

FDG-PET/CT en stadiëringslaparoscopie bij maagcarcinoom

FDG-PET/CT and staging laparoscopy in gastric adenocarcinoma

drs. E.C. Gertsen¹, dr. H.J.F. Brenkman², dr. E. Vegt³, prof. dr. R. van Hillegersberg⁴, prof. dr. P. Siersema⁵ en dr. J.P. Ruurda⁴, namens het PLASTIC-studieteam

SAMENVATTING

De huidige landelijke richtlijn voor maagcarcinoom adviseert om bij patiënten met een hoogrisico-, chirurgisch resectabele tumor (cT3-4b, N0-3, M0) een FDG-PET/CT en stadiëringslaparoscopie te verrichten. De richtlijn is gebaseerd op één buitenlandse studie, die heeft aangetoond dat FDG-PET/CT en laparoscopie kosteneffectief zijn door het detecteren van additionele metastasen, waardoor meer patiënten de juiste behandeling kunnen ondergaan. In het kader van zorgevaluatie is de PLASTIC-studie opgezet, die de toegevoegde waarde en kosteneffectiviteit van FDG-PET/CT en laparoscopie bij het stadiëren van maagcarcinoom in Nederland onderzoekt.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:155-8)

SUMMARY

The current Dutch guideline for gastric cancer recommends that in patients with a high-risk, surgical resectable tumor (cT3-4b, N0-3, M0) FDG-PET/CT and staging laparoscopy should be performed. The guideline is mostly based on a single paper that demonstrated that FDG-PET/CT and laparoscopy are cost-effective by detecting additional metastases, leading to a more tailored treatment plan for patients. In the context of care evaluation, the PLASTIC study has been designed, which investigates the additive role and cost-effectiveness of FDG-PET/CT and laparoscopy in staging gastric cancer in the Netherlands.

INLEIDING

Maagcarcinoom is de vijfde meest voorkomende kankersoort ter wereld.¹ In Nederland krijgen jaarlijks 1.200 patiënten maagcarcinoom.² De curatieve behandeling van maagcarcinoom bestaat uit een (partiële) maagresectie met lymfeklierdissectie, bij voorkeur gecombineerd met perioperatieve chemotherapie.³ Slechts 500 patiënten per jaar ondergaan een dergelijk curatieve behandeling, omdat de ziekte vaak pas in een gevorderd stadium wordt gediagnosticeerd.⁴ Bovendien blijft de prognose van patiënten die een curatieve

behandeling ondergaan relatief slecht, met een vijfjaarsoverleving van 20-40%, wat voornamelijk te wijten is aan progressie van ziekte.^{3,5}

In de initiële stadiëring van maagcarcinoom staan een gastroscopie en een computertomografie (CT) van de thorax en het abdomen centraal. Tijdens gastroscopie wordt de tumorgrootte en -locatie bepaald en tumorweefsel afgenomen voor histopathologisch onderzoek. Met de CT wordt de lokale uitgebreidheid van de tumor bepaald en worden eventuele metastasen opgespoord. Helaas is de accuratesse van CT voor

¹arts-onderzoeker heelkunde, afdeling Heelkunde, UMC Utrecht, ²anios heelkunde, afdeling Heelkunde, Diaconessenhuis, UMC Utrecht, ³nucleair geneeskundige, afdeling Nucleaire Geneeskunde, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek, ⁴gastro-intestinaal en oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, UMC Utrecht, ⁵maag-, darm- en leverarts, afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten, Radboudumc.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. E.C. Gertsen, arts-onderzoeker Heelkunde, afdeling Heelkunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 755 11 50, e-mailadres: e.c.gertsen@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de PLASTIC-studie wordt gesubsidieerd door een ZonMw-doelmatigheidssubsidie.

