

Betere behandeling stadium I/II kan door lymfeklier 'mapping procedures'

Betere stadiëring darmkanker nodig

dr. D.J. Lips,
dr. J.C. van der Linden,
dr. H.F. Pruijt,
dr. K. Bosscha,
Jeroen Bosch ziekenhuis, af-
delingen chirurgie/pathologie/
oncologie

dr. G.J. Liefers,
dr. V.T.H.B.M. Smit,
prof. dr. C.J.H. van de Velde,
Leids Universitair Medisch
Centrum, afdelingen chirurgie
en chirurgie/pathologie

Correspondentieadres:
d.lips@jzbz.nl;
c.c. redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

Het recidiepercentage voor een tumor die alleen in de darm is gelokaliseerd en chirurgisch verwijderd, is hoog. Om beter inzicht te krijgen in mogelijke uitzaaiingen is het nodig lymfeklieren gedetailleerder te onderzoeken.

Bij het stadium I/II coloncarcinoom is de tumor alleen gelokaliseerd in de darm en zijn er geen lymfeklier- of afstandsmetastasen. De behandeling is chirurgische resectie. Ondanks een in opzet curatieve resectie is het bekend dat bij tot 30 procent van de patiënten met stadium I en II binnen vijf jaar de tumor locoregionaal of systemisch recidiveert.¹⁻³ Dit betekent dat deze tumoren al in een vroeg stadium, voor de primaire behandeling, gedissemineerd moeten zijn. Het hoge recidiepercentage vormt een groot probleem voor de Nederlandse gezondheidszorg.

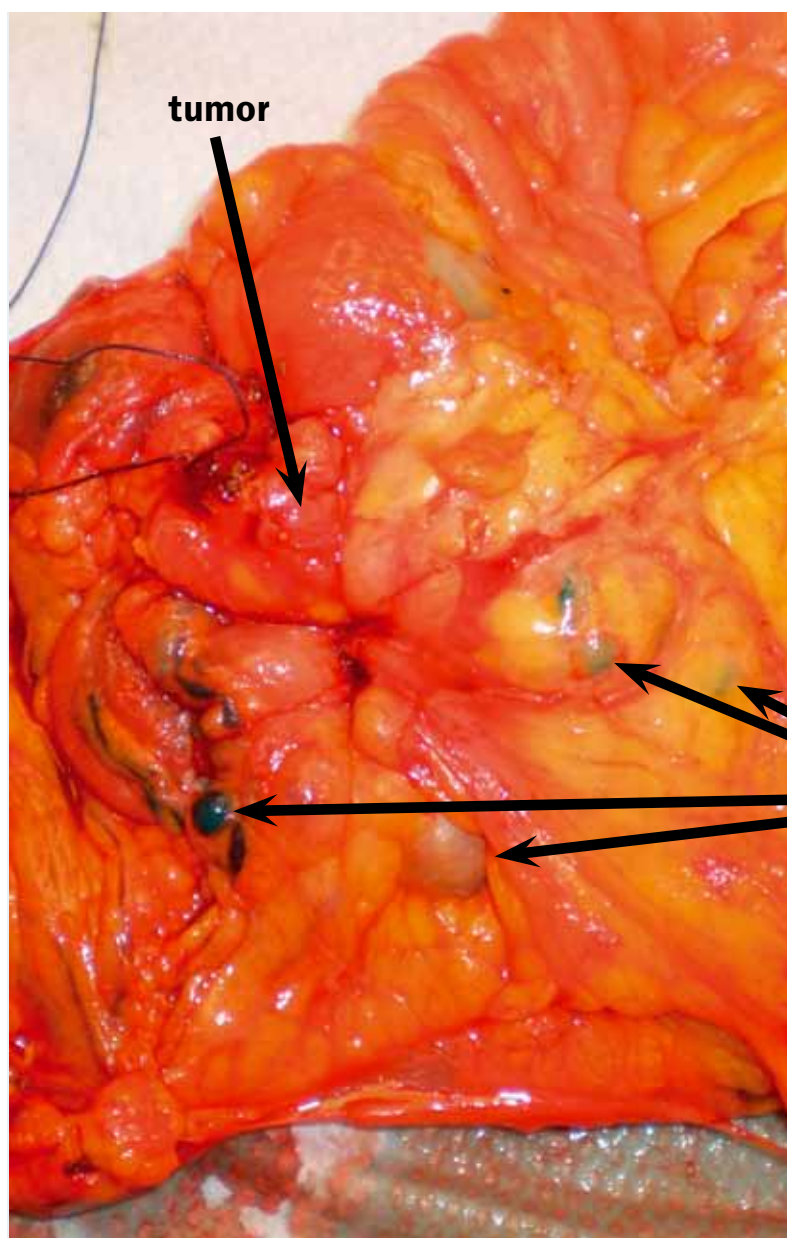
Coloncinoom is met een jaarlijkse incidentie in Nederland van 11.000 patiënten een veel voorkomende maligniteit en door groei van de bevolking in combinatie met de vergrijzing zal de incidentie alleen maar toenemen. Stadium I/II-patiënten vormen met 54 procent van alle nieuwe gevallen van coloncarcinoom een grote groep (gegevens VIKC, www.VIKC.net). Het gaat in Nederland naar schatting om 1782 stadium I/II-patiënten (11.000 patiënten x 54% stadium I/II x 30% recidief) met een tumorrecidief per jaar.

