medicalisering, de telkens terugkerende stress, onnodig vervolgonderzoek door fout-positieve bevindingen en de hogere kosten.

# Voeding

## Aanbevelingen:

Voedingzorg start pre-operatief door routinematig screenen op ondervoeding. Indien er sprake is van ondervoeding geeft optimale voedingsinterventie van 7-10 dagen pre-operatief een verminderde post-operatieve morbiditeit.

Na zowel een partiële als een totale maagresectie wordt vitamine B-12 suppletie intramusculair of diep subcutaan aanbevolen. De aanbevolen onderhoudsdosering is: hydroxocobalamine 1000 microgram eens per 2 maanden.

Voor de postoperatieve voedingszorg wordt begeleiding door een diëtist aanbevolen. Aandachtspunten zijn: behoud of optimaliseren van de voedingstoestand, het beperken van dumpingklachten en het voorkomen van deficiënties.

## Literatuurbespreking:

Patiënten met een maagcarcinoom kunnen reeds in de diagnostische fase obstructieve klachten hebben. Dit kan leiden tot voedingsproblemen en patiënten kunnen ondervoed raken. Ondervoeding wordt in Nederland getypeerd als een BMI < 18,5 en/of een gewichtsverlies van > 10% in de laatste 6 maanden of > 5% in de laatste maand. Screenen maakt tijdige behandeling van ondervoeding mogelijk. Screenen op ondervoeding vindt bij voorkeur in de diagnostische fase plaats, maar moet zeker plaatsvinden wanneer een chirurgische behandelmogelijkheid bestaat. Deze richtlijn behandelt voornamelijk postoperatieve voedings- en/of vitamine ondersteuning bij patiënten met maagcarcinoom. Het preoperatieve voedingsbeleid wordt samengevat vanuit de richtlijn [peri-operatief voedingsbeleid](#). Voor meer informatie over ondersteunende voeding wordt verwezen naar [Richtlijn Voeding en Dieet / Maagcarcinoom](#) van de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie en naar de Leidraad voor voedingsdeskundigen bij kanker [221](#).

### Preoperatief beleid

In maart 2008 is de richtlijn peri-operatieve voeding in definitieve versie verschenen. Ondervoeding komt vooral voor bij patiënten die in aanmerking komen voor grote abdominale chirurgie. Onder deze groep vallen ook de patiënten die in aanmerking komen voor een partiële of totale maagresectie. Om deze reden is hier gekozen voor een samenvatting uit de richtlijn [peri-operatief voedingsbeleid](#).

Meta-analyses konden alleen het nut aantonen van 10 dagen preoperatieve parenterale voeding. Slechts 2 studies met enterale voeding zijn beschreven, waarbij in een kleine studie geen verschil gevonden wordt met de controlegroep doordat de inname van voedingsstoffen in de gemeten preoperatieve periode in de controlegroep niet voldoende afwijkend was van de interventiegroep. In een tweede, grotere studie met drie groepen was het gunstige effect van preoperatieve enterale voeding gelijk aan de eveneens bestudeerde parenterale voedingsgroep. In de ondervoede niet met voeding behandelde groep traden significant meer septische complicaties op dan in de controle groep. De [richtlijn](#) komt tot de volgende aanbevelingen:

- In afwezigheid van een vitale operatie-indicatie bij de diagnose ondervoeding wordt een preoperatieve periode van voedingsinterventie van tenminste 7-10 dagen in acht genomen.
- Bij het optimaliseren van de voedingstoestand dient uiterste aandacht te bestaan voor het iedere dag toedienen van de volledige hoeveelheid voorgeschreven voeding. De enterale route heeft daarbij de voorkeur, maar dient zo nodig gecombineerd te worden met de parenterale route afhankelijk van de intestinale tolerantie en de voorgeschreven voeding.
- Bij de diagnose ondervoeding dient gestart te worden met kunstvoeding (drinkvoeding, sondevoeding of parenterale voeding) en niet eerst te worden getracht via dieetadviezen de voedingstoestand te verbeteren.

### Vitamine- en mineralenstatus na gastrectomie

Na een totale of subtotale gastrectomie kunnen er mogelijk vitaminen of mineralen tekorten ontstaan. Deze deficiënties leiden pas in een later stadium tot klinische verschijnselen. Tekorten kunnen worden aangetoond voordat er symptomen bestaan. Een tekort aan vitamine B12 ontstaat na een gastrectomie doordat intrinsieke factor die de maag normaliter produceert niet meer aanwezig is. Zonder deze intrinsieke factor kan vitamine B12 uit de voeding niet geresorbeerd worden. Door de voorraad van vitamine B12 in de lever, kan een deficiëntie mogelijk pas na 5 jaar of later ontstaan. Na een gastrectomie wordt een vitamine B12 deficiëntie voorkomen door protocolair voorgeschreven vitamine B12 injecties.

Sakuta onderzocht de status van homocysteïne, vitamine B12 en folaat <sup>185</sup>. De hoeveelheid homocysteïne, vitamine B12 en folaat werd gemeten in het plasma van 31 gezonde mannen en in het plasma van 31 mannen die een gastrectomie hadden ondergaan. De plasma vitamine B12-waarden van mannen met een gastrectomie waren lager ( $p=0.010$ ) en de homocysteïne waarden hoger ( $p=0,009$ ) dan die van de controlegroep. Plasmawaarden voor folaat waren vergelijkbaar tussen de twee groepen. 22,6% van de patiënten tegenover 3,2% van de controlegroep hadden een te hoog gehalte aan homocysteïne, wat een risicofactor is voor hart- en vaatziekten.

Van vitamine B1 deficiëntie is het bekend dat het zich kan voordoen na een restrictieve chirurgische ingreep bij morbide obesitas. Iwase onderzocht of vitamine B1 (thiamine) deficiëntie ook voorkomt bij patiënten die een gastrectomie hebben ondergaan voor de behandeling van maagcarcinoom <sup>99</sup>. De serum gehalten vitamine B1 werden voor en na de operatie gemeten bij 25 patiënten. Een groep van 26 patiënten met een radicale operatie voor colorectale kanker diende als controlegroep. Een verlaagd vitamine B1 werd gevonden bij 13% van de patiënten met een subtotale en 16% met een totale maagresectie. Zelfs na het hervatten van de normale dagelijkse activiteiten bleef het postoperatief gehalte aan vitamine B1 in het serum van patiënten met een gastrectomie significant lager dan voor de operatie ( $p<0,05$ ). Er waren geen significante verschillen in de pre- en postoperatieve waarden van de controlegroep. De resultaten suggereren dat zonder ondersteunende voeding het gehalte aan vitamine B1 achter kan blijven, vooral in de eerste 6 maanden na de operatie.

Naast vitaminedeficiënties zouden er mogelijk ook mineraaldeficiënties kunnen optreden door verslechterde opname van voedingsstoffen na een gastrectomie. Kang vergeleek de absorptie van mineralen bij patiënten ( $n=20$ ) voor en na een gastrectomie om te onderzoeken of er mineraaldeficiënties optreden na een gastrectomie <sup>107</sup>. De resultaten suggereren dat er vlak na een gastrectomie geen ernstige mineraaldeficiënties optreden. Het is niet duidelijk of er grotere tekorten kunnen ontstaan na een langere periode na de operatie. Opgemerkt moet worden dat de studie erg klein is.

Een Koreaanse studie van kleine omvang vergeleek de voedingsstatus van 20 patiënten met maagcarcinoom die een totale maagresectie hadden ondergaan met die van 6 gezonde personen en vonden een lagere inname van calorieën <sup>12</sup>. Er werd een malnutritie van voornamelijk vetten gevonden; er was een lager lichaamsgewicht bij de patiënten en een grotere uitscheiding van vetten via feces. De auteurs suggereren dat de vet-malnutritie verband houdt met een relatieve pancreas insufficiëntie. In de RCT van Bragelmann werd het effect van pancreasenzym-suppletie op de absorptie van vet uit de voeding door de darmen onderzocht. 27 patiënten met een totale gastrectomie ontvingen gedurende 14 dagen pancreasenzym-suppletie <sup>30</sup>. Vijfentwintig andere patiënten kregen een placebo. De behandeling met enzymen leidde niet tot betere opname en verwerking van vetten.

### Samenstelling voeding

De voeding van de patiënt moet na de operatie een optimale hoeveelheid energie, eiwit en overige voedingsstoffen bevatten om het metabolisme maximaal te ondersteunen tijdens het herstel na de operatie. Eiwitten in de voeding zijn belangrijk om het verlies van lichaamseiwit zoveel mogelijk te beperken. De maximale eiwitsynthesesnelheid is ongeveer 1,5-1,7 gram eiwit/kg/dag, dit is zowel bij gezonden als bij patiënten die een sepsis doormaakten onderzocht (zie richtlijn [peri-operatieve voeding](#) 2008).

In zes RCT's werd het effect van enterale immunonutritie bij patiënten met een operatie aan het maag-darmstelsel onderzocht. De term immunonutritie wordt gebruikt voor voedingsstoffen die het immuunsysteem kunnen beïnvloeden. Twee RCT's waren van goede kwaliteit <sup>130 91</sup>. Lobo vergeleek een enterale immunonutritie met een standaard voeding bij 108 patiënten en vond geen verschil in het aantal opnamedagen, het aantal complicaties of overleving <sup>130</sup>. Heslin vergeleek enterale voeding (via jejunostomie) verrijkt met RNA, visolie en arginine versus glucose-infuus bij 195 patiënten (waarvan 75 patiënten met maagcarcinoom) en vond geen verschil tussen beide groepen in het aantal complicaties, mortaliteit en duur van ziekenhuisopname <sup>91</sup>. Echter het voedingsdoel werd in de interventiegroep niet gehaald als gevolg van gastro-intestinale klachten bij het geven van enterale voeding. De vier andere RCT's zijn van matige methodologische kwaliteit, drie kleine studies suggereren dat immunonutritie het herstel bevordert maar geen van deze studies beschreven klinisch relevante uitkomstmaten <sup>65 41 194</sup>. De laatste RCT vond een kortere opnameduur in de immunonutritie groep <sup>74</sup>.

### Route van toediening

Na een gastrectomie kan een patiënt op verschillende manieren gevoed worden: enteraal of parenteraal. In de richtlijn perioperatief voedingsbeleid wordt de voorkeur gegeven aan enterale voeding boven



parenterale voeding na een operatie aan het maag-darmstelsel. Een van de belangrijkste voordelen van enterale voeding zijn het behoud van darmintegriteit en minder catheter-gerelateerde complicaties. In vijf RCT's, waarvan 1 van goede methodologische kwaliteit werd het verschil tussen enterale en parenterale voeding onderzocht. Uit deze studies blijkt dat enterale voeding goed wordt getolereerd.

De RCT van goede kwaliteit was van Braga <sup>29</sup>. In deze studie kregen 131 patiënten parenterale voeding en 126 patiënten enterale voeding via een jejunostomiecatheter. De voedingen waren isocalorisch en bevatten een gelijke hoeveelheid eiwit. Het doel om 25 kcal per kilogram lichaamsgewicht per dag te voeden werd gehaald in 97.7% van de parenterale groep patiënten en 79.3% in de enterale groep ( $p < 0.001$ ). Er werden geen verschillen gevonden in de immunologische of ontstekingsvariabelen tussen deze twee groepen. De duur van de voeding, het aantal complicaties, duur van ziekenhuisopname en mortaliteit waren ook gelijk. Parenterale voeding was vier keer zo duur als enterale voeding ( $p < 0.001$ ).

Uit de RCT van Kamei bleek geen verschil in albumine en retinol bindend eiwit tussen de patiënten met parenterale of enterale voeding <sup>106</sup>. De duur van de ziekenhuisopname was korter bij de patiënten met enterale voeding dan bij patiënten met parenterale voeding ( $p = 0.0345$ ) en de behandelkosten lager ( $p < 0.0001$ ). Ook Reynolds vond geen verschil in klinische uitkomstmaten tussen de patiënten die enteraal of parenteraal waren gevoed <sup>175</sup>. In een kleine studie van Sand kregen 13 patiënten via een nasojejunale sonde enterale voeding en 16 patiënten parenterale voeding <sup>186</sup>. Complicaties met ontstekingen ontstonden bij 3 patiënten met enterale voeding en 5 patiënten met parenterale voeding ( $p = ns$ ). Enterale voeding na een totale gastrectomie werd goed getolereerd. De parenterale voeding was vier keer duurder dan de enterale voeding.

Gianotti vergeleek in een RCT standaard enterale voeding ( $n = 87$ ) met totale parenterale voeding ( $n = 86$ ) <sup>74</sup>. Het percentage postoperatieve infecties was 22,9% in de standaard enterale voeding groep, en 27,9% in de parenterale groep. De duur van opname in het ziekenhuis was 19,2 (SD 7,9), en 21,6 (SD 8,9) dagen in respectievelijk de enteraal en parenteraal gevoede groep.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### Conclusies:

#### Vitamine status

Naast een tekort aan vitamine B12 zijn er aanwijzingen dat patiënten na een maagresectie een verhoogd homocysteïne kunnen hebben.

**Niveau 3:** B Sakuta 2005<sup>185</sup>

Er zijn aanwijzingen dat een verlaagd B1 gehalte vaak voorkomt bij patiënten met een maagresectie.

**Niveau 3:** B Iwase 2002<sup>98</sup>

Er zijn aanwijzingen dat er vlak na een maagresectie geen ernstige mineraaldeficiënties optreden. De gevolgen op lange termijn zijn niet bekend.

**Niveau 3:** B Kang 2007<sup>107</sup>

#### Samenstelling

Het is aannemelijk dat het geven van postoperatieve enterale immunonutritie na een maagresectie niet bijdraagt tot een sneller en beter herstel (qua complicaties en opnameduur).

**Niveau 2:** A2 Lobo 2006<sup>130</sup>; Heslin 1997<sup>91</sup>

Er zijn aanwijzingen dat suppletie met pancreasenzymen na een maagresectie geen effect heeft op de uiteindelijke absorptie van vet in de darmen.

**Niveau 3:** B Bragelmann 1999<sup>30</sup>

#### Route van toediening

Het is aannemelijk dat enterale en parenterale voeding leiden tot vergelijkbare klinische uitkomstmaten (zoals opnameduur, complicaties en mortaliteit). Daarbij is enterale voeding aanzienlijk goedkoper.

**Niveau 2:** A2 Braga 2001<sup>29</sup>; B Kamei 2005<sup>106</sup>; Sand 1997<sup>186</sup>; Reynolds 1997<sup>175</sup>; Gianotti 1997<sup>74</sup>

### Overwegingen:

Hoewel de voedingstoestand wel als parameter meegenomen wordt in studies naar bijvoorbeeld kwaliteit van leven na een maagresectie wordt niet vaak beschreven op welke manier de voedingstoestand gemeten is. Een uitzondering is Kiyama <sup>115</sup>. Hij beschrijft de verandering in lichaamssamenstelling



gemeten met een impedantiemeter (indirecte methode om vetvrije massa en vetmassa te kunnen bepalen) bij 108 patiënten die een maagresectie hebben ondergaan. Alleen bij de groep die een totale maagresectie hadden ondergaan (n=45) werd 6 maanden na de operatie een verschil gevonden ten aanzien van de preoperatieve uitgangssituatie. Het gewicht was 6 maanden na de operatie 8,9 (SD 4,9) kilo lager, waarbij naast vetmassa ook de vetvrije massa afnam. Een subtotaal maagresectie leidde in deze studie niet tot een significant lager gewicht, en vooral niet tot een lagere vetvrije massa.

Vooral na een maagresectie kunnen dumpingklachten ontstaan. Dumpingklachten zijn te verdelen in vroege- en late dumping. Vroege dumping (tot 30 minuten postprandiaal) is een osmotische reactie van de dunne darm en geeft acute klachten zoals buikkrampen, misselijkheid, braken en een opgezet gevoel. Door de hyperosmolaire dunne darminhoud wordt osmosevocht aan het vaatstelsel onttrokken hetgeen leidt tot cardiovasculaire verschijnselen zoals bloeddrukdaling, hartkloppingen, transpiratie, duizeligheid en een zwakte gevoel. Tenslotte kan diarree ontstaan als gevolg van toegenomen vocht in het colon welke de resorptiecapaciteit overschrijdt.

Late dumping (1-2 uur postprandiaal) ontstaat als gevolg van reactieve hypoglycemie als gevolg van te snel opgenomen monosacchariden. Dumpingklachten kunnen beperkt worden door aanpassingen in het voedingspatroon. Met frequente kleine maaltijden, vloeibare voedingsmiddelen zoveel mogelijk scheiden van vaste voedingsmiddelen en het vermijden geconcentreerde dranken kunnen ernstige dumpingklachten veelal voorkomen worden <sup>142</sup>. Daarnaast is een volwaardige voeding met voldoende eiwit, energie en micronutriënten nodig om de voedingstoestand te handhaven of te verbeteren. Langer bestaande dumpingklachten kunnen enerzijds leiden tot aversie of angst voor eten en anderzijds tot een versnelde passage waardoor een verminderde resorptie van met name het vet uit de voeding.

Enterale voeding heeft de voorkeur boven parenterale voeding. Er zijn geen studies waarbij de toegangsweg voor enterale voeding onderzocht is. In de studies van Heslin en Bagra werd een jejunostomie gegeven om enterale voeding toe te dienen <sup>91 28</sup>. Er werden geen complicaties gerelateerd aan het plaatsen van de jejunostomiecatheter gevonden. In de literatuur wordt het plaatsen van een naaldjejunostomiecatheter beschreven als een relatief veilige toegangsweg voor enterale voeding <sup>267 179</sup>. Na een totale maagresectie is het risico op ondervoeding en verlies van vetvrije massa reëel. Dumpingklachten kunnen van mild tot ernstig aanwezig zijn. Wanneer adjuvante therapie nodig is kan ook deze tot verergering van de voedingsproblemen leiden. Goede voedingsbegeleiding met toepassing van klinische voeding is nodig om dumpingklachten te voorkomen en voedingstoestand te handhaven.

Naast verminderde intake kan ook een verminderde opname van energie tot gewichtsverlies leiden. Na een gastrectomie kan steatorre ontstaan. Verschillende factoren kunnen hier een rol bij spelen, zoals bacteriële overgroei en een versnelde darmassage. In de studie van Bragelmann werd geen effect gevonden van pancreasenzym-suppletie bij steatorre als gevolg van een maagresectie. In een beschrijvende studie van Ambrecht werd bij 15 patiënten een behandeling met pancreasenzymen gestart nadat bacteriële overgroei uitgesloten was. Er werd geen gunstig effect van pancreasenzym-suppletie op groepsniveau gevonden, echter in de groep patiënten die een hoog verlies van vet via de ontlasting hadden werd wel een verbetering van de vetopname gevonden <sup>8</sup>.