Trefwoorden: beleidsbepaling, diagnostiek, FDG-PET/CT, kosteneffectiviteit, laparoscopie, maagcarcinoom, zorgevaluatie

Keywords: cost effectiveness, decision making, diagnostics, FDG-PET/CT, gastric cancer, healthcare evaluation, laparoscopy

het detecteren van gemetastaseerde ziekte laag: de sensitiviteit voor detectie van peritoneale metastasen is 22-33%, en van afstandsmetastasen 14-65%.⁶⁻⁸ Het gevolg van deze lage accuratesse is dat metastasen regelmatig worden gemist, waardoor patiënten een onjuiste behandeling ondergaan.

NIEUWE RICHTLIJN

Sinds 1 juli 2016 is de nieuwe Nederlandse richtlijn 'Maagcarcinoom' van kracht. Om het aantal patiënten bij wie tijdens de stadiëring metastasen worden gemist te reduceren, adviseert de nieuwe richtlijn om bij patiënten met een hoogrisicotumor (cT3-4b) een fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emissietomografie (PET)/CT en een stadiëringslaparoscopie te verrichten. De FDG-PET/CT dient om additionele afstandsmetastasen op te sporen en een stadiëringslaparoscopie om additionele peritoneale metastasen te detecteren.⁹

FDG-PET/CT

Bij een FDG-PET/CT wordt beeldvorming verricht na het toedienen van radioactief glucose (¹⁸FDG). Deze scan visualiseert metabool actieve cellen die veel glucose verbruiken, zoals kanker- en ontstekingscellen. Uit verschillende studies blijkt dat de rol van FDG-PET/CT bij het bepalen van de diepte van ingroei (T-stadiëring) van maagcarcinoom beperkt is.^{7,8,10} Dit wordt veroorzaakt door de beperkte spatiale resolutie (6-10 mm) en anatomische informatie van PET. Tevens zijn niet alle maagtumoren FDG-avide.¹¹ Het detectiepercentage voor gevorderde tumoren is hoger dan voor vroege tumoren en er zijn verschillen in sensitiviteit voor de verschillende typen tumoren (hoger voor intestinaal type tumoren dan voor het diffuse type).⁷

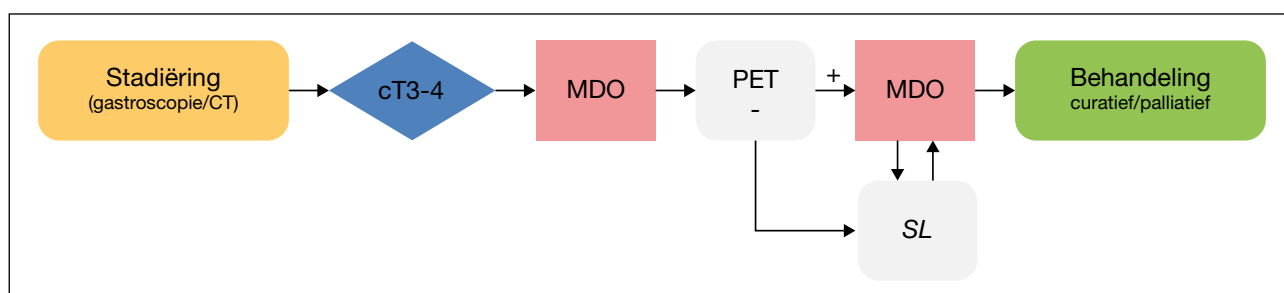
Ook voor het detecteren van tumorpositieve klieren (N-stadiëring) is de sensitiviteit van FDG-PET/CT suboptimaal (31-55%). Dit wordt onder andere veroorzaakt door de beperkte spatiale resolutie en door beweging van de klieren door de ademhaling. Opname van FDG door de primaire tumor kan de zichtbaarheid van perigastrische lymfeklieren

maskeren. Aan de andere kant is ook de specificiteit suboptimaal, omdat ook reactieve of inflammatoire klieren FDG-positief kunnen zijn.