Arbitrair

Het feit dat tumor recidiveert na chirurgische resectie betekent dat er residuele tumor is achtergebleven. De huidige stadiëring stelt ons

niet in staat deze hoog-risico stadium I/II-populatie te identificeren. Eén van de onderdelen bij het bepalen van het juiste stadium is de aan- of afwezigheid van lymfekliermetastasen (N-status) in het chirurgisch resectiepreparaat. Hoe meer lymfeklieren kunnen worden onderzocht, hoe betrouwbaarder is de uitspraak dat een patiënt daadwerkelijk een No-status heeft.¹⁻⁴⁻⁹ In Nederland wordt een relatief arbitrair aantal van minimaal tien lymfeklieren aangehouden.¹ Uit retrospectief onderzoek uit verscheidene ziekenhuizen blijkt dat bij een hoog percentage patiënten (minimaal 35%) dit aantal niet wordt gehaald en dat kan van invloed zijn op een adequate stadiëring.⁷⁻¹⁰ Het huidige beleid in Nederland is dat bij een onvoldoende onderzocht aantal lymfeklieren er een indicatie is voor adjuvante chemotherapie.¹ Desondanks tonen enkele van deze studies dat de insufficiënte stadiëring niet wordt 'gecompenseerd' door adjuvante behandeling.¹⁰⁻¹¹ Bij onvoldoende onderzochte lymfeklieren wordt maar bij minder dan 50 procent adjuvante chemotherapie aangeboden. Patiënten lijden mogelijk van deze *understaging* en hen wordt de keuze voor adjuvante behandeling onthouden. De recidief- en overlevingscijfers in Nederland behoren niet tot de internationale top, hetgeen wordt bepaald door veel factoren waaronder zorginfrastructuur, preventie- en screeningsprogramma's, kwaliteit van diagnostiek en (multidisciplinaire) behandeling.¹²⁻¹³ Een verbeteringslag is nodig, omdat de kwaliteit van de behandeling in belangrijke

Het hoge recidiepercentage is een groot probleem



Ex vivo schildwachtklierprocedure

Het doel van de schildwachtklierprocedure bij het coloncarcinoom is om pathologisch onderzoek te kunnen uitbreiden in de lymfeklieren met het hoogste risico op metastasering. Naast standaard-H&E-kleuring en onderzoek van twee coupes per klier worden in de schildwachtklieren *serial sectioning* (meerdere coupes per klier) en immunohistochemische kleuringen (specifiek gericht op tumorcellen) uitgevoerd. Hierbij vergroot de detectiekans van met name de kleinere metastasen, de zogenaamde micrometastasen (< 2 mm). Schildwachtklierprocedures worden in vivo en ex vivo uitgevoerd, waarbij beide procedures vergelijkbaar zijn qua kwaliteit en *upstaging*-percentage. De ex vivo procedure is echter technisch het makkelijkst uitvoerbaar.

