



Dit rapport is een uitgave van het NIVEL.
De gegevens mogen worden gebruikt met
bronvermelding.

Variatie tussen ziekenhuizen in de behandeling van vijf soorten kanker. Een verkennend onderzoek naar aanknopingspunten voor verbetering van zorg

Colorectaal carcinoom

Marianne Heins (NIVEL)
Inge Spronk (NIVEL)
Judith de Jong (NIVEL)
Vincent Ho (IKNL)
Mirian Brink (IKNL)
Joke Korevaar (NIVEL)

U vindt dit rapport en andere publicaties van het NIVEL in PDF-format op: www.nivel.nl

ISBN 978-94-6122-324-1

<http://www.nivel.nl>

nivel@nivel.nl

Telefoon 030 2 729 700

Fax 030 2 729 729

©2015 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Inhoud

1	Aanleiding	4
2	Opzet en methoden	5
3	Leeswijzer	10
4	Colorectaal carcinoom	12
5	Tot slot	33
	Referenties	34

1 Aanleiding

De Nederlandse gezondheidszorg staat voor een aantal uitdagingen. Eén daarvan is hoe zo efficiënt mogelijk gebruik kan worden gemaakt van de beperkte middelen in de gezondheidszorg. Een andere uitdaging is het bevorderen van kwaliteit. Daarom is het belangrijk dat gepaste zorg wordt verleend. Over- en/of onderbehandeling moeten zoveel mogelijk worden teruggedrongen.

Zorginstituut Nederland heeft als doel de toegang tot ‘goede en zinnige zorg, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk’ te bevorderen. Daarmee zijn zowel de kwaliteit als de betaalbaarheid van de zorg gediend. In het kader van het programma ‘Zinnige zorg’ wordt gezocht naar interventies, zoals tests en behandelingen, waar via meer gepast gebruik van zorg de kwaliteit van zorg kan worden verbeterd en tegelijk onnodige zorgkosten kunnen worden vermeden. Voor het gebied nieuwvormingen zijn de pijlen gericht op de oncologische trajecten volgend op de primaire behandeling van huid-, borst-, long-, darm-, en prostaatcarcinoom.

Een mogelijke aanwijzing voor ongepast gebruik van zorg is het voorkomen van variatie in behandeling gerelateerd aan de aanbevelingen in richtlijnen. Dit rapport laat voor vijf tumorsoorten, voor een aantal patiëntprofielen (bijvoorbeeld hormonale en chemotherapie bij oudere patiënten met stadium II/III mammacarcinoom) de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen binnen Nederland zien over de periode 2007-2012.

De resultaten van dit rapport zullen door het Zorginstituut als een van de bronnen gebruikt worden om onderwerpen te selecteren die in aanmerking komen voor verdere verdieping van mogelijkheden om gepast gebruik van zorg, en daarmee de kwaliteit en betaalbaarheid van de zorg, te bevorderen.

2 Opzet en methoden

Het gehele rapport bestaat uit een hoofd rapport waarin de resultaten voor alle tumorsoorten kort worden besproken. Per tumorsoort is er een deelrapport waarin de resultaten in meer detail worden besproken. Dit deelrapport (bijlage 3) bespreekt de resultaten voor colorectaal carcinoom.

Bij elke tumorsoort bestaan verschillende behandelingen en groepen patiënten met verschillende behandeladviezen. Het was niet haalbaar om al deze groepen en behandelingen binnen de gestelde termijnen van dit project te onderzoeken, vandaar dat bij aanvang een keuze gemaakt moest worden om de variatie in beeld te brengen voor een aantal patiëntprofielen. Deze keuze is gemaakt tijdens een bijeenkomst met een aantal medisch specialisten, medewerkers van IKNL en in aanwezigheid van Zorginstituut Nederland. Uiteindelijk zijn dit 14 patiëntprofielen geworden.

Validering

Om relevante patiëntprofielen te selecteren is een bijeenkomst gehouden met een aantal medisch specialisten die deskundig zijn op het gebied van (één van) de vijf tumorsoorten (zie voor verdere informatie bijlage 1). Hierbij waren ook medewerkers van IKNL aanwezig. De medisch specialisten hebben uit een grote voorselectie een aantal patiëntprofielen (patiëntengroepen en behandelingen) aangewezen waarvan zij dachten dat de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen of volumeverandering in recente jaren groot was. De medewerkers van IKNL hebben aangegeven of het mogelijk was om de gekozen patiëntprofielen in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) te identificeren. Ter controle zijn tussentijdse resultaten met twee medewerkers van IKNL besproken. De uiteindelijke resultaten zijn aan een groep medisch specialisten voorgelegd om duiding te geven aan de gevonden variatie (zie voor verdere informatie bijlage 1). Aan de hand van de opmerkingen van de medisch specialisten zijn er aanpassingen gedaan aan het rapport, met name hebben er aanpassingen plaatsgevonden in de beschrijving van de richtlijnen en in de discussie en interpretatie van de resultaten. De auteurs zijn uiteindelijk verantwoordelijk voor de inhoud van dit rapport.