De sensitiviteit en specificiteit (respectievelijk 70% en 96%) van FDG-PET/CT voor de detectie van afstandsmetastasen is wel hoog, maar vergelijkbaar met die van CT.⁶⁻⁸ Hierdoor wordt geen toegevoegde waarde gezien voor het verrichten van een FDG-PET/CT in de initiële diagnostiek van maagcarcinoom. Een recente Amerikaanse studie laat echter zien dat het verrichten van een FDG-PET/CT als toevoeging op initiële stadiëring via gastroscopie en CT additionele metastasen kan detecteren bij 10% van de patiënten met een gevorderde tumor (cT3-4).¹⁸

STADIËRINGS LAPAROSCOPIE

De laatste jaren wordt een stadiëringslaparoscopie in toenemende mate verricht gedurende de stadiëring van maagcarcinoom. Hoewel een laparoscopie een beperkte rol speelt bij T- en N-stadiëring, kan bij een laparoscopie goed worden beoordeeld of de tumor lokaal resectabel is.¹²⁻¹⁴ Hierbij wordt gekeken of de tumor niet is ingegroeid in bijvoorbeeld pancreas en of er geen verklevingen zijn met bijvoorbeeld de lever en het colon. Indien het een dorsale maagtumor betreft, wordt de bursa omentalis geopend om de lokale resectabiliteit aldaar te beoordelen. Tijdens de procedure wordt de buikholt systematisch beoordeeld aan de hand van de 'Peritoneal Cancer Index', waarbij alle kwadranten en het cavum Douglasi worden geïnspecteerd en de aanwezigheid van peritoneale metastasen wordt gescoord.¹⁵ Indien er aanwijzingen zijn voor peritoneale metastase(n), wordt een biopsie voor histologisch onderzoek afgenomen. De sensitiviteit en specificiteit van een stadiëringslaparoscopie voor detectie van peritoneale metastasen zijn respectievelijk 85% en 100%.¹⁶ Na inspectie kunnen alle kwadranten worden gespoeld en kan het spoelvocht worden ingestuurd voor cytologie. Hierdoor kunnen micrometastasen worden gedetecteerd bij ongeveer 7% van de patiënten.¹⁴ In totaal leidt een stadiëringslaparoscopie tot



FIGUUR 1. Stroomdiagram van de studie.

cT3-4=gevorderde tumor met klinisch T3- of T4-stadium, CT=computertomografie, MDO=multidisciplinair overleg, PET=FDG-PET/CT, SL=stadiëringslaparoscopie.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Het verrichten van een FDG-PET/CT en stadiëringslaparoscopie in aanvulling op initiële diagnostiek met CT is sinds 1 juli 2016 standaardzorg voor patiënten met een hoogrisicomaagcarcinoom (cT3-4) die in aanmerking komen voor een curatieve behandeling.
- 2** Er is nog beperkt bewijs voor de toegevoegde waarde en kosteneffectiviteit van FDG-PET/CT en stadiëringslaparoscopie bij maagcarcinoom, vooral in de Nederlandse situatie.
- 3** De PLASTIC-studie, een prospectieve observationele cohortstudie, onderzoekt de kosteneffectiviteit en toegevoegde waarde van het verrichten van een FDG-PET/CT en stadiëringslaparoscopie conform de richtlijn (www.plasticstudie.nl).
- 4** Aangezien de PLASTIC-studie standaardzorg evalueert, geen extra belasting voor de patiënt met zich meebrengt en niet-WMO-plichtig is, kunnen alle patiënten die conform de richtlijn worden behandeld deelnemen aan de studie. Wel moeten zij 'informed consent' geven voor het analyseren van hun gegevens in de studie.
- 5** Wij willen nadrukkelijk vragen aan artsen in niet-maagchirurgische centra om ook patiënten aan te melden waarbij al in hun ziekenhuis op FDG-PET/CT of bij laparoscopie metastasen zijn ontdekt. Dit kan via plastic@umcutrecht.nl.

bij 48% van de patiënten tot 'upstaging'.^{13,17}

Voordelen van een stadiëringslaparoscopie zijn vooral dat een laparoscopie een laparotomie kan voorkomen en indien gemetastaseerde of irresectabele ziekte wordt gevonden, kan een palliatieve procedure worden uitgevoerd.^{12-14,16} Bovendien kan na het vinden van peritoneale metastasen een hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC)-behandeling worden overwogen.⁹ Nadelen zijn dat het een invasieve procedure is met de eventuele risico's van narcose en dat het mogelijk tot vertraging van de definitieve behandeling kan leiden.

