

## Samenvatting

Hoewel de incidentie van maagkanker daalt, staat het wereldwijd nog immer op de tweede plaats als meest frequente doodsoorzaak aan kanker. Chirurgische series uit Europa en Noord-Amerika laten overlevingscijfers zien, die veel lager liggen dan die in landen van het Verre Oosten. Om die reden is er al veel klinisch wetenschappelijk onderzoek verricht met als doel deze resultaten te verbeteren. Deze studies zullen hieronder kort aangestipt worden, maar worden uitgebreid besproken in **hoofdstuk 1**. In dit hoofdstuk komen tevens de etiologische, pathologische, epidemiologische aspecten en preventie, diagnostiek en chirurgische behandeling aan de orde. Hierbij komt naar voren dat postoperatieve chemoradiatie, zoals deze in een gerandomiseerde fase III studie door de SWOG/Intergroup (South-West Oncology Group/Intergroup) uitgezocht werd, een strategie is die de (ziektevrije) overleving gunstig verbetert. Met het oogmerk postoperatieve chemoradiotherapie, gebaseerd op de resultaten van deze SWOG/Intergroup ook hier te implementeren, hebben wij een aantal klinische onderzoeken geïnitieerd welke radiotherapie combineerden met intensievere gelijktijdig toegediende chemotherapie. De hypothese was dat de resultaten van de SWOG/Intergroup studie verder verbeterd zouden kunnen worden met een effectiever, geïntensiveerd maar ook draaglijker chemotherapie schema. In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van een fase I-II onderzoek gepresenteerd dat verricht was in het Nederlands Kanker Instituut samen met twee ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk. In deze dosis escalatie studie werd de maximaal tolerabele dosis (MTD) en het toxiciteitsprofiel bepaald van postoperatieve radiotherapie gecombineerd met gelijktijdige toediening van capecitabine, een oraal toegediend medicijn welke continue infusie met 5-FU nabootst. In dit onderzoek ontvingen patiënten, nadat ze eerst 2 weken alleen capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> bid) gehad hadden, capecitabine (650-1000 mg/m<sup>2</sup> oraal, 2 maal daags, 5 dagen per week) in

een dosis escalatie schema gecombineerd met radiotherapie op doordeweekse dagen gedurende vijf weken. 64 patiënten maakten de behandeling af zoals gepland was. Tijdens de chemoradiotherapie fase ontwikkelden slechts 4 patiënten in totaal 4 maal graad III dosis limiterende toxiciteit. De vooraf vastgestelde hoogste dosis capecitabine van  $1000 \text{ mg/m}^2$  twee maal daags oraal werd goed verdragen en daarmee veilig bevonden voor verder klinisch onderzoek. Gelijktijdig werd, in andere studie, hetzelfde bestralingsschema (45 Gy in 25 fracties) gecombineerd met oplopende dagelijkse doseringen van cisplatinum (intraveneus) en capecitabine (oraal) bij patiënten die in opzet curatief geopereerd waren in verband met maagkanker (**hoofdstuk 3**). Ook deze patiënten begonnen de behandeling met twee weken alleen capecitabine ( $1000 \text{ mg/m}^2$  bid). Vervolgens ontvingen zij tijdens de bestraling dagelijks cisplatinum en capecitabine, volgens een alternerend dosis escalatie schema. In dit onderzoek maakten 31 patiënten de behandeling af en ontwikkelden 8 patiënten 9 maal graad III en eenmaal graad IV toxiciteit (voornamelijk hematologisch van aard) tijdens de fase van de chemoradiotherapie. De maximaal tolerabele dosis (MTD) was  $650 \text{ mg/m}^2$  capecitabine twee maal daags en  $5 \text{ mg/m}^2$  cisplatinum dagelijks.