Colonresectiepreparaat na ex vivo schildwachtklierprocedure.

beeld: auteur

Schildwachtklierprocedures		
	in vivo	ex vivo
techniek/toepasbaarheid	moeilijk	makkelijk
	subserosale injectiekleurstof	submucosale/subserosale injectiekleurstof
aantal schildwachtklieren	2-3	2-3
accuratesse	90-95%	90-100%
negatief voorspellende waarde	93-97%	80-100%
upstaging percentage	18-35%	19-57%
Resultaten van in vivo en ex vivo schildwachtklierprocedures bij coloncarcinoom.		

mate de prognose bepaalt.¹⁴⁻¹⁶ Ook met het oog op de kosten is het wenselijk de stadiëring te optimaliseren. Door Steenbergen et al. is berekend dat adequate stadiëring 35.000 euro aan chemotherapiekosten per patiënt bespaart bij patiënten met een te lage lymfeklieropbrengst.¹⁰ Aangezien er jaarlijks bij meer dan 2000 van de stadium I/II-patiënten (11.000 patiënten x 54% stadium I/II x 35% minder dan tien lymfeklieren) een onvoldoende lymfeklieropbrengst wordt gezien, zou adequate stadiëring een aanzienlijke besparing kunnen geven. Toch wordt, als gezegd, op dit moment aan minder dan 50 procent van deze patiënten chemotherapie aangeboden.

SAMENVATTING

- De huidige prognose van patiënten met stadium I/II coloncarcinoom is matig, met tot 30 procent recidief binnen vijf jaar.
- Inadequate lymfeklierstadiëring na initiële chirurgische behandeling is hier mogelijk debet aan.
- Verbetering is mogelijk door schildwachtklierprocedures, standaardisatie en verbetering van pathologisch onderzoek, en eventueel de detectie van micrometastasen.



De literatuurlijst, eerdere MC-artikelen over darmkanker en een link naar de uitzending van Buitenhof vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Betere stadiëring

Door de introductie van *sentinel lymph node mapping* (SLNM), ofwel lymfeklier *mapping procedures* is in meerdere studies het aantal onderzochte lymfeklieren drastisch verbeterd.¹⁰⁻¹⁷⁻¹⁹ Lymfeklier *mapping procedures* kunnen zowel in vivo als ex vivo worden uitgevoerd en zijn makkelijk te implementeren in de dagelijkse Nederlandse praktijk.¹⁹⁻²¹ Ze maken het mogelijk de eerste-echelonklieren te detecteren die draineren op de tumor.


In No-patiënten kan pathologische *ultrastaging* worden uitgevoerd op deze eerste-echelonklieren, dat wil zeggen het onderzoeken van meerdere coupes per klier (in plaats van standaard twee) en de detectie van micrometastasen door middel van immunohistochemische kleuringen of PCR-technieken.²¹⁻²³

De aanwezigheid van micrometastasen bij patiënten met stadium I/II coloncarcinoom correleert met een slechtere prognose.²⁻³⁻²³ Misschien kan adjuvante chemotherapie bij de hoog-risico stadium I/II-coloncarcinoom-patiënt de prognose verbeteren, net als bij stadium III coloncarcinoom. Door introductie van lymfeklier *mapping procedures* en de detectie van micrometastasen is het mogelijk patiënten

met een hoog risico op recidief op een gestandaardiseerde manier te identificeren.²⁴ Gerandomiseerd onderzoek zal moeten uitwijzen of toevoeging van adjuvante chemotherapie de prognose voor deze groep daadwerkelijk verbetert.