Data

Om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor deze patiëntprofielen in kaart te brengen is gebruik gemaakt van data van de NKR. Deze registratie wordt beheerd door IKNL. Speciaal opgeleide registratiemedewerkers verzamelen uit het medisch dossier gegevens over onder andere de diagnose en behandeling van alle patiënten met kanker die in een ziekenhuis zijn opgenomen of waarvan de ziekte door middel van weefselonderzoek is vastgesteld. Sinds 1989 zijn deze gegevens beschikbaar op nationaal niveau (Integraal kankercentrum Nederland) en gegevens van de NKR zijn gebruikt voor verschillende rapporten van het KWF (Signaleringscommissie Kanker van KWF

Kankerbestrijding 2011, Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding 2014).

Voor dit rapport zijn gegevens gebruikt van patiënten die in de jaren 2007 tot en met 2012 zijn gediagnosticeerd met een van de vijf tumorsoorten. De NKR verzamelt data tot gemiddeld 9 maanden na de diagnose. Voor patiënten die eind 2012 zijn gediagnosticeerd zijn dus ook behandelgegevens uit 2013 meegenomen.

Richtlijnen

Het doel van dit rapport is om een indicatie te geven van de huidige variatie tussen ziekenhuizen in oncologische zorg. Om deze variatie te kunnen duiden is gekeken naar de landelijke richtlijnen zoals gepubliceerd op www.oncoline.nl.

Omdat data van patiënten die in 2013 en 2014 zijn gediagnosticeerd nog niet beschikbaar is, is dit rapport gebaseerd op data uit de periode 2007-2012. In deze periode zijn voor alle vijf de tumorsoorten nieuwe richtlijnen uitgekomen. Voor verschillende profielen zijn de aanbevelingen gedurende deze periode veranderd. In dit rapport wordt de meest recente landelijke behandelrichtlijn (Oncoline) gebruikt, dat is de richtlijn die aanbevelingen doet over de zorg die op dit moment wordt gezien als goede zorg. De meest recente richtlijn is soms van recentere datum dan de onderzochte periode. De reden om de meest recente richtlijn als uitgangspunt te nemen is dat dit rapport geen evaluatie is van de richtlijn of van de gegeven zorg in de periode 2007-2012, maar is bedoeld om inzicht te geven in de variatie in oncologische zorg gegeven door Nederlandse ziekenhuizen. Daarmee kan dit rapport dienen als basis voor verdere gesprekken tussen het Zorginstituut Nederland en zorgprofessionals om gepast gebruik van zorg te bevorderen.

Eerdere versies van de richtlijnen, die in de periode 2007-2012 van toepassing waren, zijn per profiel weergegeven. Bij de interpretatie van de resultaten is rekening gehouden met de verschillende versies van de richtlijnen. Daarom wordt bij elk profiel eventuele wijzigingen in de aanbevelingen besproken.

Wanneer de aanbeveling gedurende de periode 2007-2012 is veranderd, kan de gegeven zorg niet met één richtlijn vergeleken worden, maar wordt deze afgezet tegen de verschillende versies van de richtlijn over de tijd. Ook kan er gekeken worden of er een trend is in de richting van de huidige richtlijn. Daarbij blijft ook in deze gevallen van kracht dat het inzicht geeft in de variatie in behandeling tussen de ziekenhuizen in deze periode.

Samenstellen subgroepen

Per patiëntprofiel is de juiste patiëntenpopulatie geselecteerd. Aan de hand van de meest recente richtlijn is er bekeken of er binnen de vastgestelde profielen subgroepen van patiënten bestonden met verschillende behandeladviezen. Wanneer dit het geval was zijn deze subgroepen apart geanalyseerd.

Niveau van bewijs

Alle recente richtlijnen zijn daar waar mogelijk ‘evidence based’¹ en per tumorsoort en per behandeling worden er aanbevelingen gedaan. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschikbare literatuur.(Oncoline) De mate waarin aanbevelingen door de literatuur onderbouwd worden, verschilt per aanbeveling. Dit is weergegeven door niveaus van de beschikbare evidence aan de conclusies in de richtlijn toe te voegen (zie tabel 1). In dit rapport is het niveau van de beschikbare evidence per richtlijn in een tabel weergegeven.

Tabel 1. Niveau van bewijs van de conclusies (Oncoline)

Niveau	
1	Tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 ²
2	Tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Tenminste één onderzoek van niveau A2, B ³ of C ⁴
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de leden van de werkgroep

Afwijken van de richtlijn

Het valt te verwachten dat bij een sterker niveau van bewijs de richtlijn vaker gevolgd wordt, maar ook dan zijn er vaak goede en beredeneerde redenen om af te wijken van een richtlijn, zoals de behandelvoorkeur van de patiënt, de fitheid van de patiënt en de mate van comorbiditeit van de patiënt. De arts is degene die inschat of de patiënt een bepaald soort behandeling aan kan.

In de analyses is daarom rekening gehouden met patiëntmerken die samenhangen met de behandelkeuze, zoals leeftijd van de patiënt en tumorgrootte, de zogenoemde case mix.