Na een maagresectie ontbreekt de intrinsic factor, een glycoproteïne die nodig is om cobalamine (vitamine B12) te binden waardoor het door de dunne darm opgenomen kan worden. Een tekort aan vitamine B12 leidt uiteindelijk tot een macrocytaire anemie en neurologische verschijnselen zoals tintelingen in de vingers, spierzwakte, coördinatiestoornissen en geheugenverlies. Deze klachten kunnen al optreden bij een nog niet verlaagde concentratie vitamine B12 in het bloed. Pre-klinische deficiëntieverschijnselen zijn nog niet goed beschreven. Vitamine B12 wordt opgeslagen in de lever. De voorraad varieert van 5 tot 12 jaar. Wanneer er sprake is van een pre-operatief reeds bestaande ondervoeding zal de voorraad lager zijn. De voorraad vitamine B12 in de lever is niet te meten. Post-operatief kan suppletie intra-musculair of diep subcutaan gegeven worden. Onderhoudsdosering volgens farmacotherapeutisch kompas is: Hydroxycobalamine 1000 microgram eens per 2 maanden of 300 microgram eens per maand. In de literatuur is geen argumentatie voor deze hoeveelheden beschreven ([Farmacotherapeutisch kompas 2008](#)).

# Recidief en metastasen

## Aanbevelingen:

Een regime met Epirubicine, een Platinumperivaat (Cisplatinum of Oxaliplatin) en een Fluoropyrimidine (5FU of capecitabine) kan als eerstelijns palliatieve behandeling bij patiënten in een goede conditie met een gemetastaseerd maagcarcinoom worden gezien. Als alternatief kunnen combinatieschema's met irinotecan of docetaxel overwogen worden.

Bij contra-indicaties voor combinatie chemotherapie kan monotherapie met capecitabine overwogen worden.

## Literatuurbespreking:

In Westerse landen wordt ongeveer 50% van de patiënten met een maagcarcinoom pas in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd. Wanneer bijvoorbeeld metastasen aanwezig zijn is een curatief beleid niet meer mogelijk, en wordt een palliatief beleid gevolgd. Van de patiënten die geopereerd worden met een aanvankelijk curatief doel, ontwikkelt 40 tot 60% een recidief. Ook bij een recidief is voor de meeste patiënten een palliatief beleid aangewezen. Patiënten met niet resectabele tumoren, recidief of metastasen hebben een slechte prognose met een mediane overleving van 3 tot 5 maanden wanneer geen chemotherapie wordt gegeven. Bij een initieel lokaal niet resectabel maagcarcinoom is er geen bewijs voor een curatieve neoadjuvante chemotherapeutische behandeling. In dit hoofdstuk wordt alleen de palliatieve systemische behandeling besproken. Palliatieve chemotherapie kan bijdragen om de overleving te verlengen en om ziekte-gerelateerde symptomen te verminderen.

### Chemotherapie versus 'supportive care'

'Best supportive care' omvat volgens de WHO alle zorg van patiënten bij wie de ziekte niet meer reageert op een curatief beleid. Dit kan uiteenlopen van chirurgie tot enkel adviezen op het gebied van voeding of psychologische ondersteuning. Verschillende systematische reviews en meta-analyses hebben de effectiviteit van 'best supportive care' vergeleken met die van chemotherapie specifiek bij patiënten met maagcarcinoom [35](#) [223](#) [100](#) [227](#) en allen hebben veelal dezelfde studies geïnccludeerd. In totaal zijn er 6 RCT's ingesloten. De meeste studies zijn klein en zijn van matige methodologische kwaliteit. De conclusies van de systematische reviews en meta-analyses zijn echter consistent en laten zien dat palliatieve chemotherapie in vergelijking met 'best supportive care' de overleving kan verlengen en de kwaliteit van leven van patiënten met maagcarcinoom kan verbeteren. In de meta-analyse van Casaretto was het aantal overlevenden na 1 jaar binnen de groep patiënten met chemotherapie 18% (36/196) en binnen de groep met best supportive care 8% (15/172) (RR 2,14 95% b.h.i. 1,00 - 4,57) (Casaretto 2006). Het aantal patiënten met verbeterde kwaliteit van leven na chemotherapie was 34% (43/126) en met best supportive care 16% (21/128) (RR 2,07 95% b.h.i. 1,31 - 3,28). De toegenomen mediane overleving na chemotherapie lijkt in de range te zijn van 3 tot 9 maanden en de kwaliteit van leven zou bij ongeveer de helft van de patiënten verbeteren [100](#).

### Verschillende regimes chemotherapie

De effectiviteit en veiligheid van chemotherapie bij vergevorderde maagcarcinoom was het onderwerp van verschillende systematische reviews [223](#) [228](#) [100](#). Wagner is de enige die de resultaten van de studies kwantitatief heeft gecombineerd in een meta-analyse [223](#). Op basis van 24 RCT's werd het effect van een enkelvoudige versus een combinatie chemotherapie behandeling vergeleken en vervolgens zijn de studies gegroepeerd op basis van de gebruikte medicijnen; fluorouracil (FU), een anthracycline of cisplatinum. Het merendeel van de studies is van matige methodologische kwaliteit. Op basis van een eerdere versie van deze review is duidelijk dat de meta-analyse tenminste 4 RCT's van goede methodologische kwaliteit bevat [223](#).

### Combinatie versus enkelvoudige chemotherapie

Elf RCT's met in totaal 1472 patiënten werden in de meta-analyse ingesloten. Patiënten die behandeld zijn met een combinatie chemotherapie hebben een hogere kans op overleving (HR 0,83; 95% b.h.i. 0,74 - 0,93). Dit komt overeen met een gemiddeld verschil in overleving van ongeveer 1 maand. Bijwerkingen van de behandeling kwamen vaker voor bij patiënten met de combinatie therapie maar het verschil was in de meeste studies niet significant. Zeven studies rapporteerden de behandelingsgerelateerde mortaliteit, zes hiervan gebruikten het medicijn FU als enkelvoudige chemotherapie. Er was geen verschil in behandelingsgerelateerde mortaliteit tussen beide groepen (combinatie therapie 1,7% en enkelvoudige therapie 0,8%, OR 2,33 p=0,29) [223](#).

5-FU/Cisplatinum combinaties met of zonder anthracycline

De resultaten van de meta-analyse zijn gebaseerd op drie RCT's met in totaal 501 patiënten. Patiënten uit de groep met drie medicijnen hebben een hogere kans op overleving (HR 0,77; 95% b.h.i. 0,62 - 0,91). Deze resultaten komen overeen met een gemiddeld verschil in overleving van ongeveer twee maanden. Resultaten over bijwerkingen werden niet gepresenteerd <sup>223</sup>.

5-FU/Anthracycline combinaties met of zonder cisplatinum

Zeven RCT's met in totaal 1147 patiënten werden in de meta-analyse ingesloten. De resultaten van de groep patiënten met drie medicijnen lieten een positief effect zien op de kans op overleving (HR 0,83; 95% b.h.i. 0,76 - 0,91). Deze resultaten komen overeen met een gemiddeld verschil in overleving tussen beide groepen van ongeveer 1 maand.

Twee veel voorkomende combinaties van een behandeling met drie of meer medicijnen waren PELF (cisplatinum, epirubicin, leucovorin en FU als 'bolus', 184 patiënten) en ECF (epirubicin, cisplatinum en 'protracted venous-infusion' FU, 327 patiënten). De behandelingsgerelateerde mortaliteit was 3,3% voor PELF en 0,6% voor ECF (OR 5,36 95% b.h.i. 1,1- 27,4), wat mogelijk wijst op een hogere toxiciteit van PELF.

Twee studies evalueerden de kwaliteit van leven na ECF vergeleken met FU, doxorubicin en methotrexate en met FU, mitomycin en cisplatinum en lieten een betere kwaliteit van leven zien bij de patiënten behandeld met ECF <sup>223</sup>.

Combinaties met en zonder irinotecan

De resultaten van de meta-analyse zijn gebaseerd op drie RCT's met in totaal 536 patiënten. In alle studies werd irinotecan in combinatie gegeven met fluorouracil/leucovorin al dan niet gecombineerd met cisplatinum. De resultaten van patiënten die een behandeling met irinotecan ontvingen lieten een hogere kans op overleving zien (HR 0,88; 95% b.h.i. 0,73 - 1,06). Dit komt overeen met een gemiddeld verschil in overleving van 1 maand ten gunste van de irinotecan combinaties. De behandelingsgerelateerde mortaliteit was 0,7% in de combinaties met en 2,6% in de combinaties zonder irinotecan (OR 0,28 p=0,17) <sup>223</sup>.

Recente RCT's

Vijf recente RCT's onderzochten het effect van docetaxel. De V325 studie is een grote multinationale RCT en was de enige van goede methodologische kwaliteit <sup>219 5 6</sup>. 221 patiënten werden behandeld met docetaxel toegevoegd aan cisplatinum en FU en 224 patiënten kregen alleen cisplatinum en FU. De behandeling met docetaxel verbeterde de algemene overleving (mediaan 9,2 vs 8,6 maanden, HR 1,29 95% b.h.i. 1,0 - 1,6) en verlengde de periode tot verslechtering gemeten met de Karnofsky Performance Score (mediaan 6,1 versus 4,8 maanden, HR 1,35 95% b.h.i. 1,08 - 1,76). Er waren meer graad 3 en 4 bijwerkingen in de docetaxel groep (69% vs 59%, p-waarde ontbreekt). Geen verschil werd gevonden in uitkomstmaten zoals periode tot gewichtsverlies, pijnvrije overleving en periode tot eerste pijngerelateerde opioïd inname.

Een Zwitserse groep vergeleek twee behandelingen gebaseerd op docetaxel samen met cisplatinum (TC) of samen met cisplatinum en 5-FU (TCF) en vergeleek deze met ECF (epirubicin-cisplatinum-fluorouracil) bij patiënten met een niet resectabel of gemetastaseerd maagcarcinoom <sup>177</sup>. De algemene respons was hoger in de TCF groep (36,6%; 95% b.h.i. 23 - 53%), dan de ECF groep (25,0%; 95% b.h.i. 13 - 41%) en de TC groep (18,5%; 95% b.h.i. 9% - 34%), maar de verschillen waren niet significant. De mediane overleving was respectievelijk 8,3, 11,0, en 10,4 maanden voor ECF, TC, en TCF (verschil niet significant). Bijwerkingen waren acceptabel en graad 3 of 4 neutropenia kwam vaker voor bij het gebruik van docetaxel (TC 49%; TCF 57%; ECF 34%, p-waarde ontbreekt).

Sadighi vergeleek epirubicin (n=42) met docetaxel (n=44), beide toegevoegd aan cisplatinum en FU <sup>180</sup>. Er werden geen belangrijke verschillen gevonden. Het feit of chemotherapie effectief was (gemeten aan de hand van klinische respons - de gebruikte criteria hiervoor zijn niet beschreven), bleek een belangrijker voorspeller voor kwaliteit van leven dan de toevoeging van docetaxel aan de chemotherapie.

Thuss-Patience vergeleek in een gerandomiseerde fase II studie het effect van docetaxel en fluorouracil (DF) met het ECF behandelregime in een studie met 90 patiënten <sup>213</sup>, waarbij een vergelijkbare mediane overleving van respectievelijk 9,5 and 9,7 maanden werd gevonden.

Park tenslotte, vergeleek de effecten van paclitaxel en fluorouracil (PF) (n=38) met die van docetaxel en fluorouracil (DF) (n=38) <sup>169</sup>. Er werd geen verschil gevonden in effectiviteit (algehele respons: PF 42% vs DF 33%, p=0,53 en overleving: PF 9,9 maanden vs DF 9,3, p=0,42). Patiënten die DF ontvingen hadden minder vaak ernstige bijwerkingen (68% vs 85%, p=0,09).

Twee RCT's onderzochten een behandelregime bestaande uit irinotecan, leucovorin en fluorouracil (ILF)

[153](#) [169](#). De studie van Moehler was van goede methodologische kwaliteit. Moehler vergeleek ILF met het ELF regime (fluorouracil, leucovorin en etoposide) [153](#). Er werd geen verschil gevonden in de overleving (10,8 vs 8,3 maanden,  $p=0,28$ ) maar de klinische respons over de gehele behandelperiode was beter in de ILF groep (RR 0,56, 95% b.h.i. 0,33-0,97). De belangrijkste bijwerkingen waren diarree (ILF 18% vs ELF 0%) en neutropenie (ELF 57% vs ILF 9%).

Park vergeleek ILF met een behandelregime bestaande uit ILF en cisplatinum en vond geen verschil in overleving en voorkomen van ernstige bijwerkingen (graad 3 en 4) tussen beide groepen [169](#).

### Mitomycin

Twee RCT's onderzochten het effect van mitomycin (MMC) toegevoegd aan de standaard chemotherapie [120](#) [209](#). De grootste studie voegde MMC toe aan 'protracted venous infusion' 5-FU en vond dat de chemotherapie veilig en effectief is en dat het toevoegen van MMC weinig meerwaarde biedt [209](#). De resultaten van een kleinere Japanse studie suggereren dat MMC toegevoegd aan cisplatinum en 5-DFUR lokale respons en overleving verbetert alhoewel de verschillen niet significant waren [120](#).

Twee studies evalueerden effect van immunotherapie [70](#) [122](#). Beide studies suggereren positieve effecten maar de studies zijn van matige methodologische kwaliteit en uitgevoerd in Aziatische landen. Het is daarom niet bekend of de resultaten ook van toepassing zijn voor de Nederlandse situatie.

Op basis van bovenstaande gegevens wordt het ECF behandelregime gezien als standaard. Echter, continue infusie van fluorouracil kan leiden tot complicaties zoals infectie en trombose. Cisplatinum is toxisch voor de nieren en vereist een langdurige intraveneuze hydratatie. Om deze reden onderzocht Cunningham of capecitabine dat oraal kan worden ingenomen een alternatief kan zijn voor fluorouracil en of oxaliplatin dat over een 2-urige periode kan worden gegeven als alternatief kan dienen voor cisplatinum [48](#). De studie was van goede methodologische kwaliteit. In een two by two factorial design werden 1002 patiënten gerandomiseerd naar epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil (ECF) of capecitabine ECX), of naar epirubicine en oxaliplatin met fluorouracil (EOF) of capecitabine (EOX).

De mediane overleving was 9,9, 9,9, 9,3 en 11,2 maanden voor de ECF, ECX, EOF en EOX groep, respectievelijk. De overleving in de capecitabine groepen was niet verschillend van die in de fluorouracil groepen (HR -gebaseerd op intention-to-treat analyse- voor mortaliteit 0,88 95% b.h.i. 0,77 - 1,00). De overleving in de oxaliplatin groepen verschilde ook niet van die van de cisplatinum groepen (HR 0,91 95% b.h.i. 0,79 - 1,04). De algehele overleving was langer in de EOX groep dan in de ECF groep (EOX HR voor mortaliteit 0,80 95% b.h.i. 0,66 - 0,97).

De toxische effecten van capecitabine en fluorouracil waren vergelijkbaar. Oxaliplatin in vergelijking met cisplatinum leidde tot minder frequent voorkomen van neutropenie, haaruitval, renale toxiciteit, en thromboembolie maar tot iets vaker voorkomen van diarree en neuropathie.

Al-Batran vergeleek de effectiviteit van oxaliplatin samen met fluorouracil, leucovorin met die van de standaard behandeling bestaande uit fluorouracil, leucovorin en cisplatinum in een RCT van matige kwaliteit [7](#). 220 patiënten werden gerandomiseerd. Er was geen verschil in algehele overleving (10,7 vs 8,8 maanden) maar de behandeling met oxaliplatin had minder bijwerkingen dan de standaard behandeling met cisplatinum.

### De oudere patiëntenpopulatie

Trumper heeft onderzocht of het potentiële positieve effect van palliatieve chemotherapie bij het vergevorderde maag- of oesofaguscarcinoom ook van toepassing is op een oudere patiëntenpopulatie [214](#). Hiertoe werden de resultaten van drie RCT's, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, die het effect van chemotherapie hebben onderzocht, gepoold. Vervolgens zijn de effecten en bijwerkingen van chemotherapie vergeleken tussen patiënten jonger en patiënten ouder dan 70 jaren. Tussen beide groepen was geen verschil in de incidentie van bijwerkingen (graad 3 en 4). Ook waren geen verschillen in de objectieve en symptomatische respons, 'failure-free' en algemene overleving. De auteur concludeert dat palliatieve chemotherapie bij patiënten van 70 jaar en ouder vergelijkbare effecten kan opleveren.

Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

### **Conclusies:**

Het is aannemelijk dat palliatieve chemotherapie in vergelijking tot 'best supportive care' de overleving en de kwaliteit van leven verbetert.

**Niveau 2:** B Casaretto 2006<sup>35</sup>; Wagner 2006<sup>222</sup>; Janunger 2002<sup>100</sup>; Wohrer 2004<sup>228</sup>

Het is aangetoond dat combinatie chemotherapie vergeleken met monotherapie een toename in mediane overleving van ongeveer 1 maand geeft, maar dat dit voordeel mogelijk samengaat met meer bijwerkingen.

[Niveau 1](#): A1 Wagner 2006<sup>223</sup>

Het is aannemelijk dat behandelingen met FU, cisplatinum en anthracyclines effectiever zijn dan behandelingen met FU en cisplatinum (zonder anthracyclines) of met behandelingen met FU en anthracyclines (zonder cisplatinum).

[Niveau 2](#): A2 Wagner 2006<sup>223</sup>

Het is aannemelijk dat behandelingen met irinotecan vergeleken met niet-irinotecan bevattende combinaties effectiever zijn en het risico op behandelingsgerelateerd overlijden verlagen. Er is geen vergelijking met het ECF schema gemaakt.

[Niveau 2](#): A2 Wagner 2006<sup>222</sup>

Het is aannemelijk dat combinatiebehandelingen met docetaxel een positief effect op overleving en lokale respons hebben, maar dat dit samengaat met meer bijwerkingen.

[Niveau 2](#): A2 Van Cutsem 2006<sup>219</sup>; B Roth 2007<sup>177</sup>; Sadighi 2006<sup>180</sup>

Een eenduidige conclusie over docetaxel is niet mogelijk omdat verschillende therapieën niet met elkaar zijn vergeleken. De meerwaarde ten opzichte van ECF is niet aangetoond.

[Niveau 2](#): B Thuss-Patience 2005<sup>213</sup>; Sadighi 2006<sup>180</sup>

Het is aannemelijk dat capecitabine even effectief is en vergelijkbare bijwerkingen heeft als fluorouracil en dat oxaliplatin even effectief is als cisplatinum.

[Niveau 2](#): A2 Cunningham 2008<sup>48</sup>

Het is aannemelijk dat een behandelregime met irinotecan in plaats van etoposide, toegevoegd aan fluorouracil en leucovorin de respons verbetert.