Tot op heden is het effect van chemotherapie in stadium I/II patiënten niet bewezen en behoort daarom niet standaard tot de behandeling.

Veel zaken rondom de diagnostiek en behandeling van patiënten met coloncarcinoom gaan erg goed. Lymfeklierstadiëring kan alleen nog beter.

Op 24 januari sprak minister Klink in het programma Buitenhof zijn zorg uit over bovengeschetste situatie en zei te verwachten dat het veld hier verbetering in zal brengen. Door aandachtig te kijken naar verbeterpunten, de implementatie van schildwachtklierprocedures en de selectie van een hoog-risicopatiënten-categorie aan de hand van micrometastasering, zullen de ziektevrije en totale overleving mogelijk verbeteren. De rol van adjuvante chemotherapie bij de hoog-risicopatiëntencategorie moet worden onderzocht met gerandomiseerd, multicenter klinisch onderzoek. 

lezersoproep

‘Geachte collega’

Binnenkort verschijnt een special van Medisch Contact over samenwerking. Graag ontvangen wij voorbeelden van opmerkelijke, erbarmelijke of excellente samenwerking met een ‘geachte collega’. Werkt u met iemand op een bijzondere manier heel goed samen? Krijgt u wel eens een onbegrijpelijke verwijsbrief of juist een onzinnige ontslagbrief? Heeft u zich wel eens geschoffeerd, vernederd of geïrriteerd gevoeld? Of kunt u met een verhaal illustreren dat de samenwerking op rolletjes verloopt? Transmuraal, binnen de maatschap, tussen cure en care, alles mag.

Zet uw verhaal over een opmerkelijk staaltje van samenwerking in maximaal 400 woorden op schrift, en stuur het vóór maandag 12 april aan redactie@medischcontact.nl.

De beste bijdragen krijgen een plaats in de special en/of op onze website. Wij behouden ons het recht voor bijdragen te redigeren en zo nodig in te korten.