Missende variabelen

Sommige patiëntkenmerken worden niet in de NKR geregistreerd. Ondanks dat we niet voor deze variabelen konden corrigeren, is het nog steeds zinnig om naar variatie tussen ziekenhuizen te kijken. Dit omdat verwacht wordt dat de ontbrekende variabele ongeveer gelijk verdeeld zijn over de verschillende ziekenhuizen. Bij bijvoorbeeld het patiëntprofielen bij coloncarcinoom stadium II/III is microsatellietinstabiliteit⁵ van invloed op de keuze van behandeling. Het is onwaarschijnlijk dat in het ene ziekenhuis alleen maar patiënten met microsatellietinstabiliteit komen en in het andere alleen patiënten zonder microsatellietinstabiliteit. Zo geldt dat ook voor andere missende variabelen. Deze ontbrekende variabelen kunnen dus mogelijk wel een deel van de variatie verklaren, maar vaak niet alle variatie.

¹ Gebaseerd op gegevens uit wetenschappelijk onderzoek.

² Gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.

³ Gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek).

⁴ Niet-vergelijkend onderzoek.

⁵ Een indicator voor defecten in het herstelmechanisme van het DNA.

Ziekenhuisselectie

Het behandelpad voor patiënten kan door verschillende ziekenhuizen lopen. Daarom is per patiëntprofiel op inhoudelijke gronden bepaald aan welk ziekenhuis patiënten toe worden gewezen; namelijk het ziekenhuis waar de beslissing voor het al dan niet uitvoeren van een bepaalde behandeling is gemaakt. Patiënten die behandeld werden in buitenlandse ziekenhuizen, ziekenhuizen waar minder dan 10 patiënten per subgroep behandeld werden of patiënten waarvan het ziekenhuis onbekend was, zijn niet meegenomen in de analyse.

Het op inhoudelijke gronden toewijzen van patiënten aan ziekenhuizen is een arbitraire beslissing. Het is mogelijk dat patiënten zijn toegewezen aan ziekenhuizen waar niet altijd daadwerkelijk de keuze voor een bepaalde behandeling is gemaakt. Dit is met name het geval als de keuze is gemaakt om patiënten toe te wijzen aan het diagnostisch ziekenhuis. Als voor de behandeling naar een ander ziekenhuis is verwezen, zal dat ziekenhuis de keuze voor behandeling nogmaals overwegen en mogelijk een andere beslissing maken. Wanneer in de analyses patiënten echter toegewezen zouden worden aan het ziekenhuis van behandeling, worden de patiënten die niet behandeld zijn, maar wel zijn doorgestuurd voor behandeling vanuit een ander ziekenhuis, niet meegenomen in de analyses. Dit leidt mogelijk tot bias. In het diagnostisch ziekenhuis wordt vaak al een keuze gemaakt voor behandeling (en indien nodig doorsturen) of niet, vandaar dat bij de analyses patiënten worden toegekend aan het diagnostisch ziekenhuis. In veel gevallen is het diagnostisch ziekenhuis hetzelfde ziekenhuis als het ziekenhuis waar de behandeling plaats vindt en is er dus geen sprake van bias of toewijzen aan het ‘verkeerde’ ziekenhuis.

Voor de variatie tussen ziekenhuizen is het minder van invloed aan welk ziekenhuis patiënten zijn toegewezen. De focus van dit rapport is niet om per ziekenhuis de gegeven zorg te evalueren, maar om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen in Nederland globaal in kaart te brengen.

Case mix: correctie voor patiënt- en tumorkenmerken

Variatie in behandeling tussen ziekenhuizen kan mogelijk voor een deel verklaard worden door variatie in patiënt- en tumorkenmerken, zoals leeftijd, geslacht of lokalisatie van de tumor. Voor patiënt- en tumorkenmerken (case mix) is in de analyses gecorrigeerd. Variatie die samenhangt met case mix is immers acceptabel en wijst op gepast gebruik van zorg.

Multilevel analyses: variatie in behandeling tussen ziekenhuizen

Met behulp van multivariabele multilevel analyse is per ziekenhuis het percentage patiënten dat een bepaalde behandeling kreeg berekend. Op deze manier is gecorrigeerd voor ziekenhuisgrootte en voor case mix. In de analyses zijn twee niveaus onderscheiden, het ziekenhuis en de individuele patiënt. Voor verschillen in case mix is gecorrigeerd door op het niveau van de patiënt alle patiënt- en tumorkenmerken die samenhangen met

de behandelkeuze (bepaald op basis van medische relevantie en statistische significantie) toe te voegen in de multivariabele multilevel analyses.

Variatie in behandeling tussen ziekenhuistypes

Ook het ziekenhuistype kan zorgen voor variatie in behandeling. Complexe patiënten zullen immers vaker doorgestuurd worden naar meer gespecialiseerde ziekenhuizen. Naast variatie tussen ziekenhuizen is daarom ook gekeken naar variatie tussen ziekenhuistypes. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen ‘academische’ (n=9, NKI/AVL is hierbij opgenomen), ‘topklinische’ (n=28) en ‘algemene’ ziekenhuizen (n=55). (Integraal kankercentrum Nederland 2014) Voor de geselecteerde zorgactiviteiten is ook het verloop in het aantal behandelde patiënten in Nederland over de periode 2007-2012 bekeken.