[Niveau 2](#): A2 Moehler 2005<sup>153</sup>

### **Overwegingen:**

De meta analyse van Wagner laat zien dat een combinatie chemotherapeutische behandeling versus monotherapie een mediane overlevings winst geeft van ongeveer 1 maand, echter dit gaat ook gepaard met meer toxiciteit. Ondanks de vele studies is er geen uitspraak mogelijk wat het beste palliatieve chemotherapeutische regime is. ECF, DCF en irinotecan in combinatie met fluorouracil en/of cisplatin geven vergelijkbare resultaten, waarbij er in Nederland meer en langer ervaring is met het ECF regime. Er is geen optimale studie gedaan waarin het ECF regime rechtstreeks werd vergeleken met het DCF regime. Het DCF regime biedt geen voordelen boven de gangbare behandeling met Epirubicine-Platinum-5FU bij patiënten met een goede conditie

De REAL studie toont een vergelijkbare overleving aan wanneer cisplatinum wordt vervangen door oxaliplatin en continue 5FU/LV door capecitabine (het EOX regime).

# TNM classificatie

## Literatuurbespreking:

### pT - primaire tumor

pTx: de primaire tumor kan niet beoordeeld worden (i.e. geen resectie van de primaire tumor)

pT0: geen primaire tumor aanwezig

pTis: intraepitheliale tumor, geen invasie van de lamina propria

pT1: de tumor groeit in de lamina propria of de submucosa

pT2: de tumor groeit in de muscularis propria of de subserosa

pT3: de tumor groeit door de serosa (viscerale peritoneum) zonder doorgroei in omgevende structuren

pT4: de tumor groeit in omgevende structuren

### N- regionale lymfklieren

pNx: regionale lymfklieren kunnen niet beoordeeld worden (i.e. geen lymfklierresectie)

pN0: geen regionale lymfkliermetastasen (onafhankelijk van het aantal onderzochte lymfklieren)

pN1: metastasen in 1 tot 6 lymfklieren

pN2: metastasen in 7 tot 15 lymfklieren

pN3: metastasen in meer dan 15 regionale lymfklieren

### M - Metastasen op afstand

Mx: metastasen op afstand kunnen niet beoordeeld worden

M0: geen metastasen op afstand

M1: metastasen op afstand

## Stadiëring

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IV	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	Elke T	Elke N	M1



## Referenties

### 1 - Abe N

Abe N, Watanabe T, Suzuki K, Machida H, Toda H, Nakaya Y, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer. [Am J Surg 2002; 183\(2\):168-72.](#)

### 2 - Adachi Y

Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. [Cancer 2000 Oct 1;89\(7\):1418-24](#)

### 3 - Ahmed N

Ahmed N, Ahmedzai S, Vora V, Hillam S, Paz S. Supportive care for patients with gastrointestinal cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2004;\(3\):CD003445.](#)

### 4 - Ajani JA

Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. [J Clin Oncol 2004; 22\(14\):2774-80.](#)

### 5 - Ajani JA

Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Marabotti C, Van CE. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma. the V-325 Study Group. [J Clin Oncol 2007; 25\(22\):3205-9.](#)

### 6 - Ajani JA

Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Awad L, Van CE. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. the V-325 Study Group. [J Clin Oncol 2007; 25\(22\):3210-6.](#)

### 7 - Al-Batran SE

Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoehlmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jager E. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin. a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. [J Clin Oncol 2008; 26\(9\):1435-42.](#)

### 8 - Armbrecht U

Armbrecht U, Lundell L, Stockbrugger RW. The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. [Alliment Pharmacol Ther 1988 Dec.2\(6\):493-500.](#)

### 9 - An JY

An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion. analysis of a single institutional experience. [Ann Surg 2007; 246\(5\):749-53.](#)

### 10 - Baba H

Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K. Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion. Univariate and multivariate analyses. [Arch Surg 1989 Sep;124\(9\):1061-4.](#)

### 11 - Bachmann MO

Bachmann MO, Alderson D, Edwards D, Wotton S, Bedford C, Peters TJ, Harvey IM. Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. [Br J Surg 2002; 89\(7\):914-22.](#)

### 12 - Bae JM

Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. [World J Surg 1998; 22\(3\):254-60.](#)

13 - Bajetta E

Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, Aitini E, Fava S, Schieppati G, Pinotti G, Visini M, Ianniello G, Di BM. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer. 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. [Ann Oncol 2002; 13\(2\):299-307.](#)

14 - Bassily R

Bassily R, Smallwood RA, Crotty B. Risk of gastric cancer is not increased after partial gastrectomy. [J Gastroenterol Hepatol. 2000 Jul;15\(7\):762-5.](#)

15 - Becker K

Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. [Cancer 2003 Oct 1;98\(7\):1521-30](#)

16 - Bennett JJ

Bennett JJ, Gonen M, D'Angelica M, Jaques DP, Brennan MF, Coit DG. Is detection of asymptomatic recurrence after curative resection associated with improved survival in patients with gastric cancer? [J Am Coll Surg 2005; 201\(4\):503-10.](#)

17 - Bentrem D

Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. [Ann Surg Oncol 2007; 14\(6\):1853-9.](#)

18 - Birkmeyer JD

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. [N Engl J Med 2002; 346\(15\):1128-37.](#)

19 - Blackshaw GR

Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. [Gastric Cancer 2003; 6\(4\):225-9.](#)

20 - Blackshaw GR

Blackshaw GR, Stephens MR, Lewis WG, Boyce J, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV. Progressive CT system technology and experience improve the perceived preoperative stage of gastric cancer. [Gastric Cancer 2005; 8\(1\):29-34.](#)

21 - Bohner H

Bohner H, Zimmer T, Hopfenmuller W, Berger G, Buhr HJ. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer--is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? [Hepatogastroenterology 2000; 47\(35\):1489-94.](#)

22 - Bonenkamp JJ

Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. [N Engl J Med. 1999 Mar 25;340\(12\):908-14.](#)

23 - Bonenkamp JJ

Bonenkamp JJ, Sasako M, Hermans J, Van de Velde CJ. Tumor load and surgical palliation in gastric cancer. [Hepatogastroenterology 2001; 48\(41\):1219-21.](#)

24 - Bouche O

Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G, Baulieux J, Nordlinger B, Martin C, Seitz JF, Tigaud JM, Echinard E, Stremmsdoerfer N, Milan C, Rougier P. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer. 7-year results of the FFCO randomized phase III trial (8801). [Ann Oncol 2005; 16\(9\):1488-97.](#)

25 - Bozzetti F

Bozzetti F, Ravera E, Cozzaglio L, Dossena G, Agradi E, Bonfanti G, Koukouras D, Gennari L. Comparison of nutritional status after total or subtotal gastrectomy. [Nutrition 1990; 6\(5\):371-5.](#)

26 - Bozzetti F

Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, Gennari L. Total versus subtotal gastrectomy. surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. [Ann Surg 1997; 226\(5\):613-20.](#)

27 - Bozzetti F

Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. [Ann Surg 1999; 230\(2\):170-8.](#)

28 - Bozzetti F

Bozzetti F. Principles of surgical radicality in the treatment of gastric cancer. [Surg Oncol Clin N Am. 2001 Oct;10\(4\):833-54. ix.](#)

29 - Braga M

Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Di C, V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. [Crit Care Med 2001; 29\(2\):242-8.](#)

30 - Bragelmann R

Bragelmann R, Armbrrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W, Stockbrugger RW. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. [Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11\(3\):231-7.](#)

31 - Burgers JS

Burgers JS, Wittenberg J, Kallewaard M, van Croonenborg JJ, van Barneveld TA, van Everdingen JJ. [Relationship between volume and quality of care for surgical interventions; results of a literature review]. [Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151\(38\):2105-10.](#)

32 - Callahan MA

Callahan MA, Christos PJ, Gold HT, Mushlin AI, Daly JM. Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. [Ann Surg 2003; 238\(4\):629-36.](#)

33 - Carneiro F

Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Current Diag Pathol* 1997;4(1):51-9.

34 - Carneiro F

Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, et al . Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. [J Pathol 2004; 203\(2\):681-7.](#)

35 - Casaretto L

Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer. a meta-analysis. [Braz J Med Biol Res 2006; 39\(4\):431-40.](#)

36 - Cascinu S

Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, Beretta GD, Catalano V, Bertetto O, Barni S, Frontini L, Aitini E, Rota S, Torri V, Floriani I, Pozzo C, Rimassa L, Mosconi S, Giordani P, Ardizzoia A, Foa P, Rabbi C, Chiara S, Gasparini G, Nardi M, Mansutti M, Arnoldi E, Piazza E, Cortesi E, Pucci F, Silva RR, Sobrero A, Ravaioi A. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. [J Natl Cancer Inst 2007; 99\(8\):601-7.](#)

37 - Celen O

Celen O, Yildirim E, Berberoglu U. Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma. [J Surg Oncol 2007 Aug 1;96\(2\):95-101.](#)

38 - Chang HM

Chang HM, Jung KH, Kim TY, Kim WS, Yang HK, Lee KU, Choe KJ, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. A phase

III randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in curatively resected gastric cancer. [Ann Oncol 2002; 13\(11\):1779-85.](#)

39 - Chao A

Chao A, Thun MJ, Henley SJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II. [Int J Cancer. 2002 Oct 1;101\(4\):380-9.](#)

40 - Chau I

Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. [J Clin Oncol 2004; 22\(12\):2395-2403.](#)

41 - Chen DW

Chen DW, Wei FZ, Zhang YC, Ou JM, Xu J. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. [Asian J Surg 2005; 28\(2\):121-4.](#)

42 - Chipponi J

Chipponi J, Huguier M, Pezet D, Basso N, Hay JM, Quandalle P, Jaeck D, Fagniez PL, Gainant A. Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. [Am J Surg 2004; 187\(3\):440-5.](#)

43 - Choi SR

Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, Qureshi W. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. [Dig Dis Sci 2006; 51\(11\):2081-6.](#)

44 - Coburn NG

Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. [Cancer 2006 Nov 1;107\(9\):2143-51](#)

45 - Csendes A

Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. [Surgery 2002; 131\(4\):401-7.](#)

46 - Cunningham D

Cunningham D, Jost LM, Purkalne G, Oliveira J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. [Ann Oncol 2005; 16 Suppl 1:i22-i23.](#)

47 - Cunningham D

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC TP. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. [N Engl J Med 2006; 355\(1\):11-20.](#)

48 - Cunningham D

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. [N Engl J Med 2008; 358\(1\):36-46.](#)

49 - Damhuis RA

Damhuis RA, Meurs CJ, Dijkhuis CM, Stassen LP, Wiggers T. Hospital volume and post-operative mortality after resection for gastric cancer. [Eur J Surg Oncol 2002; 28\(4\):401-5.](#)

50 - Dassen AE

Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JFM, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. [Eur J Surg Oncol 2009; 35: 449-55.](#)

51 - De Graaf GW

De Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in

oesophagogastric cancers. [Eur J Surg Oncol 2007; 33\(8\):988-92.](#)

**52 - De Manzoni G**

De Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Di LA, Marrelli D, Morgagni P, Pasini F, Saragoni L, Tomezzoli A. Subtotal versus total gastrectomy for T3 adenocarcinoma of the antrum. [Gastric Cancer 2003; 6\(4\):237-42.](#)

**53 - De Potter T**

De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, Maes A, Mortelmans L. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29\(4\):525-9.](#)

**54 - De Vita F**

De Vita F, Giuliani F, Galizia G, Belli C, Aurilio G, Santabarbara G, Ciardiello F, Catalano G, Orditura M. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of gastric cancer. [Ann Oncol 2007; 18 Suppl 6:vi120-vi123.](#)

**55 - Di Bartolomeo M**

Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Ferrario E, Katia D, Gevorgyan A, Zilembo N, Bordonaro R, Bochicchio AM, Massidda B, Ardizzoni A, Marini G, Aitini E, Schieppati G, Comella G, Pinotti G, Palazzo S, Cicero G, Bajetta E, Villa E, Fagnani D, Reguzzoni G, Agostana B, Oliani C, Kildani B, Duro M, Botta M, Mozzana R, Mantovani G. Feasibility of sequential therapy with FOLFIRI followed by docetaxel/cisplatin in patients with radically resected gastric adenocarcinoma. A randomized phase III trial. [Oncology 2006; 71\(5-6\):341-6.](#)

**56 - Doglietto GB**

Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, Alfieri S, Carriero C, Malerba M, Crucitti F. Palliative surgery for far-advanced gastric cancer. a retrospective study on 305 consecutive patients. [Am Surg 1999; 65\(4\):352-5.](#)

**57 - Doglietto GB**

Doglietto GB, Papa V, Tortorelli AP, Bossola M, Covino M, Pacelli F. Nasojejunal tube placement after total gastrectomy. a multicenter prospective randomized trial. [Arch Surg 2004; 139\(12\):1309-13.](#)

**58 - Dormann A**

Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk LA. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies. systematic review of their clinical effectiveness. [Endoscopy 2004; 36\(6\):543-50.](#)

**59 - Duffour J**

Duffour J, Bouche O, Rougier P, Milan C, Bedenne L, Seitz JF, Buecher B, Legoux JL, Ducreux M, Vetter D, Raoul JL, Francois E, Ychou M. Safety of cisplatin combined with continuous 5-FU versus bolus 5-FU and leucovorin, in metastatic gastrointestinal cancer (FFCD 9404 randomised trial). [Anticancer Res 2006; 26\(5B\):3877-83.](#)

**60 - Earle CC**

Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients. revisiting a meta-analysis of randomised trials. [Eur J Cancer 1999; 35\(7\):1059-64.](#)

**61 - Earle CC**

Earle CC, Maroun J, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. [Can J Surg 2002; 45\(6\):438-46.](#)

**62 - Earle CC**

Earle CC, Maroun J, Zuraw L and members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer. Practice Guideline Report #2-14, 2003 <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-14s.pdf>.

**63 - Edwards P**

Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. [Br J Cancer 2004; 90\(10\):1888-92.](#)

**64 - Engel LS**

Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. [J Natl Cancer Inst. 2003 Sept 17;95\(18\):1404-13.](#)

65 - [Farreras N](#)

Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzalez JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. [Clin Nutr 2005; 24\(1\):55-65.](#)

66 - [Finlayson EV](#)

Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery. A national study. [Arch Surg 2003; 138\(7\):721-5.](#)

67 - [Fitzgerald RC](#)

Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. Gut. 2004 [Jun;53\(6\):775-8.](#)

68 - [Fiorica F](#)

Fiorica F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, Liboni A, Ursino S, Camma C. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma. A meta-analysis of literature data. [Cancer Treat Rev 2007; 33\(8\):729-40.](#)

69 - [Folli S](#)

Folli S, Morgagni P, Roviello F, De MG, Marrelli D, Saragoni L, Di LA, Gaudio M, Nanni O, Carli A, Cordiano C, Dell'Amore D, Vio A. Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). [Jpn J Clin Oncol 2001; 31\(10\):495-9.](#)

70 - [Fu QG](#)

Fu QG, Meng FD, Shen XD, Guo RX. Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection. [World J Gastroenterol 2002; 8\(6\):1019-22.](#)

71 - [Fuccio L](#)

Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. [Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jan 15;25\(2\):133-41.](#)

72 - [Fujimura T](#)

Fujimura T, Kinami S, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Nishimura G, Kayahara M, Shimizu K, Ohta T, Miwa K. Diagnostic laparoscopy, serum CA125, and peritoneal metastasis in gastric cancer. [Endoscopy 2002; 34\(7\):569-74.](#)

73 - [Fukase K](#)

Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. [Lancet 2008 Aug 2;372\(9636\):392-7.](#)

74 - [Gianotti L](#)

Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, Di C, V. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. [Arch Surg 1997; 132\(11\):1222-9.](#)

75 - [Giuliani A](#)

Giuliani A, Caporale A, Corona M, Di BM, Demoro M, Ricciardulli T et al. Lymphadenectomy in gastric cancer: influence on prognosis of lymph node count. [J Exp Clin Cancer Res 2004 June;23\(2\):215-24.](#)

76 - [Gotoda T](#)

Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer. estimation with a large number of cases at two large centers. [Gastric Cancer 2000; 3\(4\):219-25.](#)



**77 - Gotoda T**

Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer. estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3(4):219-25.

**78 - Gotoda T**

Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006a; 41(10):929-42.

**79 - Gotoda T**

Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. The Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006b; 22(5):561-9.

**80 - Gotoda T**

Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10(1):1-11.

**81 - Gouzi JL**

Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, Paquet JC, Hay JM. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209(2):162-6.

**82 - Hallissey MT**

Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer. five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343(8909):1309-12.

**83 - Halm EA**

Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002; 137(6):511-20.

**84 - Hanazaki K**

Hanazaki K, Sodeyama H, Mochizuki Y, Machida T, Yokoyama S, Sode Y, Wakabayashi M, Kawamura N, Miyazaki T, Amano J. Efficacy of extended lymphadenectomy in the noncurative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(28):2677-82.

**85 - Hanazaki K**

Hanazaki K, Sodeyama H, Mochizuki Y, Igarashi J, Yokoyama S, Sode Y, Wakabayashi M, Kawamura N, Miyazaki T. Palliative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(37):285-9.

**86 - Hannan EL**

Hannan EL, Radzyner M, Rubin D, Dougherty J, Brennan MF. The influence of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer. *Surgery* 2002; 131(1):6-15.

**87 - Hartgrink HH**

Hartgrink HH, Putter H, Klein KE, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89(11):1438-43.

**88 - Hartgrink HH**

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der BJ, van Krieken JH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer. long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(6):643-9.

**89 - Hartgrink HH**

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein KE, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfheldt MF, Tilanus H, Sasako M. Extended lymph node dissection for gastric cancer. who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2069-77.