PLASTIC-STUDIE

Hoewel de nieuwe richtlijn een FDG-PET/CT en stadiëringslaparoscopie bij hoogrisicotumoren aanbeveelt, is er beperkt bewijs voor de toegevoegde waarde en kosteneffectiviteit van de combinatie van deze twee modaliteiten. Een recente Amerikaanse studie bij 113 patiënten met hoogrisicomaagcarcinoom laat zien dat de combinatie van FDG-PET/CT en een stadiëringslaparoscopie onnodige chirurgie voorkomt bij 27% van de patiënten (10% met FDG-PET/CT en 19% met stadiëringslaparoscopie alleen) door detectie van metastasen die niet werden gevonden met CT. In deze studie bleek dit in de Verenigde Staten kosteneffectief: door het beperken van onnodige chirurgie werd een besparing van ongeveer \$ 13.000 per patiënt berekend.¹⁸ Anderzijds is het mogelijk dat kosten stijgen, omdat meer patiënten met metastasen in een vroeger stadium worden ontdekt, hetgeen kan leiden tot uitgebreidere palliatieve behandelingen, zoals

een palliatieve maagresectie en/of HIPEC.

De PLASTIC-studie ('Evaluation of PET and Laparoscopy in STaglng advanced gastric Cancer: a multicenter prospective study') is opgezet om de toegevoegde waarde en kosteneffectiviteit van FDG-PET/CT en stadiëringslaparoscopie, in aanvulling op initiële diagnostiek bij patiënten met een hoogrisicotumor, te evalueren in een grotere groep patiënten in de Nederlandse situatie. In deze studie worden alle patiënten geïncludeerd met een cT3-4-adenocarcinoom van de maag die conform de richtlijn in aanmerking komen voor aanvullende stadiëring en een curatieve behandeling. Idealiter ondergaan zij eerst een FDG-PET/CT en, indien negatief, hierna een stadiëringslaparoscopie (zie *Figuur 1*). Er is gekozen voor deze volgorde, omdat FDG-PET/CT non-invasief en gemakkelijker te plannen is, en moeilijker te beoordelen is nadat laparoscopie heeft plaatsgevonden, aangezien operatiewonden vaak een verhoogd metabolisme zullen laten zien. Ten slotte beschrijft de Amerikaanse studie dat het eerst verrichten van een FDG-PET/CT resulteerde in meer kostenbesparing vergeleken met het eerst verrichten van een laparoscopie.¹⁸ Na het ondergaan van FDG-PET/CT en/of stadiëringslaparoscopie worden de patiënten besproken in het multidisciplinair overleg, waar het definitieve behandelplan wordt bepaald, en naar verwachting in sommige gevallen zal worden gewijzigd van een curatief in een palliatief beleid.

Meer bewijs over de toegevoegde waarde van beide modaliteiten is relevant, aangezien het huidige beleid is gebaseerd op slechts een studie uit de Verenigde Staten met een beperkt aantal patiënten. Bovendien kunnen beide modaliteiten