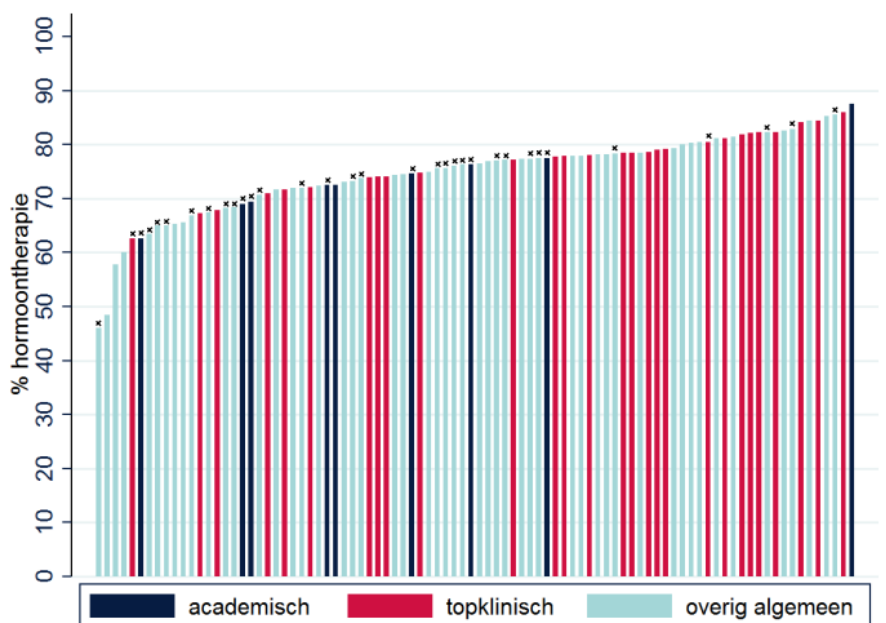
3 Leeswijzer

In dit rapport worden verschillende soorten grafieken gebruikt om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor de verschillende profielen inzichtelijk te maken.

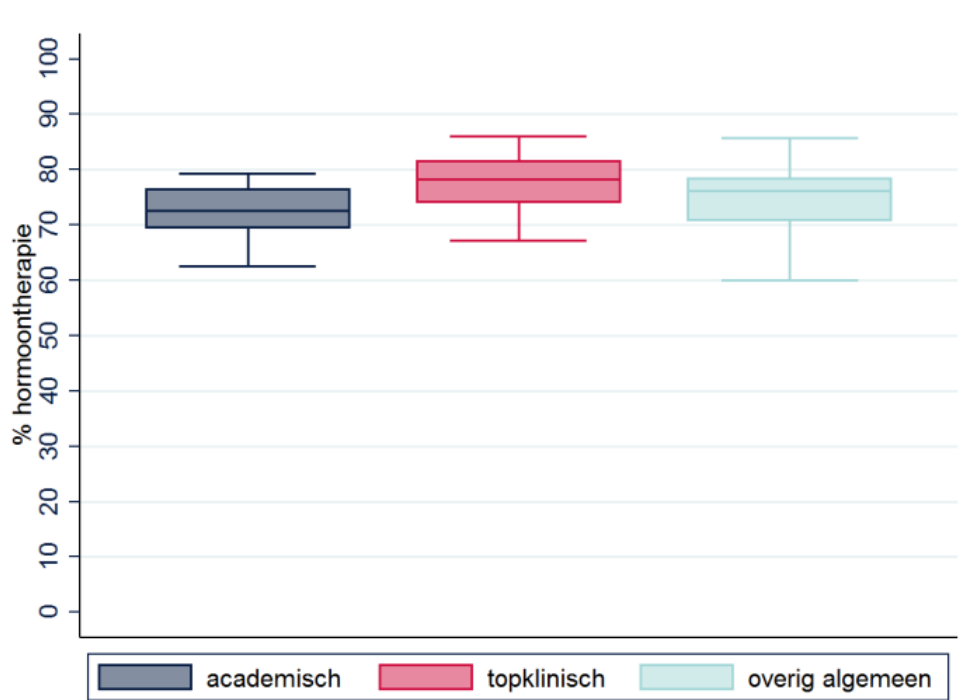
Het eerste type grafiek geeft de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen weer. Hieronder ziet u een voorbeeld. Op de verticale as ziet u over welke therapie het gaat (in dit voorbeeld hormoontherapie).

Elke staaf stelt een ziekenhuis voor. De kleur van de staaf geeft aan wat voor type ziekenhuis het is. Een zwarte staaf staat voor een academisch ziekenhuis/gespecialiseerd centrum, een rode voor een topklinisch ziekenhuis (STZ) en een blauwe voor een algemeen ziekenhuis. Academische ziekenhuizen/gespecialiseerde centra worden vanaf nu academisch genoemd. De hoogte van de staaf geeft het percentage patiënten binnen het ziekenhuis weer dat de therapie heeft gekregen. Dit percentage is gecorrigeerd voor het aantal patiënten met het betreffende patiëntprofiel binnen het ziekenhuis en voor verschillende patiëntkenmerken (in het rapport wordt in de tekst onder de grafiek aangegeven waarvoor gecorrigeerd is).