**90 - Hermans J**

Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer. meta-analysis of randomized trials. [J Clin Oncol 1993; 11\(8\):1441-7.](#)

**91 - Heslin MJ**

Heslin MJ, Latkany L, Leung D, Brooks AD, Hochwald SN, Pisters PW, Shike M, Brennan MF. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. [Ann Surg 1997; 226\(4\):567-77.](#)

**92 - Hizawa K**

Hizawa K, Iwai K, Esaki M, Matsumoto T, Suekane H, Iida M. Is endoscopic ultrasonography indispensable in assessing the appropriateness of endoscopic resection for gastric cancer? [Endoscopy 2002;34\(12\):973-8.](#)

**93 - Hosono S**

Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction. a meta-analysis. [J Gastroenterol 2007; 42\(4\):283-90.](#)

**94 - Hu J-K**

Hu J-K, Chen Z-X, Zhou Z-G, Zhang B, Tian J, Chen J-P et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. [World J Gastroenterology 2002\(8\):1023-8.](#)

**95 - Huscher CG**

Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di PM, Recher A, Ponzano C. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer. five-year results of a randomized prospective trial. [Ann Surg 2005; 241\(2\):232-7.](#)

**96 - Hyltander A**

Hyltander A, Bosaeus I, Svedlund J, Liedman B, Hugosson I, Wallengren O, Olsson U, Johnsson E, Kostic S, Henningsson A, Korner U, Lundell L, Lundholm K. Supportive nutrition on recovery of metabolism, nutritional state, health-related quality of life, and exercise capacity after major surgery. A randomized study. [Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3\(5\):466-74.](#)

**97 - Hyung WJ**

Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, Chen J, Choi SH, Noh SH. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. [J Surg Oncol 2004; 85\(4\):181-5.](#)

**98 - Ishikawa S**

Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, Miyanari N, Tabira Y, Baba H. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer. relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. [Gastric Cancer 2007; 10\(1\):35-8.](#)

**99 - Iwase K**

Iwase K, Higaki J, Yoon HE, Mikata S, Miyazaki M, Kamiike W. Reduced thiamine (vitamin B1) levels following gastrectomy for gastric cancer. [Gastric Cancer 2002; 5\(2\):77-82.](#)

**100 - Janunger KG**

Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer. A review and updated meta-analysis. [Eur J Surg 2002; 168\(11\):597-608.](#)

**101 - Javaid G**

Javaid G, Shah OJ, Dar MA, Shah P, Wani NA, Zargar SA. Role of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric carcinoma. [ANZ J Surg 2004; 74\(3\):108-11.](#)

**102 - Jeurnink SM**

Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction. a systematic review. [BMC Gastroenterol 2007; 7:18.](#)

**103 - Jun DW**

Jun DW, Lee OY, Lim HC, Kwon SJ, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, Lee DH. Role of computed tomographic colonoscopy of postoperative surveillance in patient with gastric cancer. [World J Gastroenterol 2007; 13\(11\):1646-51.](#)

**104 - Jüni P**

Jüni P, Altman DG, Egger M: Assessing the quality of randomised controlled trials; in: Egger M, Davey SG, Altman DG, (eds): Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context. London BMJ 2003.

**105 - Kaiser GM**

Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Fruhauf NR, Stavrou GA, Peitgen K, Pottgen C, Gerken G, Paul A, Broelsch CE. Value of staging laparoscopy for multimodal therapy planning in esophago-gastric cancer. [Int Surg 2007; 92\(3\):128-32.](#)

**106 - Kamei H**

Kamei H, Hachisuka T, Nakao M, Takagi K. Quick recovery of serum diamine oxidase activity in patients undergoing total gastrectomy by oral enteral nutrition. [Am J Surg 2005; 189\(1\):38-43.](#)

**107 - Kang I**

Kang I, Kim YS, Kim C. Mineral deficiency in patients who have undergone gastrectomy. [Nutrition 2007; 23\(4\):318-22.](#)

**108 - Kasakura Y**

Kasakura Y, Mochizuki F, Wakabayashi K, Kochi M, Fujii M, Takayama T. An evaluation of the effectiveness of extended lymph node dissection in patients with gastric cancer. a retrospective study of 1403 cases at a single institution. [J Surg Res 2002; 103\(2\):252-9.](#)

**109 - Kayaalp C**

Kayaalp C, Arda K, Orug T, Ozcay N. Value of computed tomography in addition to ultrasound for preoperative staging of gastric cancer. [Eur J Surg Oncol 2002; 28\(5\):540-3.](#)

**110 - Kelly S**

Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. [Gut 2001; 49\(4\):534-9.](#)

**111 - Kim HJ**

Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography. comparison of transverse and volumetric CT scanning. [Radiology 2005; 236\(3\):879-85.](#)

**112 - Kim HS**

Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kim JM, Kwon SO, Kim DS, Cho MY. Endoscopic mucosal resection with a ligation device for early gastric cancer and precancerous lesions. comparison of its therapeutic efficacy with surgical resection. [Yonsei Med J 2000; 41\(5\):577-83.](#)

**113 - Kim JJ**

Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, Chun HJ, Park JJ, Lee WS, Kim HS, Chung MG, Moon JS, Choi SR, Song GA, Jeong HY, Jee SR, Seol SY, Yoon YB. EMR for early gastric cancer in Korea. A multicenter retrospective study. [Gastrointest Endosc 2007; 66\(4\):693-700.](#)

**114 - Kim SH**

Kim SH, Karpeh MS, Klimstra DS, Leung D, Brennan MF. Effect of microscopic resection line disease on gastric cancer survival. [J Gastrointest Surg. 1999 Jan-Feb;3\(1\):24-33.](#)

**115 - King PM**

King PM, Blazeby JM, Gupta J, Alderson D, Moorghen M. Upper gastrointestinal cancer pathology reporting: a regional audit to compare standards with minimum datasets. [J Clin Pathol 2004 July;57\(7\):702-5.](#)

**116 - Kiyama T**

Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Tokanaga A, Tajiri T et al. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. [J Gastrointest Surg 2005; 9\(3\):313-9.](#)

**117 - Kodera Y**

Kodera Y, Schwarz RE, Nakao A. Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after the Dutch and British randomized trials? [J Am Coll Surg 2002 Dec;195\(6\):855-64](#)

**118 - Kodera Y**

Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Mochizuki Y, Fujiwara M, Hibi K, Ito K, Akiyama S, Nakao A. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. [Ann Surg Oncol 2003; 10\(8\):898-902.](#)

**119 - Kodera Y**

Kodera Y, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Nashimoto A, Kurita A. Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. [Br J Surg 2005; 92\(9\):1103-9.](#)

**120 - Koizumi W**

Koizumi W, Fukuyama Y, Fukuda T, Akiya T, Hasegawa K, Kojima Y, Ohno N, Kurihara M. Randomized phase II study comparing mitomycin, cisplatin plus doxifluridine with cisplatin plus doxifluridine in advanced unresectable gastric cancer. [Anticancer Res 2004; 24\(4\):2465-70.](#)

**121 - Kondo H**

Kondo H, Gotoda T, Ono H, Oda I, Yamaguchi H, Saito D, Yoshida S. Early gastric cancer. Endoscopic mucosal resection. [Ann Ital Chir 2001; 72\(1\):27-31.](#)

**122 - Kono K**

Kono K, Takahashi A, Ichihara F, Amemiya H, Iizuka H, Fujii H, Sekikawa T, Matsumoto Y. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer. A randomized trial. [Clin Cancer Res 2002; 8\(6\):1767-71.](#)

**123 - Kulig J**

Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Szczepanik A. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer. an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. [Am J Surg 2007; 193\(1\):10-5.](#)

**124 - Kunisaki C**

Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Ono H. Survival benefit of palliative gastrectomy in advanced incurable gastric cancer. [Anticancer Res 2003; 23\(2C\):1853-8.](#)

**125 - Kunisaki C**

Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Nagahori Y, Hosoi H, Takahashi M, Kito F, Shimada H. Comparison of surgical results of D2 versus D3 gastrectomy (para-aortic lymph node dissection) for advanced gastric carcinoma. a multi-institutional study. [Ann Surg Oncol 2006; 13\(5\):659-67.](#)

**126 - Kunisaki C**

Kunisaki C, Makino H, Akiyama H, Otsuka Y, Ono HA, Kosaka T et al. Clinical significance of the metastatic lymph-node ratio in early gastric cancer. [J Gastrointest Surg 2008 March;12\(3\):542-9](#)

**127 - Kwee RM**

Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer. a systematic review. [J Clin Oncol 2007; 25\(15\):2107-16.](#)

**128 - Lagergren J**

Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. [Int J Cancer. 2000 Feb 1;85\(3\):340-6.](#)

**129 - Lehnert T**

Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. [Br J Surg 2004;](#)

[91\(5\):528-39.](#)

**130 - Lobo DN**

Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, Crowe JR, Iftikhar SY, Parsons SL, Neal KR, Allison SP, Rowlands BJ. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer. A prospective, randomized, controlled, double-blind study. [Clin Nutr 2006; 25\(5\):716-26.](#)

**131 - Lundegårdh G**

Lundegårdh G, Adami HO, Helmick C, Zack M. Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease. [Br J Surg. 1994 Aug;81\(8\):1164-7.](#)

**132 - Lutz MP**

Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, Balleisen L, Joossens E, Jansen RL, Debois M, Bethé U, Praet M, Wils J, Van CE. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer. randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. [J Clin Oncol 2007; 25\(18\):2580-5.](#)

**133 - Macdonald JS**

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. [N Engl J Med 2001; 345\(10\):725-30.](#)

**134 - Maehara Y**

Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, Emi Y, Baba H, Akazawa K et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. [Surgery 2002 Jan;131\(1 Suppl\):S85-S91.](#)

**135 - Maeta M**

Maeta M, Yamashiro H, Saito H, Katano K, Kondo A, Tsujitani S, Ikeguchi M, Kaibara N. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. [Surgery 1999; 125\(3\):325-31.](#)

**136 - Macintyre IM**

Macintyre IM, O'Brien F. Death from malignant disease after surgery for duodenal ulcer. [Gut. 1994 Apr;35\(4\):451-4.](#)

**137 - Mansour JC**

Mansour JC, Tang L, Shah M, Bentrem D, Klimstra DS, Gonen M et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? [Ann Surg Oncol 2007 Dec;14\(12\):3412-8.](#)

**138 - Marchet A**

Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, de MG, Di LA, Marrelli D et al. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. [Eur J Surg Oncol 2008 Feb;34\(2\):159-65](#)

**139 - Mari E**

Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). [Ann Oncol 2000; 11\(7\):837-43.](#)

**140 - Marrelli D**

Marrelli D, Pinto E, De SA, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. [Am J Surg 2001; 181\(1\):16-9.](#)

**141 - Marubini E**

Marubini E, Bozzetti F, Miceli R, Bonfanti G, Gennari L. Lymphadenectomy in gastric cancer. prognostic role and therapeutic implications. [Eur J Surg Oncol 2002; 28\(4\):406-12.](#)

142 - [Mathus-Vliegen EMH](#)

Mathus-Vliegen EMH, Tjioe M. Functionele en metabole gevolgen van maagoperaties. Ned Tijdschr Diëtisten 1994;49(2):28-33.

143 - [Matsushita M](#)

Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H. Endoscopic mucosal resection of gastric tumors located in the lesser curvature of the upper third of the stomach. [Gastrointest Endosc 1997; 45\(6\):512-5.](#)

144 - [May A](#)

May A, Gunter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography; a comparative, prospective, and blinded trial. [Gut 2004;53:634-40.](#)

145 - [McCulloch P](#)

McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. [Cochrane Database Syst Rev 2003;\(4\):CD001964.](#)

146 - [Medina-Franco H](#)

Medina-Franco H, Contreras-Saldivar A, Ramos-De La MA, Palacios-Sanchez P, Cortes-Gonzalez R, Ugarte JA. Surgery for stage IV gastric cancer. [Am J Surg 2004; 187\(4\):543-6.](#)

147 - [Meining A](#)

Meining A, Rosch T, Wolf A, Lorenz R, Allescher HD, Kauer W, Dittler HJ. High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers. [Z Gastroenterol 2003; 41\(5\):391-4.](#)

148 - [Mellemkjaer L](#)

Mellemkjaer L, Gridley G, Møller H, Hsing AW, Linet MS, Brinton LA, et al. Pernicious anaemia and cancer risk in Denmark. [Br J Cancer. 1996 Apr;73\(8\):998-1000.](#)

149 - [Mimura Y](#)

Mimura Y, Yamakawa M, Maeda J, Tateno I, Araki S, Fujita T, Sugizaki K, Furuya K, Oohara T. Efficacy of amino acid infusion for improving protein metabolism after surgery. a prospective randomized study in patients undergoing subtotal gastrectomy. [J Am Coll Surg 1997; 185\(2\):163-71.](#)

150 - [Mittal A](#)

Mittal A, Windsor J, Woodfield J, Casey P, Lane M. Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. [Br J Surg 2004; 91\(2\):205-9.](#)

151 - [Miyata M](#)

Miyata M, Yokoyama Y, Okoyama N, Joh T, Seno K, Sasaki M, Ohara H, Nomura T, Kasugai K, Itoh M. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resection for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. [Endoscopy 2000; 32\(10\):773-8.](#)

152 - [Mochiki E](#)

Mochiki E, Kuwano H, Kato H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. [World J Surg 2004; 28\(3\):247-53.](#)

153 - [Moehler M](#)

Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, Hohler T, Wein A, Menges M, Flieger D, Junginger T, Geer T, Gracien E, Galle PR, Heike M. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. [Br J Cancer 2005; 92\(12\):2122-8.](#)

154 - [Moon YW](#)

Moon YW, Jeung HC, Rha SY, Yoo NC, Roh JK, Noh SH, Kim BS, Chung HC. Changing patterns of prognosticators during 15-year follow-up of advanced gastric cancer after radical gastrectomy and adjuvant chemotherapy. a 15-year follow-up study at a single korean institute. [Ann Surg Oncol 2007; 14\(10\):2730-7.](#)



**155 - Nakajima T**

Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. [Gastric Cancer 2002; 5\(1\):1-5.](#)

**156 - Nakajima T**

Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, Sairenji M, Yamaguchi T, Sakamoto J, Fujiya T, Inada T, Sasako M, Ohashi Y. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. [Br J Surg 2007; 94\(12\):1468-76.](#)

**157 - Nakata Y**

Nakata Y, Kimura K, Tomioka N, Sato M, Watanabe Y, Kawachi K. Gastric exclusion for unresectable gastric cancer. [Hepatogastroenterology 1999; 46\(28\):2654-7.](#)

**158 - Nashimoto A**

Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, Kitamura M, Kinoshita T, Yamamura Y, Sasako M, Kunii Y, Motohashi H, Yamamoto S. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer. Japan Clinical Oncology Group 9206-1. [J Clin Oncol 2003; 21\(12\):2282-7.](#)

**159 - Nasu J**

Nasu J, Nishina T, Hirasaki S, Moriwaki T, Hyodo I, Kurita A, Nishimura R. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with undifferentiated early gastric cancers. [J Clin Gastroenterol 2006; 40\(5\):412-5.](#)

**160 - Nitti D**

Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, Fountzilas G, Conte PF, Sava C, Tres A, Coombes RC, Crivellari D, Marchet A, Sanchez E, Bliss JM, Homewood J, Couvreur ML, Hall E, Baron B, Woods E, Emson M, Van CE, Lise M. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. [Ann Oncol 2006; 17\(2\):262-9.](#)

**161 - Nomura E**

Nomura E, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Population-based study of relationship between hospital surgical volume and 5-year survival of stomach cancer patients in Osaka, Japan. [Cancer Sci 2003; 94\(11\):998-1002.](#)

**162 - Oda I**

Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, Doi T, Otani Y, Fujisaki J, Ajioka Y, Hamada T, Inoue H, Gotoda T, Yoshida S. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. [Gastric Cancer 2006; 9\(4\):262-70.](#)

**163 - Oehler C**

Oehler C, Ciernik IF. Radiation therapy and combined modality treatment of gastrointestinal carcinomas. [Cancer Treat Rev 2006; 32\(2\):119-38.](#)

**164 - Offerhaus**

Offerhaus GJ, Tersmette AC, Giardiello FM, Huibregtse K, Vandenbroucke JP, Tytgat. Evaluation of endoscopy for early detection of gastric-stump cancer. [Lancet 1992 Jul 4;340\(8810\):33-5.](#)

**165 - Oka S**

Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, Yoshihara M, Chayama K. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. [Gastrointest Endosc 2006; 64\(6\):877-83.](#)

**166 - Okada M**

Okada M, Kojima S, Murakami M, Fuchigami T, Yao T, Omae T et al. Human gastric carcinoma: prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor. [J Natl Cancer Inst 1983 Aug;71\(2\):275-9](#)

**167 - Ouchi K**

Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Yamanami H. Therapeutic

significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. [J Surg Oncol 1998; 69\(1\):41-4.](#)

**168 - Panzini I**

Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P et al: Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. [Tumori 2002; 88\(1\):21-27.](#)

**169 - Park SH**

Park SH, Nam E, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH, Lee WK, Chung M, Lee SI. Randomized phase II study of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ILF) versus cisplatin plus ILF (PILF) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. [Ann Oncol 2008; 19\(4\):729-33.](#)

**170 - Peeters M**

Peeters M, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, et al. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie. een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker. Good Clinical Practice (GCP). 2008. Brussel, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). [KCE Reports 75A](#) (D/2008/10.273/16).

**171 - Persiani R**

Persiani R, Rausei S, Biondi A, Boccia S, Cananzi F, D'Ugo D. Ratio of metastatic lymph nodes: impact on staging and survival of gastric cancer. [Eur J Surg Oncol 2008 May;34\(5\):519-24.](#)

**172 - Pinto-de-Sousa J**

Pinto-de-Sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. [Dig Surg 2001;18\(2\):102-10.](#)

**173 - Popiela T**

Popiela T, Kulig J, Czupryna A, Szczepanik AM, Zembala M. Efficiency of adjuvant immunochemotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. [Gastric Cancer 2004; 7\(4\):240-5.](#)

**174 - Quarticelli T**

Quarticelli T, Scardapane A, Memeo M, Calbi R, Stabile Ianora AA, Angelelli G. Multidetector CT assessment of postgastrectomy patients. [Radiol Med \(Torino\) 2004; 107\(4\):317-24.](#)

**175 - Reynolds JV**

Reynolds JV, Kanwar S, Welsh FK, Windsor AC, Murchan P, Barclay GR, Guillou PJ. 1997 Harry M. Vars Research Award. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery? [J Parenter Enteral Nutr 1997; 21\(4\):196-201.](#)

**176 - Rosen HR**

Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P et al: Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. [J Clin Oncol 1998; 16\(8\):2733-8.](#)

**177 - Roth AD**

Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Koberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynn-Jones R, Widmer L, Seymour M, de BF. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma. a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. [J Clin Oncol 2007; 25\(22\):3217-23.](#)

**178 - Roukos DH**

Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow-up study. [Br J Cancer 2001 June 15;84\(12\):1602-9.](#)

**179 - Ryan AM**

Ryan AM, Rowley SP, Healy LA, Floeed PM, Ravi N, Reynolds JV. Post-oesophagectomy early enteral nutrition via a needle catheter jejunostomy: 8-year experience at a specialist unit. [Clinical Nutrition \(2006\) 25:386-93](#).

**180 - [Sadighi S](#)**

Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A, Sadighi Z. Quality of life in patients with advanced gastric cancer. a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). [BMC Cancer 2006; 6:274](#).

**181 - [Safatle-Ribeiro AV](#)**

Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Reynolds JC. Gastric stump cancer: what is the risk? [Dig Dis 1998;16:159-68](#).

**182 - [Saito H](#)**

Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Yamada Y, Fukuda K, Tatebe S et al. Prognostic significance of the ratio between metastatic and dissected lymph nodes (n ratio) in patients with advanced gastric cancer. [J Surg Oncol 2008 Feb 1;97\(2\):132-5](#).