Omdat dagelijkse toediening van cisplatinum logistiek lastig is voor zowel patiënten als ziekenhuizen, is vervolgens ook de wekelijkse toediening van cisplatinum gelijktijdig met dagelijkse bestraling en capecitabine onderzocht (**hoofdstuk 4**). In dit onderzoek ontvingen patiënten, nadat ze eerst 2 weken alleen capecitabine ( $1000 \text{ mg/m}^2$  bid) gehad hadden, gelijktijdig met bestraling capecitabine ( $575\text{-}650 \text{ mg/m}^2$  oraal, 2 maal daags, 5 dagen per week) en cisplatinum ( $20\text{-}25 \text{ mg/m}^2$  i.v., eenmaal per week) volgens een vooraf gedefinieerd dosis escalatie schema. 31 patiënten voldeden aan de inclusiecriteria en begonnen aan de behandeling. Tijdens de

chemoradiotherapie fase ontwikkelden 7 patiënten 10 maal graad III en eenmaal grade IV (voornamelijk hematologisch van aard) toxiciteit. De MTD werd gedefinieerd op 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. één keer per week voor cisplatinum en 575 mg/m<sup>2</sup> twee maal daags oraal voor capecitabine.

Dit doseringsschema is vervolgens verwerkt in de experimentele arm van de momenteel lopende multicentrische fase III studie (CRITICS; Clinicaltrials.gov NCT 00407186) welke geïnitieerd is door enkele Nederlandse centra.

Het lijkt er op dat met postoperatieve chemoradiotherapie het recidiefpercentage verminderd en de overleving verlengd kan worden. Echter, een aantal zaken verdient nog nader onderzoek, in het bijzonder de late effecten van deze behandeling. Door radiotherapie geïnduceerde nierschade staat bekend als één van de meest belangrijke dosis limiterende factoren bij bestraling van de bovenbuikorganen. Zowel door anderen als door ons is aangetoond, bij de behandeling van het maaglymfoom, dat bestraling een dosis- en volumeafhankelijke afname in nierfunctie induceert, welke met de tijd geleidelijk verslechtert en geassocieerd is met het ontwikkelen van (renovasculaire) hypertensie. **Hoofdstuk 5** beschrijft een prospectieve studie met 44 patiënten die postoperatieve chemoradiotherapie in verband met maagkanker ondergingen en laat een progressieve afname van 11% (p=0.012) in linker nierfunctie na 6 maanden en een afname van 52% (p<0.001) na 18 maanden zien. Hoewel slechts één van de patiënten een klinisch manifeste renale nierdysfunctie ontwikkelde, illustreert dit toch de noodzaak van technisch hoogstaande en nauwkeurige bestralingstechnieken (bijv. 3D-conformatie, IMRT en IGRT) om beschadiging van de nieren tot het minimum te beperken.

Gezien de nabijheid van kritische organen als de nieren en lever nabij het doelgebied (clinical target volume; CTV) bij bestraling van maagkanker, en vanwege de noodzaak van een duidelijk intekenprotocol voor het CTV in een multicentrische fase III studie, is er een op CT-scans gebaseerde intekenatlas ontwikkeld. In **hoofdstuk 6** wordt de inter-observer variatie bij het bepalen van een CTV voor een enkelvoudige maagkanker patiënt door vertegenwoordigers van 10 afzonderlijke bestralingsafdelingen geanalyseerd. Zoals al bekend was van radiotherapie studies bij hoofdhalskanker- en prostaatkankerpatiënten, werd ook bij maagkanker een grote variatie gevonden in het doelgebied, in het bijzonder aan de caudale zijde.