In dit voorbeeld ziet u dat het percentage patiënten binnen dit patiëntprofiel dat hormoontherapie heeft gekregen varieert tussen ziekenhuizen van 45% tot bijna 90%. Het ziekenhuis met het laagste percentage is in dit voorbeeld een algemeen ziekenhuis. Om een indruk te krijgen hoeveel patiënten in een staafje (in een ziekenhuis) zitten, worden de ziekenhuizen met minder dan 50 patiënten gemarkeerd met een x. Ook wordt in het rapport onder de grafiek het gemiddeld aantal patiënten per ziekenhuis en de standaarddeviatie (SD) weergegeven.



Een tweede type grafiek laat de variatie in behandeling zien voor de verschillende soorten ziekenhuizen (academisch, topklinisch, algemeen). Elk blok stelt een type ziekenhuis voor. De bovenste en onderste horizontale streep geven het ziekenhuis met het hoogste en laagste percentage weer, de middelste horizontale streep het gemiddelde percentage en het vierkant de 25% boven en onder het gemiddelde. In dit voorbeeld ziet u dat er weinig verschillen zijn tussen de drie typen ziekenhuizen.



4 Colorectaal carcinoom

Achtergrondinformatie

Wat is colorectaal carcinoom en hoe vaak komt het voor

Colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit een poliep⁶. De meeste poliepen in de dikke en endeldarm zijn goedaardig, maar enkele poliepen bevatten kwaadaardige cellen. Wanneer deze tumorcellen in de wand van de darm groeien is er sprake van colorectaal carcinoom. Afhankelijk van de plaats waar de tumor zich in de darm bevindt kan colorectaal carcinoom onderverdeeld worden in coloncarcinoom (dikke darm) en rectumcarcinoom (endeldarm). Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende tumorsoort in Nederland met jaarlijks meer dan 13.000 nieuwe patiënten. (Integraal kankercentrum Nederland) in 2012. Ongeveer 5.000 patiënten overlijden ieder jaar aan deze vorm van kanker. Colorectaal carcinoom komt iets vaker bij mannen voor dan bij vrouwen. (Integraal kankercentrum Nederland)

Stadiëring

Op grond van de grootte en uitgebreidheid van de tumor kan colorectaal carcinoom in tumorstadia ingedeeld worden. Deze lopen van pT1 (tumor beperkt tot de laag bindweefsel tussen de spieren en het slijmvlies van de darm) tot pT4 (tumor uitgebreid tot de buikholte). (Nagtegaal et al. 2011)

Behandeling colorectaal carcinoom

De behandeling van coloncarcinoom en rectumcarcinoom verschillen. Bij de meeste patiënten met coloncarcinoom wordt de tumor operatief verwijderd, vaak laparoscopisch⁷. Eventueel kan bij een uitgebreide tumor zonder uitzaaiingen op afstand na de operatie chemotherapie gegeven worden, om zo de genezingskansen te vergroten. Ook patiënten met rectumcarcinoom worden meestal geopereerd, maar vooraf ontvangen zij vaak bestraling. Na de operatie wordt bij patiënten met rectumcarcinoom meestal geen chemotherapie gegeven. (Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2014)

Patiëntprofielen

De volgende patiëntprofielen zijn onderzocht:

- Adjuvante chemotherapie bij coloncarcinoom stadium II/III⁸
- Chirurgie en preoperatieve chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom cT1/cT2⁹
- Adjuvante chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom stadium I-III¹⁰

⁶ Woekering van het slijmvlies in de dikke darm

⁷ Met een kijkoperatie waarbij resectie plaats kan vinden

⁸ Adjuvante therapie wordt gegeven aanvullend op de primaire behandeling (in dit geval chirurgie). Stadium II/III zijn uitgebreidere tumoren zonder uitzaaiingen op afstand.

⁹ Preoperatieve therapie wordt gegeven voorafgaand aan de primaire behandeling (in dit geval chirurgie).

¹⁰ Dit zijn alle tumoren zonder uitzaaiingen op afstand.