**183 - [Sakamoto J](#)**

Sakamoto J, Teramukai S, Nakazato H, Sato Y, Uchino J, Taguchi T, Ryoma Y, Ohashi Y. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 for patients with curatively resected gastric cancer. a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials. [J Immunother 2002; 25\(5\):405-12](#).

**184 - [Sakuramoto S](#)**

Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. [N Engl J Med 2007; 357\(18\):1810-20](#).

**185 - [Sakuta H](#)**

Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, Wakiyama H, Hase K. Plasma vitamin B12, folate and homocysteine levels in gastrectomized men. [Clin Nutr 2005; 24\(2\):244-9](#).

**186 - [Sand J](#)**

Sand J, Luostarinen M, Matikainen M. Enteral or parenteral feeding after total gastrectomy. prospective randomised pilot study. [Eur J Surg 1997; 163\(10\):761-6](#).

**187 - [Sano T](#)**

Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Gastric cancer surgery. morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. [J Clin Oncol 2004; 22\(14\):2767-73](#).

**188 - [Sasako M](#)**

Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. [N Engl J Med. 2008 Jul 31;359\(5\):453-62](#).

**189 - [Sastre J](#)**

Sastre J, Garcia-Saenz JA, az-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. [World J Gastroenterol 2006;12\(2\):204-13](#).

**190 - [Sato Y](#)**

Sato Y, Kondo M, Kohashi S, Takahashi N, Takahashi S, Sinohara T, Ono K, Matsuda M, Ryoma Y, Shiroto H, Kondo Y, Uchino J, Saito K, Todo S. A randomized controlled study of immunochemotherapy with OK-432 after curative surgery for gastric cancer. [J Immunother 2004; 27\(5\):394-7](#).

**191 - [Sautner T](#)**

Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. [J Clin Oncol 1994;12\(5\):970-4](#).

**192 - Schlemper RJ**

Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M, Watanabe H, Takahashi H, Fujita R. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. [Lancet 1997; 349\(9067\):1725-9.](#)

**193 - Schlemper RJ**

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. [Gut 2000; 47\(2\):251-6.](#)

**194 - Senkal M**

Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. [Eur J Surg 1995;161\(2\):115-22.](#)

**195 - Shen JY**

Shen JY, Kim S, Cheong JH, Kim YI, Hyung WJ, Choi WH et al. The impact of total retrieved lymph nodes on staging and survival of patients with pT3 gastric cancer. [Cancer 2007 Aug 15;110\(4\):745-51.](#)

**196 - Shimada S**

Shimada S, Yagi Y, Shiomori K, Honmyo U, Hayashi N, Matsuo A, Marutsuka T, Ogawa M. Characterization of early gastric cancer and proposal of the optimal therapeutic strategy. [Surgery 2001;129\(6\):714-19.](#)

**197 - Shinohara T**

Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Kato Y, Urashima M. Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. [Eur J Surg Oncol 2005; 31\(7\):743-8.](#)

**198 - Siewert JR**

Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. [Ann Surg 1998 Oct;228\(4\):449-61.](#)

**199 - SIGN**

SIGN. Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. 2006. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>

**200 - Sinning C**

Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. [Eur J Surg Oncol 2007;33\(2\):133-39.](#)

**201 - Smith DD**

Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. [J Clin Oncol 2005 Oct 1;23\(28\):7114-24.](#)

**202 - Song SY**

Song SY, Park S, Kim S, Son HJ, Rhee JC. Characteristics of intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastatic disease. [Histopathology 2004;44\(5\):437-44.](#)

**203 - Songun I**

Songun I, Bonenkamp JJ, Hermans J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. [Eur J Cancer. 1996 Mar;32A\(3\):433-7](#)

**204 - Stolte M**

Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract. Advantages and disadvantages. [Virchows Arch 2003;442\(2\):99-106.](#)

**205 - Tajima Y**

Tajima Y, Yamazaki K, Nishino N, Morohara K, Yamazaki T, Kaetsu T, Suzuki S, Kawamura M, Kumagai K, Kusano M. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in gastric carcinomas and recurrence pattern after surgery-immunohistochemical analysis of 213 lesions. [Br J Cancer 2004;91\(7\):1342-8.](#)

206 - Takahashi Y

Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, Kodaira S, Okajima K, Nakazato H. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients. A prospective clinical study. [Gastric Cancer 2003;6\(3\):142-5.](#)

207 - Tan IT

Tan IT, So BY. Value of intensive follow-up of patients after curative surgery for gastric carcinoma. [J Surg Oncol 2007;96\(6\):503-6.](#)

208 - Tani N

Tani N, Ichikawa D, Ikoma D, Tomita H, Sai S, Ikoma H, Okamoto K, Ochiai T, Ueda Y, Otsuji E, Yamagishi H, Miura N, Shiota G. Circulating cell-free mRNA in plasma as a tumor marker for patients with primary and recurrent gastric cancer. [Anticancer Res 2007;27\(2\):1207-12.](#)

209 - Tebbutt NC

Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Seymour M, Hickish T, Harper P, Maisey N, Mochlinski K, Prior Y, Hill M. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. [Ann Oncol 2002;13\(10\):1568-75.](#)

210 - Teng XJ

Teng XJ, Shen ZX, Xiang JJ, Shen L, Yuan L, Guo J, Wang XL. Pre- and post-operative plasma big endothelin-1 levels in patients with gastric carcinoma undergoing radical gastrectomy. [Anticancer Res 2006; 26\(3B\):2503-7.](#)

211 - Tentes AA

Tentes AA, Markakidis SK, Karanikiotis C, Fiska A, Tentes IK, Manolopoulos VG, Dimitriou T. Intraarterial chemotherapy as an adjuvant treatment in locally advanced gastric cancer. [Langenbecks Arch Surg 2006; 391\(2\):124-9.](#)

212 - Tersmette AC

Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. [Cancer Res 1990 Oct 15;50\(20\):6486-9.](#)

213 - Thuss-Patience PC

Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S, Pink D, Scholz C, Dorken B, Reichardt P. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma. A randomized phase II study. [J Clin Oncol 2005;23\(3\):494-501.](#)

214 - Trumper M

Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, Harper P, Iveson T, Nicolson M, Hickish T. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer. A pooled analysis of three clinical trials. [Eur J Cancer 2006;42\(7\):827-34.](#)

215 - Tsujinaka T

Tsujinaka T, Shiozaki H, Yano M, Kikkawa N, Takami M, Monden M. Prognostic factors for recurrence in stage II and III gastric cancer patients receiving a curative resection and postoperative adjuvant chemotherapy. [Oncol Rep 2001 Jan;8\(1\):33-8.](#)

216 - Tsujitani S

Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. [Surgery 1999;125\(2\):148-54.](#)

217 - Ueda H

Ueda H, Ito M, Tanaka S, Oka S, Takata S, Imagawa S, Xie XF, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. The effect of Helicobacter pylori eradication therapy on gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection. [J Clin Gastroenterol 2006; 40\(4\):293-6.](#)

**218 - Uedo N**

Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, Ishihara R, Ogiyama H, Yamamoto S, Kato M, Tatsumi K, Masuda E, Tamai C, Yamamoto S, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. A prospective randomized controlled trial. [Am J Gastroenterol 2007;102\(8\):1610-6.](#)

**219 - Van Cutsem E**

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer. A report of the V325 Study Group. [J Clin Oncol 2006;24\(31\):4991-7.](#)

**220 - Verschuur EM**

Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Tilanus HW, Siersema PD. Follow-up after surgical treatment for cancer of the gastrointestinal tract. [Dig Liver Dis 2006; 38\(7\):479-84.](#)

**221 - Doornik N**

Doornik N, Vogel J, Wipkink A, Beijer S. Leidraad voor voedingsdeskundigen bij kanker. 4<sup>e</sup> editie 2006, Uitgeverij De Toorts ISBN 9060208161

**222 - Wagner AD**

Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2005;\(2\):CD004064.](#)

**223 - Wagner AD**

Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer. a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. [J Clin Oncol 2006;24\(18\):2903-9.](#)

**224 - Wang YP**

Wang YP, Bennett C, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2006;\(1\):CD004276.](#)

**225 - Watanabe K**

Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Watanabe K, Koyama T, Kajiwara T, Shimoda Y, Takase Y, Irie K, Mizuguchi M, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors. Historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. [Gastrointest Endosc 2006;63\(6\):776-82.](#)

**226 - Watanabe Y**

Watanabe Y, Kato N, Maehata T, Okamoto M, Tsuda T, Hattori S, Yamauchi S, Fujita K, Baba S, Nakaya S, Inaba H, Kitajima S, Suzuki M, Niwa H, Itoh F. Safer endoscopic gastric mucosal resection. Preoperative proton pump inhibitor administration. [J Gastroenterol Hepatol 2006; 21\(11\):1675-80.](#)

**227 - Whiting J**

Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer. A review. [Gastric Cancer 2006;9\(2\):74-81.](#)

**228 - Wohrer SS**

Wohrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. [Ann Oncol 2004;15\(11\):1585-95.](#)

**229 - Wong BC**

Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al.; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. [JAMA. 2004 Jan 14;291\(2\):187-94.](#)



230 - Wu CW

Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, Lui WY, Whang-Peng J. Nodal dissection for patients with gastric cancer. A randomised controlled trial. [Lancet Oncol 2006;7\(4\):309-15.](#)

231 - Wu CW

Wu CW, Chang IS, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Lui WY, Whang-Peng J. Complications following D3 gastrectomy. Post hoc analysis of a randomized trial. [World J Surg 2006;30\(1\):12-6.](#)

232 - Xu DZ

Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW, Cao SM, Geng QR. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. [World J Gastroenterol 2004;10\(18\):2727-30.](#)

233 - Xu W

Xu W, Zhang MW, Huang J, Wang X, Xu SF, Li Y, Wang SJ. Correlation between CK18 gene and gastric carcinoma micrometastasis. [World J Gastroenterol 2005;11\(41\):6530-4.](#)

234 - Yamaguchi Y

Yamaguchi Y, Katsumi N, Tauchi M, Toki M, Nakamura K, Aoki K, Morita Y, Miura M, Morozumi K, Ishida H, Takahashi S. A prospective randomized trial of either famotidine or omeprazole for the prevention of bleeding after endoscopic mucosal resection and the healing of endoscopic mucosal resection-induced ulceration. [Aliment Pharmacol Ther 2005; 21 Suppl 2:111-5.](#)

235 - Yan TD

Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. [Ann Surg Oncol 2007;14\(10\):2702-13.](#)

236 - Ye BD

Ye BD, Cheon JH, Choi KD, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Omeprazole may be superior to famotidine in the management of iatrogenic ulcer after endoscopic mucosal resection. A prospective randomized controlled trial. [Aliment Pharmacol Ther 2006; 24\(5\):837-43.](#)

237 - Ye W

Ye W, Nyrén O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. [Gut. 2003 Jul;52\(7\):938-41.](#)

238 - Yokota T

Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M et al. Significant prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer. [Int Surg 1999 Oct;84\(4\):331-6](#)

239 - Yokota T

Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? [Anticancer Res 2002 Nov;22\(6B\):3673-7.](#)

240 - Yonemura Y

Yonemura Y, Kinoshita K, Fujimura T, Fushida S, Sawa T, Matsuki N et al. Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients. [Hepatogastroenterology 1996 Sep;43\(11\):1260-72.](#)

241 - Yoo SY

Yoo SY, Kim KW, Han JK, Kim AY, Lee HJ, Choi BI. Helical CT of postoperative patients with gastric carcinoma. value in evaluating surgical complications and tumor recurrence. [Abdom Imaging 2003; 28\(5\):617-23.](#)

242 - Yu W

Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. [Br J Surg 2006; 93\(5\):559-63.](#)

243 - Yun M

Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, Cho A, Lee JD. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET. a comparison study with CT. [J Nucl Med 2005; 46\(10\):1582-8.](#)

244 - Zhao S-L

Zhao S-L, Fang J-Y. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. [Cancer Invest 2008 Apr-May;26\(3\):317-25.](#)

245 - Zhang XF

Zhang XF, Huang CM, Lu HS, Wu XY, Wang C, Guang GX, Zhang JZ, Zheng CH. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. [World J Gastroenterol 2004;10\(23\):3405-8.](#)

246 - Ziegler F

Ziegler F, Nitenberg G, Coudray-Lucas C, Lasser P, Giboudeau J, Cynober L. Pharmacokinetic assessment of an oligopeptide-based enteral formula in abdominal surgery patients. [Am J Clin Nutr 1998; 67\(1\):124-8.](#)

247 - Sobin

Sobin LH, Wittekind CH, editors. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th revised edition. New York: John Wiley&Sons Ltd., 2002.

248 - Kanematsu

Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, Kato H, Tsuge U, Hirose Y et al. Imaging liver metastases: review and update. [Eur J Radiol 2006;58:217-28.](#)

249 - Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Recommandations pour la pratique clinique: standards, options et recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancers du cardia, autres types histologiques exclus), in Standards, Options et Recommendations. 2004, FNCLCC, Paris

250 - Davies J

Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, May J, Miller GV, Martin IG et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. [Gut 1997;41:314-9.](#)

251 - Barry JD

Barry JD, Edwards P, Lewis WG, Dhariwal D, Thomas GV. Special interest radiology improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. [Clinical Radiology 2002;57:984-8.](#)

252 - Chen CY

Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multidetector row CT - correlation with surgical and histopathologic results. [Radiology 2007; 242:472-82](#)

253 - D'Elia FD

D'Elia FD, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. [Eur Radiol 2000;10:1877-85.](#)

254 - Dux M

Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical Hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. [J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 913-22.](#)

255 - Kamel HR

Kamel HR, Fishman EK. Recent advances in CT imaging of liver metastases. [Cancer J 2004;10:104-20.](#)

256 - Kim YN

Kim YN, Choi D, Kim SH, Kim MJ, Lee SJ, Lee WJ et al. Gastric cancer staging at isotropic MDCT including coronal and sagittal MPR images: endoscopically diagnosed early vs. advanced gastric cancer. [Abdom Imaging 2009 Jan-Feb34 \(1\):26-34.](#)

257 - Bouvier AM

Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. [Cancer 2002 June 1;94\(11\):2862-6.](#)

258 - CBO Evidenc-based

CBO. Evidence-based richtlijnontwikkeling. [Handleiding voor werkgroepleden. 2007.](#) Utrecht, Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO.

259 - Japanese Classification

Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma -2nd English Edition-. [Gastric Cancer 1998; 1\(1\):10-24.](#)

260 - Introduction to JGCA

Japanese Gastric Cancer Association. Introduction to JGCA gastric cancer treatment guidelines. 2001. Kyoto Japan, JGCA.

261 - NCCN

NCCN (National Clinical Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer 2008. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/gastric.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/gastric.pdf).

262 - SIGN 2006

SIGN. Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. 2006. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>

263 - Paris endoscopic

The Paris endoscopic classifications of syperficial neplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. November 30 to December 1, 2002, [Gastrointest Endosc 2003;58:S3-S4](#)

264 - Updat Paris Classification

Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. [Endoscopy 2005;37:570-8.](#)

265 - WHO classification 2000

World health organization classification of tumours. Pathology & genetics. Tumours of the digestive system. Lyon: IARC press; 2000.

266 - Dicken BJ 2005

Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. [Ann Surg. 2005 Jan;241\(1\):27-39.](#)

267 - Eeftinck Schattenkerk M 1983

Eeftinck Schattenkerk M, Obertrop H, Bruining HA, van Rooyen W, van Houten H. Needle catheter jejunostomy (NCJ) for early postoperative feeding: experience in 210 patients. [Neth J Surg 1983 35\(5\):163-6.](#)

268 - Chen CY 2007

Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multidetector row CT - correlation with surgical and histopathologic results. [Radiology 2007; 242: 472-82.](#)

269 - Barry JD 2002

Barry JD, Edwards P, Lewis WG, Dhariwal D, Thomas GV. Special interest radiology improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. [Clinical Radiology 2002; 57: 984-8.](#)

270 - Dux M 1999

Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical Hydro-CT for diagnosis and staging of

gastric carcinoma. [J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 913-22](#)

271 - FNCLCC 2004

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Recommandations pour la pratique clinique: standards, options et recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancers du cardia, autres types histologiques exclus), in Standards, Options et Recommandations. [2004, FNCLCC, Paris.](#)

272 - Kamel HR 2004

Kamel HR, Fishman EK. Recent advances in CT imaging of liver metastases. [Cancer J 2004; 10: 104-20.](#)

273 - Kim YN 2008

Kim YN, Choi D, Kim SH, Kim MJ, Lee SJ, Lee WJ et al. Gastric cancer staging at isotropic MDCT including coronal and sagittal MPR images: endoscopically diagnosed early vs. advanced gastric cancer. [Abdom Imaging 2009; Jan-Feb;34\(1\):26-34.](#)

274 - Bouvier AM 2002

Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. [Cancer 2002 June 1;94\(11\):2862-6.](#)

# Bijlagen

## 1. Deelnemende verenigingen

### Deelnemende verenigingen

#### Initiatief

Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren

#### Organisatie

Vereniging van Integrale Kankercentra

#### In samenwerking met

Pallas-health research and consultancy

#### Mandaterende verenigingen/instanties

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en oncologie

Nederlands Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlandse Vereniging voor Diëtisten

## 2. Maagresectietechniek

Lymfklierdissecties worden gedefinieerd volgens de richtlijnen van de Japanse Research Society for the Study of Gastric Cancer. Deze richtlijnen worden ook aanbevolen door de American Joint Committee on Cancer en door de International Union Against Cancer.

In deze richtlijnen worden 16 lymfklier stations gedefinieerd die rond de maag liggen. (Figuur 1) In het algemeen worden de perigastrische lymfklieren langs de kleine (station 1, 3, en 5) en grote (station 2, 4 en 6) curvatuur gegroepeerd als N1, terwijl de lymfklieren langs de arteria gastrica sinistra (station 7), de arteria hepatica communis (station 8), de truncus coeliacus (station 9), en de arteria lienalis (station 10 en 11) als N2 gegroepeerd worden. Lymfklierstation 13 en 14 worden als N3 beschouwd, terwijl de para-aortale lymfklieren (station 16) als N4 worden beschouwd.

Een D1 dissectie omvat het verwijderen van het aangedane deel van de maag (distaal of totaal) en de N1 lymfklieren inclusief het omentum majus en minus. Bij een D2 dissectie worden ook de N2 klieren verwijderd. Bij een D3 en D4 dissectie worden ook de klierstations van respectievelijk N3 en N4 verwijderd. Voor een partiële maagresectie wordt geadviseerd de klierstations 1 t/m 12 te verwijderen, behalve station 2, 4s en 10. Bij een totale maagresectie de klierstations 1 t/m 12 behalve 10.