gepaard gaan met extra risico's en belasting voor de patiënt (wachtijd, incidentele bevindingen, chirurgische complicaties). Aan de andere kant kunnen door toevoeging van deze modaliteiten mogelijk de risico's van een zinloze maagresectie worden voorkomen, bij ongeveer 27% van de patiënten met peritoneale of afstandsmetastasen. Meer bewijs voor de kosteneffectiviteit in de Nederlandse situatie is eveneens gerechtvaardigd, aangezien het zorgstelsel in de Verenigde Staten sterk afwijkt van dat van ons. De PLASTIC-studie is gestart op 1 augustus 2017, zal lopen tot 1 augustus 2020 en wordt gesteund door een ZonMw-doelmatigheidssubsidie. Er zijn momenteel 15 deelnemende centra en na een aanvankelijk langzame start wordt door de centra zeer goed geïncorporeerd. Van de beoogde 239 patiënten zijn er per mei 2018 reeds 100 geïncorporeerd. Om een optimale 'power' te bereiken en omdat deze observationele cohortstudie geen belasting is voor de patiënten (niet-WMO-plichtig), zal de studie tot en met de einddatum geopend blijven, ook na het behalen van het minimaal beoogde aantal patiënten, en denken we ruim 500 patiënten te kunnen includeren.

CONCLUSIE

Per 1 juli 2016 is de nieuwe richtlijn voor de behandeling van patiënten met maagcarcinoom van kracht. Deze richtlijn adviseert om bij patiënten met een hoogrisicotumor (cT3-4) die in aanmerking komen voor een curatieve behandeling, een FDG-PET/CT en een stadiëringslaparoscopie te verrichten in aanvulling op initiële stadiëring met gastroscopie en CT. Er is beperkt bewijs over de toegevoegde waarde van deze twee modaliteiten. De PLASTIC-studie zal de toegevoegde waarde en kosteneffectiviteit van de nieuwe diagnostiek conform de gereviseerde richtlijn evalueren.

REFERENTIES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
2. Nederlandse Kankerregistratie. Cijfers over kanker. 2016, p. 1-4. Te raadplegen via www.cijfersoverkanker.nl
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
4. Dutch Upper GI Cancer Audit. DUCA Jaarrapportage 2016. DUCA jaarrapportage 2016. 2017. Te raadplegen via <http://dica.nl/jaarrapportage-2016/duca>.
5. Dassen AE, Dikken JL, Bosscha K, et al. Gastric cancer: decreasing incidence but stable survival in the Netherlands. *Acta Oncol* 2014;53(1):138-42.

6. Choi JY, Shim K-N, Kim S-E, et al. The clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/computed tomography for predicting regional lymph node metastasis and non-curative surgery in primary gastric carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2014;64(6):340-7.
7. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012;15(Suppl 1).
8. Wang Z, Chen J-Q. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011;11(1):19.
9. Vereniging Integrale Kankercentra. Diagnostiek, behandeling en follow-up van het maagcarcinoom 2016. 2016, p. 1-7. Te raadplegen via [http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/Maagcarcinoom/Richtlijn maagcarcinoom.pdf](http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/Maagcarcinoom/Richtlijn%20maagcarcinoom.pdf).
10. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2107-16.
11. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12(1):6-22.
12. Kapiev A, Rabin I, Lavy R, et al. The role of diagnostic laparoscopy in the management of patients with gastric cancer. *Isr Med Assoc J* 2010;12(12):726-8.
13. Shelat VG. Role of staging laparoscopy in gastric malignancies - our institutional experience. *World J Gastrointest Surg* 2012;4(9):214.
14. Tourani SS, Cabalag C, Link E, et al. Laparoscopy and peritoneal cytology: important prognostic tools to guide treatment selection in gastric adenocarcinoma. *ANZ J Surg* 2015;85(1-2):69-73.
15. Peritoneal cancer index score. Te raadplegen via <http://www.hipec.com/nl/knowledge-base/determining-the-peritoneal-cancer-index>.
16. Muntean V, Oniu T, Lungoci C, et al. Staging laparoscopy in digestive cancers. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(4):461-7.
17. Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer. *Clin Radiol* 2013;68(3):251-5.
18. Smyth E, Schöder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012;118(22):5481-8.

ONTVANGEN 5 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 26 APRIL 2018.