In dit proefschrift worden drie fase I-II studies beschreven die geleid hebben tot een geïntensiveerd concurrent chemoradiotherapie protocol voor de postoperatieve behandeling van maagkanker. Het exacte voordeel van deze strategie wordt momenteel uitgezocht in een gerandomiseerde fase III studie (CRITICS). De resultaten van deze studie zullen echter nog enkele jaren op zich laten wachten. Ondertussen is er een retrospectief onderzoek verricht naar de eerste 115 patiënten uit ons instituut, die de chemoradiotherapie volledig hadden afgerond en voldoende follow up hadden, om een beeld te krijgen op welke wijze chemoradiotherapie de locoregionale controle en overleving beïnvloedt (**hoofdstuk 7**). Deze patiënten werden vergeleken met patiënten die deel hadden genomen aan de zogenaamde D1 vs. D2 studie zoals deze werd uitgevoerd door de Dutch Gastric Cancer Group en waarbij er gerandomiseerd werd tussen D1 (beperkte lymfklierdissectie) en D2 (uitgebreide lymfklierdissectie) chirurgie. Er werd een significant verbeterde lokale controle maar gelijke overleving gevonden bij patiënten die postoperatief chemoradiotherapie ondergingen in vergelijking met chirurgie alleen. Bovendien werden er bij patiënten die langdurig lokaal ziektevrij bleven na chemoradiotherapie,

ongewone metastasen op afstand (bijv. hersenen) geconstateerd, hetgeen impliceert dat ook bij maagkanker, verbeterde locale controle het ziekteverloop kan beïnvloeden. Na chemoradiotherapie werd wel vaker peritonitis carcinomatosa gevonden, hetgeen mogelijk een gevolg is van intensievere controle middels CT-scans in deze groep. Het beperkte aantal patiënten in de chemoradiotherapie groep en de korte follow up duur, zijn waarschijnlijk de voornaamste redenen dat de toegenomen locale controle zich (nog) niet vertaald heeft in verbeterde overleving.

## CONCLUSIES EN TOEKOMST

Nadat de uitkomsten van zowel de MAGIC als de SWOG/Intergroup studies gepubliceerd waren, die beide een overlevingswinst aantoonde, bleef de vraag over wat de plaats is van postoperatieve chemoradiotherapie bij de optimale behandeling van resectabele maagkanker. Om die reden is een prospectief gerandomiseerde fase III studie begonnen die deze vraag tracht te beantwoorden. Een geoptimaliseerd chemoradiotherapie schema met de radiosensiterende middelen cisplatinum en capecitabine tijdens de gehele bestralingsbehandeling is gebaseerd op de fase I-II studies, die beschreven worden in dit proefschrift. Verder wordt in dit proefschrift ook aandacht besteed aan late effecten van postoperatieve maagbestraling op de nieren, die de noodzaak van het gebruik van optimale 3D-conformatie, IMRT (Intensity-Modulated RadioTherapy) of IGRT (Image-Guided RadioTherapy) onderstrepen. Bovendien is continue evaluatie van intekenprotocollen van groot belang, omdat in dit proefschrift ook grote interobserver variatie bij het intekenen van doelgebieden aan het licht komt. Studies, zoals die in hoofdstuk 7, die recidiefpatronen na chemoradiotherapie vergelijken met studies na chirurgie alleen, zouden hierbij een

belangrijke rol kunnen spelen. Toekomstige studies met heldere intekenprotocollen en veilige radiotherapietechnieken dienen geanalyseerd worden op hun effect op het recidiveringspatronen van de ziekte. Veranderingen in één van de behandelingsmodaliteiten kunnen, net als bij chirurgische behandelingen, alleen doorgevoerd worden op basis van dit soort studies.

Om patiëntselectie en behandeling op maat te verbeteren, moet de waarde van genetische studies, biomarkers en gevalideerde prognostische testen, zoals de Maruyama-index en het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram voor maagkanker verder uitgezocht worden. Verbeterde patiëntselectie om meer geïndividualiseerde (targeted) behandelingen mogelijk te maken, kan wellicht ook mogelijk gemaakt worden door betere beeldvorming (PET; endoecho; MRI) en door genexpressie profielen in tumormateriaal. Echter, alle stappen leidende naar verbeterde behandelingsresultaten dienen eerst hun plaats te bewijzen in goed ontworpen gerandomiseerd fase III klinisch onderzoek.