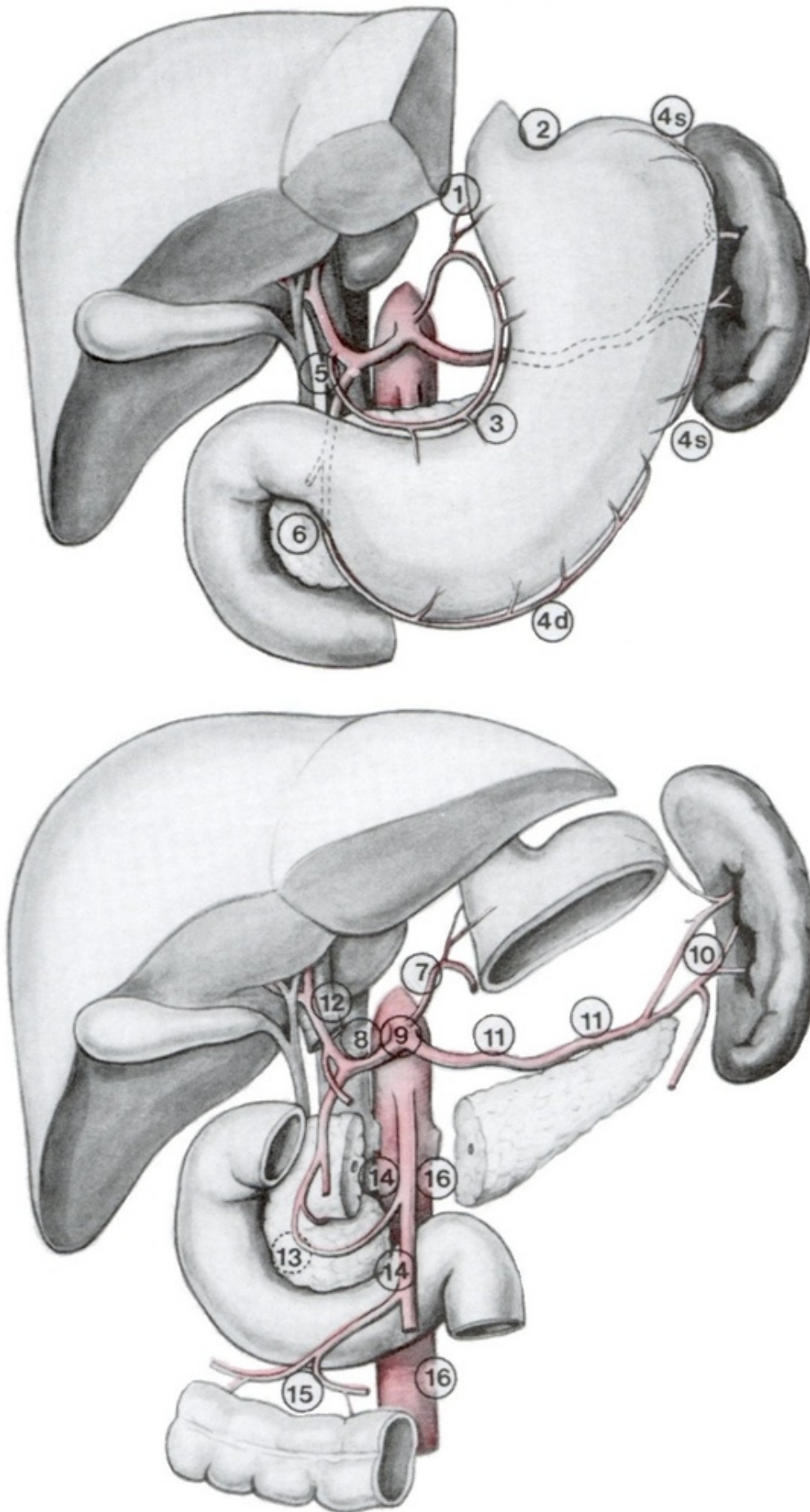
Om een adequate maagresectie te verrichten is een ruim operatie terrein vereist. Alhoewel verschillende incisies gebruikt kunnen worden, adviseren wij een verticale incisie. Met de omnitract kan het operatie terrein goed open gehouden worden.

Eerst wordt het omentum majus los gemaakt van het colon transversum. Het omentum major wordt en-bloc met de maag verwijderd. De arteria gastrico-epiploica dextra wordt aan zijn oorsprong doorgenomen. Het omentum minus wordt zo dicht mogelijk bij de lever doorgenomen en de arteria gastrica dextra geligeerd. Het duodenum ter hoogte van de arteria gastroduodenalis wordt vrij gemaakt en post pylorisch doorgenomen met een stapler. Nu kunnen de lymfklieren langs de arteria hepatica worden vrijgeprepareerd (station 8). De arteria hepatica volgend richting truncus coeliacus leidt naar de arteria gastrica sinistra, die aan zijn oorsprong wordt doorgenomen. De klieren langs de truncus coeliacus (station 9) kunnen nu worden vrijgeprepareerd (figuur 2). In geval van een partiele gastrectomie worden alle takken van de arteria gastrica sinistra naar de maag vanaf de peritoneale omslagplooi tot aan de resectielijn geligeerd en doorgenomen (figuur 3).

### **Figuur 1**

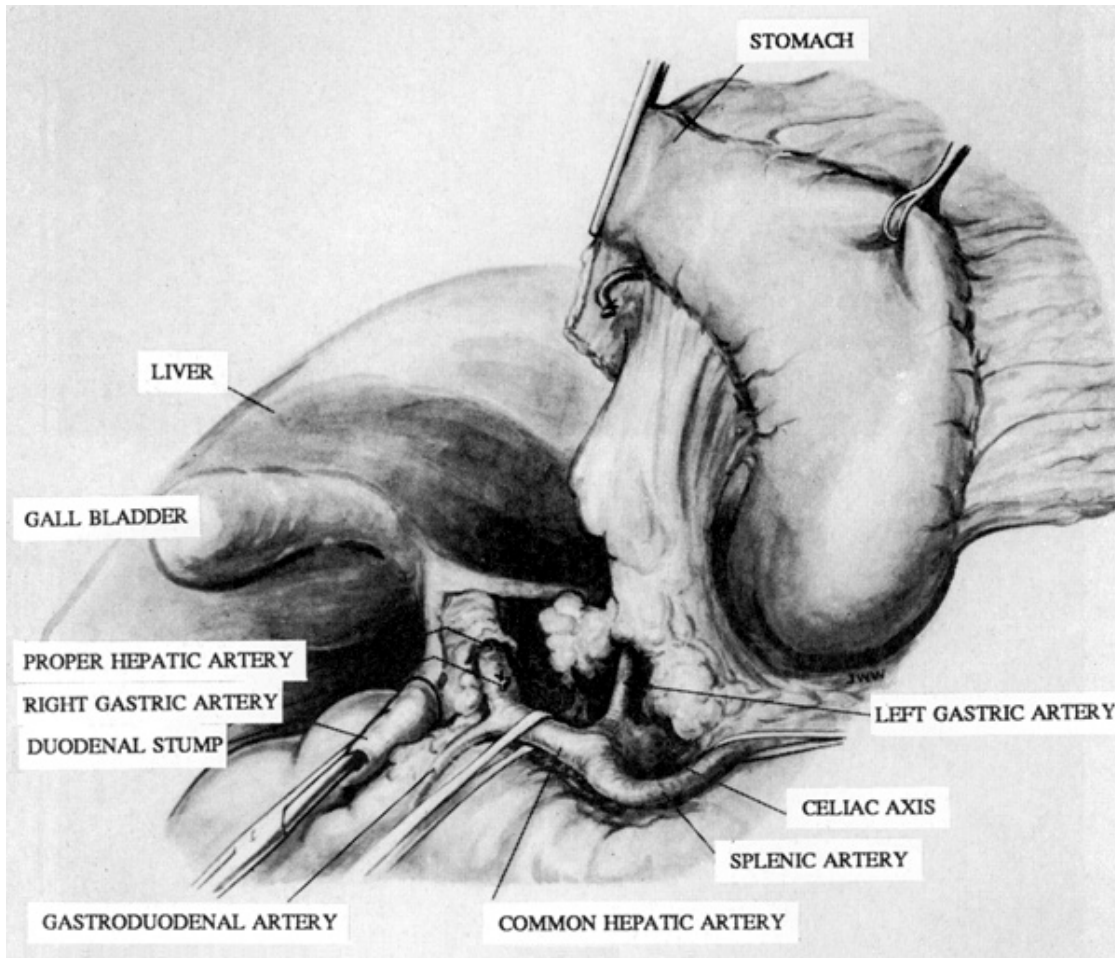
Lymfklieren die de maag omgeven:

1 = rechter cardiale klieren, 2 = linker cardiale klieren, 3 = klieren langs de curvatura minor, 4 = klieren langs de curvatura major, 5 = suprapylorische klieren, 6 = infrapylorische klieren, 7 = klieren langs de arteria gastrica sinistra, 8 = klieren langs de arteria hepatica communis, 9 = klieren langs de truncus coeliacus, 10 = klieren in de milthilus, 11 = klieren langs de arteria lienalis, 12 = klieren in het ligamentum hepatoduodenale, 13 = klieren aan de achterzijde van de pancreaskop, 14 = klieren aan de basis van het mesenterium, 15 = klieren in het mesocolon transversum, 16 = para-aortale klieren.

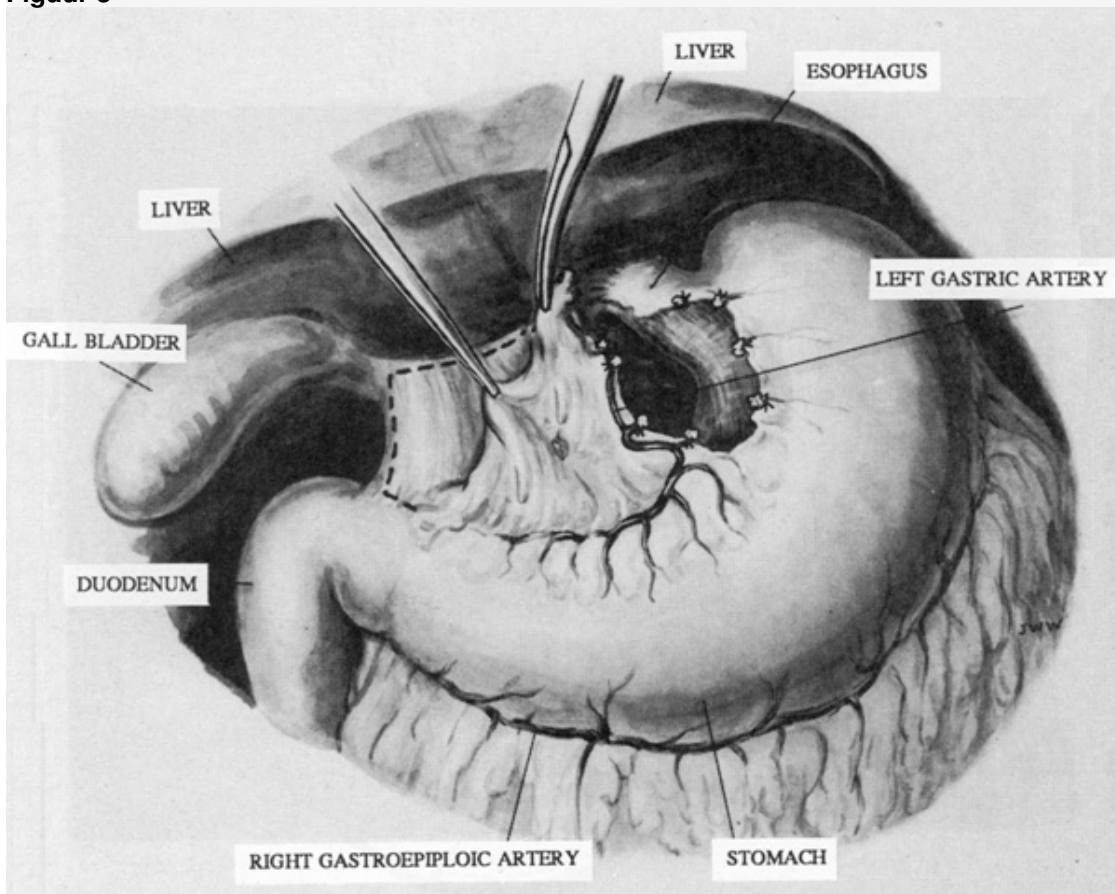


Figuur 2





Figuur 3



#### 4. Gebruikte definities pathologie

##### Gebruikte definities pathologie

###### *Tumor type*

De meest voorkomende type is het adenocarcinoom, dat onderverdeeld kan worden in intestinale type en diffuse type, papillaire, tubulaire, mucineus en zegelringcelcarcinoom. Daarnaast komen een aantal zeldzame subtypen voor. De onderverdeling van het intestinale en diffuse type gebeurt op basis van de Laurén classificatie: het intestinale subtype vormt herkenbare klierbuizen (overwegend goed tot matig gedifferentieerd), terwijl diffuse carcinomen bestaan uit tumorcellen die weinig cohesie vertonen, deze zijn per definitie slecht gedifferentieerd. Wanneer beide componenten in gelijke mate aanwezig zijn wordt gesproken van mixed type. Als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door slijmmeren spreken we van mucineus carcinoom, als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door zegelringcellen spreken we van zegelringcelcarcinoom (WHO 2000).

###### *Differentiatiegraad*

Onderverdeling in goed, matig, slecht en ongedifferentieerd of in laaggradig en hooggradig. De voorkeur gaat uit naar het laatste systeem. In een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom moet in elk geval enige buisvorming dan wel mucusproductie aanwezig zijn. De tumor wordt gegradeerd op het slechtst gedifferentieerde gebied; de invasieve rand van de tumor moet echter buiten beschouwing worden gelaten (WHO 2000).

#### 5. Uitgangsvragen

##### Uitgangsvragen

###### 1. Screening en surveillance

- Wat zijn algemene aanvaarde risicofactoren voor het ontstaan van maagcarcinoom
- Wat zijn predisponerende condities voor het ontstaan van maagcarcinoom
- Wat is er bekend en welke aanbevelingen kunnen er worden gegeven voor screening op maagcarcinoom.

###### 2. Diagnostiek

- Wat is de optimale techniek om het T-stadium vast te stellen?
- Wat is de optimale techniek om het N-stadium vast te stellen?
- Wat is de optimale techniek om het M-Stadium vast te stellen?

###### 3. Chirurgische behandeling

- Welke operatie verdient met de huidige stand van zaken de voorkeur bij in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom (uitgebreidheid t.a.v. maag en belendende organen, o.a. uitgebreidheid lymfklierdissectie, pancreas- en miltresectie)?
- Kan chirurgie overal plaatsvinden of zou chirurgie moeten worden geconcentreerd in gespecialiseerde centra?

###### 4. Lokaal palliatieve behandelingen

- Is er plaats voor palliatieve resecties of zijn er alternatieven?
- Waaruit zou palliatieve chirurgie moeten bestaan en welke patiënten komen hiervoor in aanmerking?

###### 5. Neo-adjuvante behandeling

Wat is de plaats van (neo-)adjuvante chemotherapie, radiotherapie dan wel chemoradiotherapie bij de chirurgische behandeling van het maagcarcinoom?

###### 6. Early gastric cancer

- Definitie EGC en histologische terminologie
- Welke patiënten komen in aanmerking voor lokale resectie?
  - ◆ klassieke indicatie voor endoscopische resectie

## ♦ uitbreiding van de indicatie voor endoscopische resectie

- Welke work-up is noodzakelijk alvorens tot een EMR kan worden overgegaan?
- Endoscopische mucosale resectie of endoscopisch submucosale dissectie?
- Complicaties en maatregelen rondom een endoscopische resectie
- Voorwaarden histologisch onderzoek resectiepreparaat (zie hoofdstuk 7.5)
- Wat te doen bij positieve resectievlakken na endoscopische resectie?
- Lange termijn uitkomsten en endoscopische follow-up

## 7. Postoperatief beleid

- Follow-up. Is follow-up noodzakelijk en zo ja, hoe lang en hoe vaak?
- Voeding. Is er reden voor voedings- en/of vitamine-ondersteuning?

## 8. Systemische behandeling

- Wat is de rol van systemische behandeling bij gemetastaseerde of het niet resectabele maagcarcinoom?
- Welke therapie komt hiervoor in aanmerking?

## 9. Pathologie

- Wat zijn de minimaal vereiste klinische gegevens die door de chirurg vermeld moeten worden op het aanvraagformulier?
- Wat is de minimale dataset die vermeld moet worden in de conclusie van een pathologisch verslag?
- Wat is het minimale aantal lymfklieren dat onderzocht moet worden voor het vaststellen van het N stadium?
- Wat is er bekend over de invloed van neoadjuvante therapie op de histologie van het maagcarcinoom?
- Wat zijn de aanvullende eisen die aan de patholoog worden gesteld in het kader van de behandeling van Early Gastric Cancer?

## 6. Knelpunteninventarisatie

Knelpunteninventarisatie

De kerngroep van de richtlijnwerkgroep heeft voor 9 domeinen van zorg knelpunten benoemd, die als leidraad voor de Nederlandse richtlijn dienden. In juni 2007 is een multidisciplinaire knelpunteninventarisatie uitgevoerd waarin is gevraagd om deze twintig knelpunten te prioriteren (zie tabel 1) en knelpunten die in Nederland nog meer leven rondom dit onderwerp aan te geven. Prioritering van de knelpunten door de respondenten gebeurde door de mate van belang van het knelpunt als 'hoog', 'gemiddeld', 'laag' of 'geen mening' te markeren.