Adjuvante chemotherapie bij coloncarcinoom stadium II/III

Na een operatie voor coloncarcinoom kan aanvullend adjuvante chemotherapie gegeven worden. Hiermee kunnen tumorcellen die mogelijk zijn achtergebleven alsnog worden gedood. (Moertel et al. 1990, André et al. 2009) De voordelen van chemotherapie (minder kans op terugkeer) moeten afgewogen worden tegen de nadelen (bijwerkingen). Als de patiënt een gunstige prognose heeft is het geven van adjuvante therapie niet zinvol. Voor patiënten met stadium III verbetert adjuvante chemotherapie de overleving. (Moertel et al. 1990) Voor stadium II is dit minder duidelijk, omdat deze patiënten over het algemeen een betere prognose hebben. Bij een subgroep met hoog-risico kenmerken¹¹ zou adjuvante chemotherapie wel zinvol kunnen zijn. Wanneer er sprake is van microsatellietinstabiliteit, een indicator voor defecten in het herstelmechanisme van het DNA, hebben patiënten een gunstigere prognose en heeft chemotherapie ook minder effect. (Des Guetz et al. 2009, Sargent et al. 2010, Sinicrope et al. 2011)

Richtlijn

De landelijke richtlijn coloncarcinoom uit 2008 en de meest recente landelijke richtlijn colorectaal carcinoom uit 2014 raden beide aan om patiënten met stadium III te behandelen met adjuvante chemotherapie. Bij patiënten met een hoog risico stadium II kan adjuvante chemotherapie overwogen worden. In de richtlijn van 2014 werd een uitzondering gemaakt voor patiënten met microsatelliet instabiliteit¹², waarbij adjuvante chemotherapie werd afgeraden. Bij patiënten met een laag risico stadium II wordt adjuvante chemotherapie afgeraden. Oudere leeftijd (>70 jaar) is geen reden om een adjuvante behandeling niet toe te dienen of de behandeling aan te passen. (Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2008, Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2014)

Subgroepen

Omdat microsatellietinstabiliteit niet in de NKR wordt geregistreerd, zijn er op basis van de richtlijn uit 2008 en 2014 twee subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Stadium II	Gemengd* wat betreft het aan- of afraden van adjuvante chemotherapie	2014	Niveau 1
Stadium III	Adjuvante chemotherapie aangeraden	2008 2014	Niveau 2 Niveau 1

*Zowel patiënten met hoog risico zonder microsatellietinstabiliteit (adjuvante chemotherapie aangeraden) als patiënten met laag risico of microsatellietinstabiliteit (adjuvante chemotherapie afgeraden)

Deze groepen zijn apart geanalyseerd.

¹¹ Hierbij gaat het vooral om een tumor die uitgebreid is in de omgeving en een beperkt aantal onderzochte lymfeklieren, waardoor uitzaaiing naar de lymfeklieren gemist zou kunnen zijn

¹² Een indicator voor defecten in het herstelmechanisme van het DNA

Selectie ziekenhuizen

In de analyses is ervoor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. De beslissing of er adjuvante chemotherapie wordt gegeven, wordt in de meeste gevallen pas na de operatie genomen.

Resultaten

Patiëntselectie

- 28.256 patiënten in NKR met stadium II/III coloncarcinoom en operatie in de periode 2007-2012
- 69 patiënten niet meegenomen omdat het ziekenhuis van operatie onbekend of buitenlands was
- Geen ziekenhuizen die minder dan 10 patiënten hadden behandeld
- Analyses uitgevoerd op 28.187 patiënten uit 91 ziekenhuizen

In de NKR waren 28.256 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met stadium II/III coloncarcinoom in de periode 2007-2012. Hiervan konden 69 patiënten niet opgenomen worden in de analyses omdat bij hen het ziekenhuis van operatie onbekend was of een buitenlands ziekenhuis was. Er zijn geen ziekenhuizen geëxcludeerd die minder dan 10 patiënten per subgroep hadden behandeld. De analyses werden uitgevoerd op 28.187 patiënten uit 91 ziekenhuizen, waarvan 9 academische, 28 topklinische en 54 algemene ziekenhuizen. Er werden 854 patiënten (5%) geopereerd in een academisch ziekenhuis, 6.925 (45%) in een topklinisch ziekenhuis en 7.496 (49%) in een algemeen ziekenhuis.

Patiëntkenmerken

Zowel in de subgroep met stadium II als met stadium III stijgt het aantal patiënten in de periode 2007-2012. In beide subgroepen is ongeveer de helft van de patiënten man en is het merendeel van de patiënten tussen de 60 en de 90 jaar oud. In de subgroep patiënten met stadium II hebben de meeste patiënten stadium IIA en bij patiënten met stadium III is dit voornamelijk stadium IIIB (tabel 1).

Tabel 1. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met coloncarcinoom stadium II/III in de periode 2007-2012 (n=28.187, 91 ziekenhuizen)