Referenties

1. Vereniging van Integrale Kankercentra. Richtlijn 'coloncarcinoom'. www.oncoline.nl. 2008. Ref Type: Electro-nische Citatie
2. Nicastrì DG, Doucette JT, Godfrey TE, Hughes SJ. Is Occult Lymph Node Disease in Colorectal Cancer Patients Clinically Significant? A Review of the Relevant Literature. *J Mol Diagn* 2007; 9(5): 563-71.
3. Iddings D, Ahmad A, Elashoff D, Bilchik A. The Prognostic Effect of Micrometastases in Previously Staged Lymph Node Negative (N0) Colorectal Carcinoma: a Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(11): 1386-92.
4. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK, Talamonti MS, Winchester DP, Russell TR, Ko CY. Lymph Node Evaluation As a Colon Cancer Quality Measure: a National Hospital Report Card. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(18): 1310-7.
5. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph Node Counts, Rates of Positive Lymph Nodes, and Patient Survival for Colon Cancer Surgery in Ontario, Canada: a Population-Based Study. *J Surg Oncol* 2006; 93(6): 439-45.
6. Goldstein NS. Lymph Node Recoveries From 2427 PT3 Colorectal Resection Specimens Spanning 45 Years: Recommendations for a Minimum Number of Recovered Lymph Nodes Based on Predictive Probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(2): 179-89.
7. Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, Plukker JT. Impact of the Number of Histologically Examined Lymph Nodes on Prognosis in Colon Cancer: a Population-Based Study in the Netherlands. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2): 260-7.
8. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F, Zardo L, Rosso R. Prognostic Evaluation of Stage B Colon Cancer Patients Is Improved by an Adequate Lymphadenectomy: Results of a Secondary Analysis of a Large Scale Adjuvant Trial. *Ann Surg* 2002; 235(4): 458-63.
9. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, Doglietto GB, Crucitti F. Accurate Lymph-Node Detection in Colorectal Specimens Resected for Cancer Is of Prognostic Significance. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(2): 143-54.
10. van Steenbergen LN, van Lijnschoten G, Rutten HJ, Lemmens VE, Coebergh JW. Improving Lymph Node Detection in Colon Cancer in Community Hospitals and Their Pathology Department in Southern Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2009.
11. Lemmens VE, van Lijnschoten I, Janssen-Heijnen ML, Rutten HJ, Verheij CD, Coebergh JW. Pathology practice patterns affect lymph node evaluation and outcome of colon cancer: a population-based study. *Ann Oncol* 2006; 17(12): 1803-9.
12. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL. Cancer Survival in Five Continents: a Worldwide Population-Based Study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 730-56.
13. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I. Recent Cancer Survival in Europe: a 2000-02 Period Analysis of EURO-CARE-4 Data. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 784-96.
14. van Steenbergen LN, Lemmens VE, Louwman MJ, Straathof JW, Coebergh JW. Increasing Incidence and Decreasing Mortality of Colorectal Cancer Due to Marked Cohort Effects in Southern Netherlands. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18(2): 145-52.
15. van Gijn W, Krijnen P, Lemmens VE, den Dulk M, Putter H, van de Velde CJ. Quality Assurance in Rectal Cancer Treatment in the Netherlands: A Catch Up Compared to Colon Cancer Treatment. *Eur J Surg Oncol* 2009.
16. den Dulk M, van de Velde CJ. Time to Focus on the Quality of Colon-Cancer Surgery. *Lancet Oncol* 2008; 9: 815-7.
17. Bilchik AJ, DiNome M, Saha S, Turner RR, Wiese D, McCarter M, Hoon DS, Morton DL. Prospective Multicenter Trial of Staging Adequacy in Colon Cancer: Preliminary Results. *Arch Surg* 2006; 141(6): 527-33.
18. Saha S, Seghal R, Patel M, Doan K, Dan A, Bilchik A, Beutler T, Wiese D, Bassily N, Yee C. A Multicenter Trial of Sentinel Lymph Node Mapping in Colorectal Cancer: Prognostic Implications for Nodal Staging and Recurrence. *Am J Surg* 2006; 191(3): 305-10.
19. van der Zaag ES, Buskens CJ, Kooij N, Akol H, Peters HM, Bouma WH, Bemelman WA. Improving Staging Accuracy in Colon and Rectal Cancer by Sentinel Lymph Node Mapping: A Comparative Study. *Eur J Surg Oncol* 2009.
20. Kelder W, Braat AE, Karrenbeld A, Grond JA, De Vries JE, Oosterhuis JW, Baas PC, Plukker JT. The Sentinel Node Procedure in Colon Carcinoma: a Multi-Centre Study in The Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(12): 1509-14.
21. van Schaik PM, van der Linden JC, Ernst MF, Gelderman WA, Bosscha K. Ex Vivo Sentinel Lymph Node 'Mapping' in Colorectal Cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(10): 1177-82.
22. Doekhie FS, Mesker WE, Kuppen PJ, van Leeuwen GA, Morreau H, de Bock GH, Putter H, Tanke HJ, van de Velde CJ, Tollenaar RA. Detailed Examination of Lymph Nodes Improves Prognostication in Colorectal Cancer. *Int J Cancer* 2009; Epub ahead of print.
23. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, Hermans J, van Krieken JH, Cornelisse CJ, Tollenaar RA. Micrometastases and Survival in Stage II Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 223-8.
24. Link uitspraken minister Klink, Buitenhof 24 januari 2010, <http://www.uitzendinggemist.nl/index.php/serie?serID=114&md5=abacde7cfa5c3557c9dc3c390b55ec18>