**Tabel 1 Knelpunten benoemd door de kerngroep**

Knelpunt	Omschrijving
	<b>Screening en surveillance</b>
1	Zijn er risicogroepen te definiëren waarvoor screening of surveillance aan te bevelen is?
2	Hoe moet er gescreend worden en met welke frequentie?
	<b>Diagnostiek:</b> Wat is de waarde van de verscheidene/verschillende diagnostische modaliteiten voor het preoperatief stadiëren van maagcarcinoom?
3	Wat is de rol van endoechografie (EUS), al dan niet in combinatie met FNA t.a.v. diepte-invasie c.q. lymfklierstadiëring (T en N stadium).
4	Wat is de rol van CT-thorax, CT of echo lever/abdomen.
5	Heeft X-thorax waarde?
6	Wat is de waarde van punteren (lineair EUS)?
7	Is er plaats voor diagnostische laparoscopie in diagnostische work-up?
8	Wat is rol van PET/CT?
	<b>Chirurgische behandeling</b>
9	

	Welke operatie verdient met de huidige stand van zaken de voorkeur bij in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom: D1 versus D2, (o.a. uitgebreidheid lymfklierdissectie, pancreasstaatresectie)?
10	Kan chirurgie overal plaats vinden of zou chirurgie moeten worden geconcentreerd in gespecialiseerde centra?
	<b>Lokaal palliatieve behandelingen</b>
11	Is er plaats voor palliatieve resecties of zijn er alternatieven?
12	Waaruit zou palliatieve chirurgie moeten bestaan en welke patiënten komen hiervoor in aanmerking?
	<b>Neo-adjuvante behandeling</b>
13	Wat is de meerwaarde van multimodaliteitsbehandeling voor of na chirurgische behandeling, meer specifieke van respectievelijk (neo) adjuvante chemo en (neo) adjuvante chemoradiatie?
	<b>Pathologie</b>
14	Aan welk eisen moet het standaard PA-verslag en onderzoek (o.a. uitsnijtechniek) voldoen?
	<b>Early gastric cancer: Wat is de definitie en behandeling van early gastric cancer?</b>
15	Classificatie en behandeling
16	Welke patiënt met early gastric cancer komt in aanmerking voor chirurgische resectie?
17	Wat is de beste behandeling voor early gastric cancer (endoscopische resectie lokaal versus chirurgische resectie)?
	<b>Follow-up</b>
18	Is follow-up noodzakelijk, door wie, hoe en hoe vaak?
	<b>Systemische behandeling</b>
19	Wat is de rol van systemische behandeling bij het gemetastaseerd of inoperabel maagcarcinoom?
20	Welke systemische therapie?

De knelpunteninventarisatie is via Survey-Monkey verstuurd naar:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten
- Nederlandse Huisartsen Genootschap
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie
- Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale tumoren
- Regionale IKC tumorwerkgroepen
- Patiëntenverenigingen: Stichting Doorgang (Voor de patiëntenvereniging is een aangepaste versie van de knelpunteninventarisatie gemaakt)

In totaal hebben 137 respondenten uit verschillende disciplines op de knelpunteninventarisatie voor professionals gereageerd (zie tabel 2). De knelpunteninventarisatie voor patiënten werd door 2 patiënten ingevuld.

**Tabel 2: Respons op de knelpunteninventarisatie onderverdeeld in beroepsgroepen**

Specialisme	Respons (N)
Chirurg	37
MDL-arts	18

Medisch oncoloog	19
Radiotherapeut	10
Patholoog	4
Oncologieverpleegkundige	20
Verpleegkundig specialist oncologie	8
Verpleegkundige werkzaam op een oncologische afdeling	1
Nurse practitioner	5
Diëtist	4
Anders, namelijk	7
Totaal	133

De door de werkgroep geformuleerde knelpunten werden voornamelijk beantwoord door chirurgen, MDL-artsen, medisch oncologen, en oncologieverpleegkundigen. In tabel 3 is weergegeven hoe de knelpunten zijn beoordeeld, met ook een uitsplitsing voor medisch specialisten en verpleegkundigen. Kort samengevat, de meeste knelpunten werden van belang geacht om deze uit te werken als uitgangsvraag voor de richtlijn. Nieuwe knelpunten die uit de knelpunteninventarisatie naar voren zijn gekomen zijn samengevat in tabel 4. Een knelpunt betreffende indicatie voor voedings- en/of vitamine-ondersteuning werd toegevoegd. De andere nieuwe knelpunten kunnen mogelijk bij de revisie van de richtlijnen worden meegenomen.

vergelijking hoge scores	hoog allen (%)	prioritering hoog allen	hoog medisch (%)	prioritering hoog medisch	hoog verpleegkundig (%)	prioritering hoog verpleegkundig
<b>Sreening en surveillance</b>						
Risicogroepen	28,5	18	30,4	18	27,0	15
Methode en frequentie	23,4	19	25,0	19	21,6	18
<b>Diagnostiek</b>						
Rol EUS	44,5	15	54,9	12	24,1	16
Rol CT	61,7	3	74,7	2	37,9	10
Waarde X-thorax	10,2	20	12,1	20	6,9	20
Waarde puncteren plaats diagnostische laparoscopie	38,3	16	46,2	15	24,1	17
rol van PET/CT?	30,5	17	39,6	17	10,3	19
rol van PET/CT?	50,0	11	58,2	9	34,5	11
<b>Chirurgische behandeling</b>						
-Welke operatie?	57,3	5	69,7	3	29,6	13
Concentratie in gespecialiseerde centra?	48,4	12	52,8	13	29,6	12
<b>Lokaal palliatieve behandelingen</b>						
- plaats voor palliatieve resecties of alternatieven?	55,8	6	60,9	6	48,0	3
- palliatieve chirurgie : methode en selectie patiënten	51,7	9	55,2	11	48,0	4
<b>Neo-adjuvante behandeling</b>						
meerwaarde multimodaliteitsbehandeling	72,0	1	84,7	1	44,0	8
<b>Pathologie</b>						
eisen standaard PA-verslag en onderzoek	50,0	10	60,0	7	28,0	14
<b>Early gastric cancer</b>						
-Classificatie en behandeling	52,6	8	58,8	8	43,5	9
Bij welke patiënt chirurgische resectie.	58,6	4	63,5	5	47,8	6
endoscopische resectie	62,9	2	68,2	4	47,8	5

locaal versus chirurgische  
resectie

**Follow-up**

Noodzaak follow-up 44,8 **14** 42,4 **16** 56,5 **2**

**Systemische behandeling**

rol van systemische  
behandeling 55,2 **7** 56,5 **10** 65,2 **1**

Welke therapie? 45,7 **13** 47,1 **14** 47,8 **7**

## 7. Lijst met afkortingen

**Lijst met afkortingen Richtlijn Maagcarcinoom**

<b>Afkorting</b>	<b>betekenis</b>
AFP	marker
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
b.h.i.	betrouwbaarheidsinterval
Big endothelin-1	marker
BMI	Body Mass Index
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CDH1 / E-cadherin-mutaties	
CT-scan	computer tomografie scan
CPT-11	irinotecan
CT's	Controlled Trials (Gecontroleerde studies)
D0	
D1	D1 dissectie omvat het verwijderen van het aangedane deel van de maag (distaal of totaal) en de N1 lymfklieren inclusief het omentum majus
D2	D2 dissectie omvat naast D1 ook verwijderen van N2 lymfklieren
D3	D3 dissectie omvat naast D2 ook het verwijderen van de N3 lymfklieren
D4	D4 dissectie omvat naast D3 ook het verwijderen van de para-aortale klieren
DF	docetaxel en fluorouracil
DGCG	Dutch Gastric Cancer Group
EAP	Etoposide, adriamycin en cisplatinum
ECF	ECF (epirubicin, cisplatinum en 'protracted venous-infusion' FU,
ECF	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil
ECX	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil (ECF) of capecitabine ECX
EGC	Early Gastric Cancer
EOF	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil (ECF) of capecitabine ECX), of naar epirubicine en oxaliplatin met fluorouracil (EOF)
EOX	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil (ECF) of capecitabine ECX), of naar epirubicine en oxaliplatin met fluorouracil (EOF) of capecitabine (EOX).
ELFE	Epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil, etoposide
EMR	Endoscopische mucosale resectie
ESD	endoscopisch submucosale dissectie
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Endoscopic Ultra Sound (endosonografie)
FAMTX	pre-operatieve 5-Fluor-ouracil, doxorubicin en methotrexate
FEMTX	5-Fluor-ouracil, Epirubicine en methotrexate
FDG-PET	fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FU	fluorouracil
5-FU/LV	5-fluorouracil en leucovorin
GJJ	gastrojejunostomie
GOO	Gastric Outlet Obstruction
HE	<i>Haematoxyline-Eosine</i>
HP infectie	Helicobacter Pylori infectie



HR	Hazard Rate
IGCLC criteria	International Gastric Cancer Linkage Consortium criteria
ILF	irinotecan, leucovorin en fluorouracil
JGCA	Japanse Gastric Cancer Association
KWF Kankerbestrijding	Koningin Wilhelmina Fonds Kankerbestrijding
MAGIC trial	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial
MDCT	Multidetector Row Computed Tomography
MGC	metachronous gastric cancer
MMC	mitomycin
MMR defect	Mismatch Repair Defect
MPR-reconstructies	Multi Planaire Reconstructies
MRI	Magnetische Resonantie Imaging
M-stadium	Metastase-Stadium
NCR	National Cancer Registration
N-Stadium	Lymfklier-Stadium
OR	Odds Ratio
PELFW schema	cisplatinum, epidoxorubicin en glutathione met ondersteuning van filgrastim)
PET	positron emissie tomografie
PPIs	protompomprenners
RCT	Randomized Controlled Trials (Gerandomiseerde gecontroleerde studies)
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatief Risico
S-1	orale chemotherapie (een 5-FU-afgeleide
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
sm1	minimale submucoale ingroei
SWOG	Southwest Oncology Group
TC	docetaxel samen met cisplatinum
TCF	docetaxel samen met cisplatinum (TC) of samen met cisplatinum en 5-FU
TNM classificatie	Tumor (lymph) Nodes Metastasis classificatie
T-Stadium	Tumor-Stadium
VIKC	Vereniging van Intergrale Kankercentra

### 8. Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is najaar 2007 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Medisch specialisten werkzaam bij de diagnostiek en behandeling van het maagcarcinoom zijn afgevaardigd namens de wetenschappelijke- en beroepsverenigingen (zie [bijlage 1](#)). Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen en vertegenwoordiging van de verschillende disciplines. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en hebben van hun verenigingen het mandaat voor hun inbreng gekregen. Een diëtist was verantwoordelijk voor het onderwerp 'indicaties voor voedings- en/of vitamine ondersteuning'. Medewerkers van onderzoeksbureau Pallas gaven methodologische ondersteuning aan de werkgroep. Twee medewerkers van de VIKC waren verantwoordelijk voor de secretariële ondersteuning en procesbegeleiding.

### 9. Werkgroepleden

#### Werkgroepleden

Dr. R.L.H. Jansen, voorzitter, internist-oncoloog,

Dr. J.J.G.H.M. Bergman, maag-darm-leverarts

Mw. A. Droop, diëtiste

Dr. M. Eeftinck Schattenkerk, chirurg

Mw. dr. N.C.T. van Grieken, patholoog

Dr. H.H. Hartgrink, oncologisch chirurg

Mw. dr. G.A.P. Hospers, internist-oncoloog

E.P.M. Jansen, radiotherapeut

Dr. F.M. Nagengast, maag-darm-leverarts

Mw. dr. I.D. Nagtegaal, patholoog

Mw. dr. E.L. van Persijn van Meerten, radioloog  
Prof.dr. P.D. Siersema, maag-darm-leverarts  
Dr. B.L.A.M. Weusten, maag-darm-leverarts  
Mw. dr. I.M.A. Joung, procesbegeleider

#### Redactie

Dr. H.H. Hartgrink, oncologisch chirurg  
Dr. R.L.H. Jansen, internist-oncoloog  
Mw. dr. I.M.A. Joung, procesbegeleider  
Mw. S. Janssen-van Dijk, secretaresse

#### *10. Wetenschappelijk bewijsvoering*

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er is een goede, recente richtlijn beschikbaar van SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) over 'Management of oesophageal and gastric cancer' <sup>199</sup>. Voor deze richtlijn is op systematische wijze naar literatuur gezocht en is een beoordeling op basis van niveaus van bewijs aan de literatuur gegeven. Deze richtlijn was het uitgangspunt voor de huidige richtlijn, dat wil zeggen dat de huidige richtlijn gebaseerd is op de studies gebruikt in de SIGN richtlijn, aangevuld met meer recente studies. Om deze reden is de zoekactie beperkt tot de periode vanaf 2002. Recente studies (tot en met januari 2008) zijn hieraan toegevoegd. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

Er werd gezocht in de databases Medline en de Cochrane Library. Voor iedere vraag werd een aparte zoekstrategie gebruikt (zie zoekstrategie). Gezocht werd naar publicaties in de talen Nederlands, Engels, Duits en Frans. 'Case-reports' werden geëxcludeerd. Referentielijsten van andere richtlijnen aangaande maagcarcinomen (Earle 2003<sup>62</sup>; NCCN 2008<sup>261</sup>; Peeters 2008<sup>170</sup>) werden gescreend op het voorkomen van nieuwe referenties. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen.

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'best evidence' en daarom werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht; 1. Meta-analyses en systematische reviews; 2. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's); 3. Gecontroleerde studies (CT's). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt controleonderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij de indeling in tabel 1 is gebruikt (gebaseerd op Handleiding Richtlijnontwikkeling CBO<sup>258</sup>).

Indien er voor een bepaalde vraag voldoende kwalitatief goede studies van een hoger niveau beschikbaar waren werd geen gebruik gemaakt van studies van een lager niveau. Bijvoorbeeld als er een goede systematische review beschikbaar was die de vraag beantwoordde is niet verder gezocht naar RCT's. Als er geen systematische review maar wel voldoende goed uitgevoerde RCT's waren is niet gezocht naar CT's.

De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

#### *11. Actualisatie*

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op 5 jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit het programmabureau VIKC bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2013 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een herziene versie van de richtlijn.

#### *12. Houderschap richtlijn*

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. De VIKC is financieel verantwoordelijk en draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

### 13. Juridische betekenis van richtlijnen

Een richtlijn is geen wettelijk voorschrift, maar een document met wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

### 14. Verantwoording

De acht integrale kankercentra in Nederland bevorderen dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. De integrale kankercentra zijn opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast hebben zij een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Landelijk werken integrale kankercentra binnen de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) samen aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteren de integrale kankercentra ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn, de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- Helderheid en presentatie gaan over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- Toepassing houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

### 15. Zoekstrategie

#### Zoekstrategie uitgangsvraag 1 - screening

2 maart 2008

Search	Most Recent Queries	Result	
#58	Search #38 NOT #57	181	Overige artikelen
#51	Search #50 NOT #49	124	Overage review
#56	Search #55 NOT (#49 OR #50 OR #52 OR #53)	106	Overig vergelijkend
#54	Search #53 NOT (#49 OR #51 OR #52)	21	Clinical trial
#52	Search #38 AND #43	8	RCT
#49	Search #38 AND (#41 OR #40)	5	Meta analyse/syst review
#57	Search #49 OR #50 OR #52 OR #53 OR #55	263	

#55	Search #38 AND (#46 OR #47 OR #48)	135
#53	Search #38 AND (#44 OR #45)	27
#50	Search #38 AND #42	125
#48	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	686912
#47	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	384818
#46	Search comparative study [pt]	1359153
#45	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44856
#44	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	524545
#43	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	253688
#42	Search review[pt]	1338084
#41	Search meta-analysis[pt]	17248
#40	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	40544
#38	Search #28 OR #36 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	444
#37	Search #28 OR #36	1431
#36	Search (#7 OR #8) AND #35 AND #27	849
#35	Search screen*[tiab] OR surveillance[tiab]	331115
#33	Search #28 OR #31 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	790
#32	Search #28 OR #31	2563
#31	Search (#7 OR #8) AND #11 AND #27	1987
#28	Search (#7 OR #8) AND (#9 OR #10)	718
#29	Search (#7 OR #8) AND #11 AND #28	472
#30	Search #29 OR #28	718
#27	Search #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #26	97968
#26	Search "hereditary gastric cancer"[tw]	15
#25	Search "E-cadherin[tiab] OR CDH1[tiab]	9654
#24	Search "E-cadherin[tw] OR CDH1[tw]	9815
#23	Search "Helicobacter pylori"[Mesh]	21297
#22	Search "Neoplastic Syndromes, Hereditary"[Mesh]	29649
#21	Search "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR HNPCC[tw]	2687
#20	Search "Anemia, pernicious"[Mesh] OR "Addison's anemia"[tw]	4901
#19	Search "Agammaglobulinemia"[Mesh] OR hypogammaglobulinaemia[tw] OR hypogammaglobulinemia[tw]	5890
#18	Search "adenomatous gastric polyp*" [tw]	3
#17	Search "adenomatous gastric polyps" [tw]	7
#16	Search "Billroth II gastrectomy" [tw] OR "Billroth II procedure" [tw] OR "Billroth II operation" [tw]	336
#15	Search "gastrectomy" [Mesh] OR "Billroth II procedure" [tw] OR "Billroth II operation" [tw]	21256
#14	Search "intestinal metaplasia" [tw]	3079
#13	Search "gastritis, atrophic" [Mesh] OR "chronic atrophic gastritis" [tw]	2083
#12	Search "high-risk population*" [tw] OR "high risk population*" [tw] OR "high-incidence population*" [tw] OR "high incidence population*" [tw]	2395
#11	Search screen*[tiab] OR surveillance[tiab] OR follow-up[tiab] OR	689230

	<b>"follow up"[tiab]</b>	
#10	Search "Mass Screening"[Mesh]	85139
#9	Search "Genetic Screening"[Mesh]	15991
#8	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54971
#7	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92619

**Uitgangsvraag 2****Zoekstrategie 29 januari**

	<b>Queries</b>	<b>Results</b>
#45	Search #44 OR #43 OR #39	186
#48	Search #45 NOT #47	164
#49	Search #22 NOT #46	107
#47	Search #38 NOT #37	39
#37	Search #22 AND #26	7
#36	Search #22 AND #25	110
#35	Search #22 AND (#23 OR #24)	4
#46	Search #45 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	297
#44	Search #22 AND #34	91
#43	Search #22 AND #33	63
#42	Search #22 AND #32	63
#41	Search #22 AND #31	88
#40	Search #22 AND #30	8
#39	Search #22 AND #29	86
#38	Search #22 AND (#27 OR #28)	45
#34	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	681434
#33	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381023
#32	Search "case-control studies"[Mesh]	368181
#31	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh]	637805
#30	Search "cohort" [tiab] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	141796
#29	Search comparative study [pt]	1354992
#28	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44510
#27	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521268
#26	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	251917
#25	Search review[pt]	1329052
#24	Search meta-analysis[pt]	17005
#23	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	39891
#22	Search #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	404
#21	Search #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1032
#20	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND #15	242
#19	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#13 OR #14)	355
#18	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#11 OR #12)	96
#17	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#9 OR #10)	83
#16	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#7 OR #8)	609
#15	Search "Laparoscopy"[Mesh]	42667

#14	Search "Endosonography"[Mesh]	4775
#13	Search "EUS" OR "endoscopic ultrasound" OR "endoscopic echography"	3403
#12	Search mr OR mri	237726
#11	Search "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	177643
#10	Search PET[tw]	28732
#9	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	7810
#8	Search (tomography[Text Word]OR CT[Text Word] OR cat[Text Word])	402784
#7	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	191728
#6	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92203
#5	Search staging[tw] OR TNM[tw]	95068
#4	Search "Neoplasm Staging"[Mesh]	74933
#3	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54724