		Stadium II	%	Stadium III	%
Jaar	2007	2.389	15,6%	2.009	15,6%
	2008	2.467	16,2%	2.116	16,4%
	2009	2.608	17,1%	2.106	16,3%
	2010	2.542	16,6%	2.140	16,6%
	2011	2.618	17,1%	2.287	17,7%
	2012	2.651	17,4%	2.254	17,5%
	Geslacht	Man	7.605	49,8%	6.561
Vrouw		7.670	50,2%	6.351	49,2%
Leeftijd	18-39	136	0,9%	155	1,2%
	40-49	452	3,0%	524	4,1%
	50-59	1.473	9,6%	1.622	12,6%
	60-69	3.776	24,7%	3.614	28,0%
	70-79	5.328	34,9%	4.215	32,6%
	80-89	3.812	25,0%	2.558	19,8%
	≥90	298	2,0%	224	1,7%
SES*	Hoog	4.299	28,2%	3.776	29,2%
	Midden	6.198	40,6%	5.082	39,4%
	Laag	4.778	31,3%	4.054	31,4%
Stadium	IIA	13.017	85,2%		
	IIB	2.246	14,7%		
	IIC	12	0,1%		
	IIIA			1.087	8,4%
	IIIB			8.247	63,9%
	IIIC			3.578	27,7%
Lokalisatie	Caecum/Appendix	3.248	21,3%	2.793	21,6%
	Colon ascendens	2.570	16,8%	2.052	15,9%
	Flexura hepatica	1.084	7,1%	742	5,8%
	Colon transversum	1.425	9,3%	912	7,1%
	Flexura lienalis	741	4,9%	589	4,6%
	Colon descendens	738	4,8%	513	4,0%
	Colon sigmoides	5011	32,8%	4925	38,1%
	Overlappend colon/rectum en colon nno	458	3,0%	386	3,0%

*SES=sociaal economische status

Ontvangen behandeling

Het merendeel van de patiënten werd geopereerd in een topklinisch (STZ) of algemeen ziekenhuis (tabel 2). In totaal kregen 1.306 patiënten (9%) met stadium II chemotherapie

(9%) en 7.741 patiënten (60%) met stadium III chemotherapie. Wanneer chemotherapie gegeven werd, was dit in de meeste gevallen adjuvant. Bij 96% van de patiënten was het ziekenhuis van de operatie ook het ziekenhuis waar de chemotherapie gegeven werd.

Tabel 2. Ontvangen behandeling door patiënten met coloncarcinoom stadium II/III in de periode 2007-2012. (n=28.187, 91 ziekenhuizen)

		Stadium II	%	Stadium III	%
Ziekenhuis operatie	<i>Academisch</i>	854	5,6%	779	6,0%
	<i>STZ</i>	6.925	45,3%	5.622	43,5%
	<i>Algemeen</i>	7.496	49,1%	6.511	50,4%
Chemotherapie	<i>Nee</i>	13.969	91,5%	5.171	40,1%
	<i>Adjuvant</i>	1.199	7,9%	7.646	59,2%
	<i>Preoperatief</i>	84	0,6%	70	0,5%
	<i>Preoperatief en adjuvant</i>	23	0,2%	25	0,2%
Ziekenhuis chemotherapie	<i>Academisch</i>	101	7,7%	506	6,5%
	<i>STZ</i>	581	44,5%	3.317	42,9%
	<i>Algemeen</i>	621	47,6%	3.899	50,4%
	<i>Buitenland</i>	0	0,0%	3	0,0%
	<i>Onbekend</i>	3	0,2%	16	0,2%

Tabel 3. Invloed van patiëntkenmerken op het wel of niet krijgen van adjuvante chemotherapie bij patiënten met coloncarcinoom stadium II/III in de periode 2007-2012. (n=28.187, 91 ziekenhuizen)

		Stadium II		P	Stadium III		P
		Adjuvante chemotherapie	Geen adjuvante chemotherapie		Adjuvante chemotherapie	Geen adjuvante chemotherapie	
Jaar	2007	201 (8,4%)	2.188 (91,6%)	0,95	1.152 (57,3%)	857 (42,7%)	0,02
	2008	203 (8,2%)	2.264 (91,8%)		1.231 (58,2%)	885 (41,8%)	
	2009	204 (7,8%)	2.404 (92,2%)		1.294 (61,4%)	812 (38,6%)	
	2010	196 (7,7%)	2.346 (92,3%)		1.240 (57,9%)	900 (42,1%)	
	2011	209 (8,0%)	2.409 (92,0%)		1.382 (60,4%)	905 (39,6%)	
	2012	209 (7,9%)	2.441 (92,1%)		1.372 (60,9%)	882 (39,1%)	
Geslacht	Man	627 (8,2%)	6.978 (91,8%)	0,27	4.059 (61,9%)	2.502 (38,1%)	<0,001
	Vrouw	595 (7,8%)	7.075 (92,2%)		3.612 (56,9%)	2.739 (43,1%)	
Leeftijd	18-39	29 (21,3%)	107 (78,7%)	<0,001	145 (93,6%)	10 (6,5%)	<0,001
	40-49	114 (25,2%)	338 (74,8%)		486 (92,8%)	38 (7,3%)	
	50-59	268 (18,2%)	1.205 (81,8%)		1.432 (88,3%)	190 (11,7%)	
	60-69	538 (14,3%)	3.238 (85,8%)		3.015 (83,4%)	599 (16,6%)	
	70-79	260 (4,9%)	5.068 (95,1%)		2.381 (56,5%)	1.834 (43,5%)	
	80-89	13 (0,3%)	3.799 (99,7%)		212 (8,3%)	2.346 (91,7%)	
	≥90	0 (0%)	298 (100%)		0 (0%)	224 (100%)	
SES*	Hoog	361 (8,4%)	3.938 (91,6%)	0,10	2.423 (64,2%)	1.353 (35,8%)	<0,001
	Midden	512 (8,3%)	5.686 (91,7%)		2.968 (58,4%)	2.114 (41,6%)	
	Laag	349 (7,3%)	4.429 (92,7%)		2.280 (56,2%)	1.774 (43,8%)	
Stadium	IIA	626 (4,8%)	12.390 (95,2%)	<0,001			<0,001
	IIB	593 (26,3%)	1.655 (73,7%)				
	IIC	5 (41,7%)	7 (58,3%)				
	IIIA				678 (62,4%)	409 (37,6%)	
	IIIB				4.746 (57,6%)	3.501 (42,5%)	
	IIIC				2.247 (62,8%)	1.331 (37,2%)	
Lokalisatie	Caecum/Appendix	250 (7,7%)	2.998 (92,3%)	<0,001	1.552 (55,6%)	1.241 (44,4%)	<0,001
	Colon ascendens	130 (5,1%)	2.440 (94,9%)		1.186 (57,8%)	866 (42,2%)	
	Flexura hepatica	63 (5,8%)	1.021 (94,2%)		416 (56,1%)	326 (43,9%)	
	Colon transversum	129 (9,1%)	1.296 (91,0%)		479 (52,5%)	433 (47,5%)	
	Flexura lienalis	66 (8,9%)	675 (91,1%)		348 (59,1%)	241 (40,9%)	
	Colon descendens	76 (10,3%)	662 (89,7%)		338 (65,9%)	175 (34,1%)	
	Colon sigmoides	461 (9,2%)	4.550 (90,8%)		3.154 (64,0%)	1.771 (36,0%)	
	Overlappend colon/rectum en colon nno	47 (10,3%)	411 (89,7%)		198 (51,3%)	188 (48,7%)	