### uitgangsvraag 3 Chirurgie

#### Zoekstrategie 5 feb. 08

	Queries	Result	
#48	Search #27 NOT #47	1170	Overig
#47	Search #38 OR #39 OR #41 OR #43 OR #45	1539	
#46	Search #45 NOT (#38 OR #39 OR #41 OR #43)	861	Comp
#45	Search #27 AND (#35 OR #36 OR #37)	1110	
#44	Search #43 NOT (#38 OR #39 OR #41)	194	Ct
#43	Search #27 AND (#33 OR #34)	315	
#42	Search #41 NOT (#38 OR #39)	114	Rct
#41	Search #27 AND #32	121	
#40	Search #39 NOT #38	336	Review
#39	Search #27 AND #31	361	
#38	Search #27 AND #30	34	Meta
#37	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	682686	
#36	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381849	
#35	Search comparative study [pt]	1355844	
#34	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44605	
#33	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521938	
#32	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	252281	
#31	Search review[pt]	1330928	
#30	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview" OR meta-analysis[pt]	40052	
#29	Search review[pt] Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	355444	
#28	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview" OR meta-analysis[pt] Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	22114	
#27	Search #22 OR #23 OR #24 OR #25 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	2709	
#26	Search #22 OR #23 OR #24 OR #25	10525	



#25	Search #7 AND #21	910	
#24	Search #7 AND #10	3021	
#23	Search #7 AND #9	2421	
#22	Search #7 AND #8	6381	
#21	Search #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	688198	
#20	Search performance OR "learning curve"	339662	
#19	Search "Clinical Competence"[Mesh]	39888	
#18	Search "case load" OR caseload	1594	
#17	Search volume* AND case*	22398	
#16	Search volume* AND work*	17332	
#15	Search (hospital* OR physician* OR surgeon* OR doctor*) AND volume*	58035	
#14	Search "surgery department, Hospital"[Mesh]	2850	
#13	Search "surgery/manpower"[Mesh]	883	
#12	Search "workload"[Mesh]	9515	
#11	Search workload OR volume	327459	
#10	Search splenectomy OR pancreatectomy OR pancreatico-splenectomy OR pancreas OR spleen	268141	
#9	Search D1 OR D2 OR "node dissection" OR "Lymph Node Excision"[Mesh]	68450	
#8	Search partial OR subtotal OR total	1084484	
#7	Search ((#1 OR #2) AND #4) OR #3 Limits: Humans	34042	
#5	Search ((#1 OR #2) AND #4) OR #3	37700	
#4	Search surgery OR resect* OR operat* OR gastrectomy	2584971	
#3	Search "stomach neoplasms/surgery"[Mesh]	13099	
#2	Search "stomach neoplasms"[Mesh]	54772	
#1	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92348	

## Zoekstrategie uitgangsvraag 4: palliatieve resectie

7 maart 2008

Search	Most Recent Queries	Result	
#32	Search #14 NOT (#24 OR #25 OR #27 OR #29 OR #31)	127	Overig
#31	Search #30 NOT (#24 OR #25 OR #27 OR #29)	165	Ov. vergelijkend
#30	Search #14 AND (#21 OR #22 OR #23)	223	
#29	Search #28 NOT (#24 OR #25 OR #27)	45	Ov. Clinical trial
#28	Search #14 AND (#19 OR #20)	69	
#27	Search #14 AND #18	26	RCT
#26	Search #25 NOT #24	126	Ov. Review
#25	Search #14 AND #17	137	
#24	Search #14 AND (#15 OR #16)	12	Meta-anal./ syst. review
#23	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	687782	
#22	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	385370	
#21	Search comparative study [pt]	1360083	
#20	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44929	
#19	Search "Clinical Trial"[pt]	525082	
#18	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR	253938	

	<b>randomized-clinical-trial[tiab]</b>	
#17	Search <b>review[pt]</b>	1339498
#16	Search <b>meta-analysis[pt]</b>	17285
#15	Search <b>meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"</b>	40649
#14	Search #9 AND #12 Limits: <b>Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch</b>	500
#13	Search #9 AND #12	2452
#12	Search #8 AND #2	25897
#11	Search #9 AND #10	34511
#10	Search #8 OR #2	2111652
#9	Search #5 OR #6	92689
#8	Search <b>"palliative care"[Mesh] OR palliat*</b>	46260
#7	Search <b>"palliative care"[Mesh] OR palliat*[tw]</b>	44788
#4	Search <b>"Stents"[Mesh]</b>	29119
#3	Search <b>"Radiotherapy"[Mesh]</b>	101087
#2	Search <b>surgery[tw] OR resect*[tw] OR operat*[tw] OR bypass[tw] OR chemotherap*[tw] OR radiotherap*[tw] OR stent*[tw]</b>	2091289
#6	Search <b>"Stomach Neoplasms"[Mesh]</b>	55003
#5	Search <b>((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))</b>	92689

#### Uitgangsvraag 5 - Multimodaliteitsbehandeling Search 30 jan. 08

	Queries	Result	
#43	Search #16 NOT #42	494	Overig
#42	Search #29 OR #31 OR #32 OR #34 OR #41	848	
#46	Search #41 NOT (#29 OR #34 OR #32)	344	comp
#41	Search #40 OR #39 OR #36	444	
#40	Search #16 AND #28	226	
#39	Search #16 AND #27	186	
#36	Search #16 AND #23	155	
#34	Search #33 NOT #32	152	Ct
#33	Search #16 AND (#21 OR #22)	215	
#32	Search #16 AND #20	69	Rct
#31	Search #30 NOT #29	285	Review
#30	Search #16 AND #19	313	
#29	Search #16 AND (#17 OR #18)	41	Meta
#28	Search <b>prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]</b>	681926	
#27	Search <b>case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]</b>	381341	
#23	Search <b>comparative study [pt]</b>	1355313	
#22	Search <b>clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]</b>	44546	
#21	Search <b>"Clinical Trial"[Publication Type]</b>	521511	
#20	Search <b>randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]</b>	252042	
#19	Search <b>review[pt]</b>	1329693	
#18	Search <b>meta-analysis[pt]</b>	17025	
#17	Search <b>meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic</b>	39948	

	<b>overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"</b>		
#16	Search #14 AND #7 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, English, French, German, Dutch	1342	
#15	Search #14 AND #7	5306	
#14	Search #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	424223	
#13	Search chemoradiation OR chemotherap* OR chemoradiotherap* OR radiochemotherap* OR neoadjuvant OR neo-adjuvant	225865	
#12	Search "Preoperative Care"[Mesh]	45906	
#11	Search "Postoperative Care"[Mesh]	43344	
#10	Search "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]	17772	
#9	Search "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]	70742	
#8	Search ("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR ("Antineoplastic Agents/surgery"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents/therapy"[Mesh]))	175842	
#7	Search ((#1 OR #2) AND #3) OR #4 Limits: Humans	33474	
#6	Search ((#1 OR #2 ) AND #3) OR #4	36926	
#4	Search "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh]	13090	
#3	Search surgery OR resect* OR operat*	2581465	
#2	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92281	
#1	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54741	

Zoekstrategie zoals in Canadese richtlijn - 4 feb. 08

	<b>Queries</b>	<b>Result</b>	
#27	Search #21 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	251	Comp
#26	Search #20 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	327	Ct
#25	Search #19 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	67	Rct
#24	Search #18 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	208	Review
#23	Search #17 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	37	Meta
#21	Search #7 AND (#14 OR #15 OR #16)	747	
#20	Search #7 AND (#12 OR #13)	945	
#19	Search #7 AND #11	314	
#18	Search #7 AND #10	529	
#17	Search #7 AND (#8 OR #9)	70	
#16	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	682514	
#15	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381757	
#14	Search comparative study [pt]	1355779	
#13	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44581	
#12	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521869	
#11	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	252225	
#10	Search review[pt]	1330652	
#9	Search meta-analysis[pt]	17040	
#8	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic	40010	

	<b>overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"</b>		
#7	Search #1 AND #6	3950	
#6	Search #2 OR #3 OR #4 OR #5	586347	
#5	Search "preoperative or neoadjuvant"[tw] OR "chemotherapy"[tw] OR "radiotherapy"[tw] OR "radiation therapy"[tw] OR "irradiation"[tw] OR "immunotherapy"[tw] OR "chemoimmunotherapy"[tw] OR "immunotherapy"[tw] OR "chemoimmunotherapy"[tw] OR "immunotherapy"[tw] OR "radioimmunotherapy"[tw]	460102	
#4	Search immunotherapy[Mesh]	163157	
#3	Search radiotherapy, adjuvant[Mesh]	10097	
#2	Search chemotherapy, adjuvant[Mesh]	17801	
#1	Search "stomach neoplasm"[Mesh] OR "gastric cancer"[tw]	21373	

### Zoekstrategie uitgangsvraag 7 search 29 januari 2008

	Queries	Result	Publ type
#40	Search #10 NOT #39	100	Overig
#39	Search #26 OR #28 OR #29 OR #30 OR #38	114	
#38	Search #37 OR #36 OR #32	81	Overig comparative
#37	Search #10 AND #25	44	
#36	Search #10 AND #24	44	
#32	Search #10 AND #20	27	
#30	Search #10 AND (#16 OR #18)	13	Clinical trial
#29	Search #10 AND #15	6	RCT
#28	Search #10 AND #27	32	Overig review
#27	Search review[pt]	1329180	
#26	Search #10 AND (#12 OR #13)	1	Meta-analysis/syst review
#25	Search prospective studies[Mesh] OR follow-up studies[Mesh] OR cohort studies[Mesh] OR "cohort"[tiab]	681621	
#24	Search case-control studies[Mesh] OR "case-control"[tiab] OR "case control"[tiab] OR "patient control"[tiab] OR "patient-control"[tiab]	381107	
#20	Search comparative study[pt]	1355049	
#18	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44628	
#16	Search "clinical trial"[Publication Type]	521331	
#15	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	251959	
#13	Search meta-analysis[pt]	17010	
#12	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	39913	
#10	Search (#7 OR #3) AND (#4 OR #5) Limits: Publication Date from 2002 to 2008, English, French, German, Dutch	214	
#7	Search "gastric mucosa"[Mesh]	37884	
#6	Search (#4 OR #5) AND #3	199	
#5	Search ESD OR "endoscopic submucosal dissection"	1114	
#4	Search EMR OR "endoscopic mucosal resection"	2183	
#3	Search "early gastric cancer"	1930	

**Zoekstrategie uitgangsvraag 8: follow up**  
**11 februari 2008**

Search	Most Recent Queries	Result	
#32	Search #18 NOT (#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #31)	117	Overig
#31	Search #18 AND (#23 OR #24 OR #25) NOT (#26 OR #27 OR #28 OR #29)	225	Overig vergelijkend
#29	Search (#18 AND #22) NOT (#26 OR #27 OR #28)	25	Clinical trial
#28	Search #18 AND #21	12	RCT
#26	Search #18 AND #19	2	Meta-anal
#27	Search (#18 AND #20) NOT #19	43	Overig review
#25	Search <b>prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]</b>	683895	
#24	Search <b>case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]</b>	382708	
#23	Search <b>comparative study [pt]</b>	1356681	
#22	Search <b>"Clinical Trial"[Publication Type] OR clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]</b>	542476	
#21	Search <b>randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]</b>	252584	
#20	Search <b>review[pt]</b>	1332779	
#19	Search <b>meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview" OR meta-analysis[pt]</b>	40201	
#18	Search (#15 OR #16) AND #5 Limits: <b>Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch</b>	423	
#17	Search (#15 OR #16) AND #5	1030	
#16	Search #14 AND (#11 OR #12)	99396	
#15	Search #10 AND (#11 OR #12)	43899	
#14	Search <b>"office visit"[tiab] OR "physician visit"[tiab] OR "physical examination"[tiab] OR "imaging"[tiab] OR "marker"[tiab] OR "laparoscop"[tiab] OR frequency[tiab] OR length[tiab]</b>	1031681	
#13	Search <b>"office visit"[tiab] OR "physician visit"[tiab] OR "physical examination"[tiab] OR "imaging"[tiab] OR "marker"[tiab] OR "laparoscop"[tiab] OR frequency[tiab] OR length[tiab])</b>	1031681	
#12	Search <b>("follow-up"[tiab] OR "followup"[tiab] OR "follow up"[tiab] OR monitoring[tiab] OR surveillance[tiab])</b>	611361	
#11	Search <b>"Follow-Up Studies"[Mesh]</b>	351340	
#10	Search #6 OR #7 OR #8 OR #9	381924	
#9	Search <b>(tomography[tiab] OR CT[tiab] OR cat[tiab])</b>	282382	
#8	Search <b>"Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]</b>	192262	
#7	Search <b>PET[tiab]</b>	28113	
#6	Search <b>"Positron-Emission Tomography"[Mesh]</b>	7934	
#5	Search (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	36986	
#4	Search <b>surgery OR resect* OR operat*</b>	2585765	
#3	Search <b>"Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh]</b>	13109	
#2	Search <b>((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))</b>	92410	
#1	Search <b>"Stomach Neoplasms"[Mesh]</b>	54805	

**Zoekstrategie 8 - Follow up - Voeding  
31-januari**

	Queries	Result
#171	Search #170 NOT #169	351
#169	Search #168 NOT #167	38
#167	Search #166 NOT #165	93
#165	Search #153 AND #154	123
#164	Search #153 AND (#155 OR #156)	7
#173	Search #153 NOT #172	317
#172	Search #164 OR #165 OR #167 OR #169 OR #171	524
#170	Search #153 AND (#160 OR #161 OR #162)	372
#168	Search #153 AND (#158 OR #159)	130
#166	Search #153 AND #157	95
#162	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	682039
#161	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381420
#160	Search comparative study [pt]	1355391
#159	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44556
#158	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521583
#157	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	252083
#154	Search review[pt]	1329839
#156	Search meta-analysis[pt]	17028
#155	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	39961
#153	Search #151 AND #110 Limits: Publication Date from 1995 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	841
#152	Search #151 AND #110	2082
#151	Search #111 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150	685934
#150	Search "Enteral Nutrition"[Mesh] OR "enteral nutrition"[tw]	13150
#149	Search "Dumping Syndrome"[Mesh] OR "dumping syndrome"[tw]	2029
#148	Search "Vitamin B 12"[Mesh] OR "vitamin B12"[tw]	19965
#147	Search "Nutritional Status"[Mesh] OR "nutritional status"[tw]	22985
#146	Search "Jejunostomy"[Mesh] OR "needle jejunostomy"[tw] OR *jejunostomy[tiab]	2756
#145	Search nutrition* OR "vitamin*" OR diet* OR supplement*	681385
#144	Search "Diet Therapy"[Mesh] OR "diet therapy"[tw]	53419
#111	Search "Nutrition Therapy"[Mesh]	61382
#110	Search ((#106 OR #107) AND #109) OR #108	36926
#109	Search surgery OR resect* OR operat*	2581746
#108	Search "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh]	13090
#107	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92293
#106	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54741

Zoekstrategie uitgangsvraag Recidief en Metastasen

7 maart 2008

Search	Most Recent Queries	Result	
#44	Search #37 NOT (#38 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43)	231	Overige
#43	Search (#37 AND #26) NOT (#38 OR #40 OR #41 OR #42)	129	Ov.
#42	Search (#37 AND (#30 OR #31 OR #32)) NOT (#38 OR #40 OR #41)	159	Review Ov. vergelijkend



#41	Search (#37 AND (#28 OR #29)) NOT (#38 OR #40)	107	Clinical trial RCT Meta-anal.
#40	Search (#37 AND #27) NOT #38	25	
#38	Search #37 AND (#24 OR #25)	18	
#32	Search <b>prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]</b>	687782	
#31	Search <b>case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]</b>	385370	
#30	Search <b>comparative study [pt]</b>	1360083	
#29	Search <b>clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]</b>	44929	
#28	Search <b>"Clinical Trial"[Publication Type]</b>	525082	
#27	Search <b>randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]</b>	253938	
#26	Search <b>review[pt]</b>	1339498	
#25	Search <b>meta-analysis[pt]</b>	17285	
#24	Search <b>meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"</b>	40649	
#37	Search #21 AND #35 Limits: <b>Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch</b>	669	
#36	Search #21 AND #35	2793	
#35	Search (#9 OR #10) AND #34	15655	
#34	Search #16 OR #17 OR #11 OR #12	259054	
#21	Search #13 OR #14 OR #15	227422	
#17	Search <b>palliat*</b>	46260	
#16	Search <b>"Palliative Care"[Mesh]</b>	28073	
#15	Search <b>chemoradiation OR chemotherap* OR chemoradiotherap* OR radiochemotherap* OR neoadjuvant OR neo-adjuvant</b>	227422	
#14	Search <b>"Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]</b>	71324	
#13	Search <b>"Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]</b>	17992	
#12	Search <b>"Neoplasm Metastasis"[Mesh]</b>	116525	
#11	Search <b>metastas* OR inopera*</b>	216737	
#10	Search <b>((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* ))</b>	92660	
#9	Search <b>"stomach neoplasms"[Mesh]</b>	55003	

### 16. Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site <http://www.oncoline.nl/> en afgeleide producten van deze website berusten bij de VIKC of houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de VIKC of houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website <http://www.oncoline.nl/> of naar richtlijnen op deze website.

Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

### *17. Implementatie*

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de regionale Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Daarnaast wordt de richtlijn beschikbaar gesteld op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) (de website van de VIKC).

In principe worden voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn richtlijnindicatoren opgesteld. Middels een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject kan input leveren bij de revisie van de richtlijn.

# Notities

## Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

<b>Voor artikelen betreffende interventie</b>	
<b>A1</b>	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
<b>A2</b>	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
<b>B</b>	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
<b>C</b>	niet-vergelijkend onderzoek;
<b>D</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

## **Voor artikelen betreffende diagnostiek**

<b>A1</b>	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
<b>A2</b>	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
<b>B</b>	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
<b>C</b>	niet-vergelijkend onderzoek;
<b>D</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

## **Niveau van bewijs van de conclusies**

<b>1</b>	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
<b>2</b>	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
<b>3</b>	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
<b>4</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

## **Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht**

### **Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)**

A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gebaseerd op juni 2001). Geoperationaliseerd als onderzoeken die voldoen aan drie van de vier cruciale criteria: concealed allocation; blinding van uitkomst meting; intention-to-treat analyse; en voldoende grote N (> 100);

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### **Voor artikelen betreffende prognose en etiologie:**

A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;

A2 prospectieve cohort studies, van voldoende omvang (N>100), met een voldoende follow-up, met adequate controle van confounding, waarbij selectieve follow-up voldoende uitgesloten;

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### **Voor artikelen betreffende: diagnostiek**

A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;

A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest (gouden standaard) waarbij alle patiënten beide testen hebben ondergaan; waarbij beide testen onafhankelijke zijn beoordeeld; met een voldoende grote serie (N>100) en een opeenvolgende serie van patiënten

B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### **Niveau van bewijs van de conclusies**

1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van

niveau A1 of A2

2 ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B

3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C

4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.