*SES=sociaal economische status

Verloop over de jaren

In de periode 2007-2012 kregen 7.671 patiënten (59%) met stadium III adjuvante chemotherapie. Dit aantal liep licht op, van 1.152 patiënten (57%) in 2007 tot 1.372 patiënten (61%) in 2012. Van de patiënten met stadium II kregen 1.222 patiënten (8%) adjuvante chemotherapie toegediend in de periode 2007-2012. Dit percentage bleef stabiel gedurende deze jaren, het absolute aantal schommelde tussen 196 (8%) en 209 (8%) (tabel 3).

Invloed van patiëntkenmerken

In beide subgroepen worden patiënten boven de 70 jaar minder vaak behandeld met adjuvante chemotherapie. In de subgroep stadium II werd er veel vaker adjuvante chemotherapie gegeven aan patiënten met stadium IIC ten opzichte van patiënten met stadium IIA. Patiënten met stadium III met een hoge sociaaleconomische status kregen vaker adjuvante chemotherapie (tabel 3).

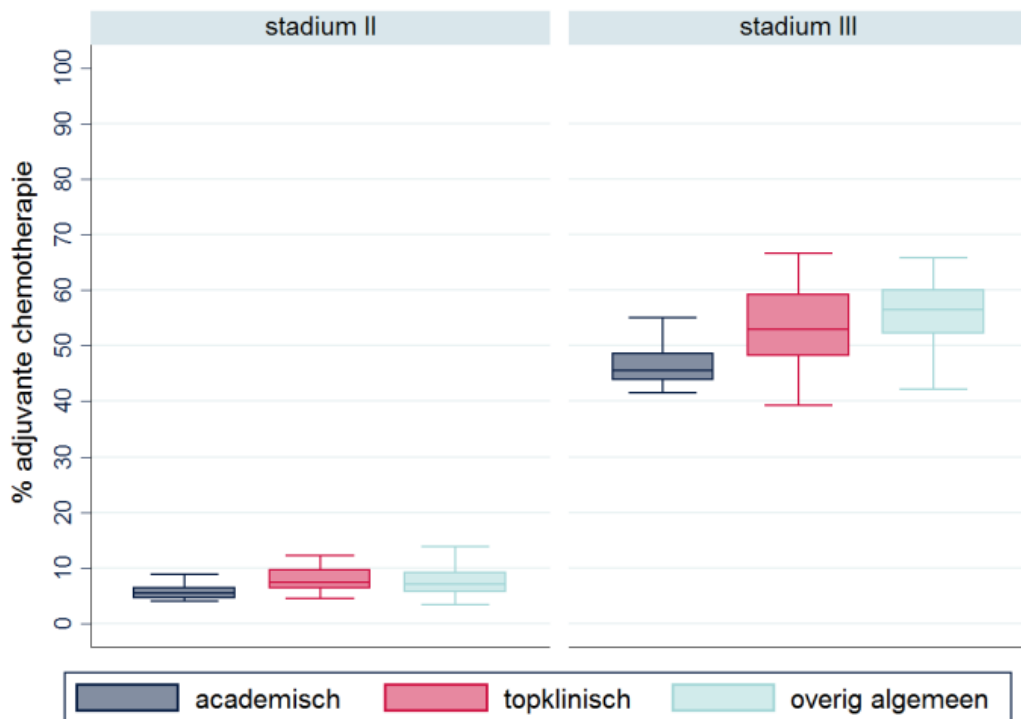
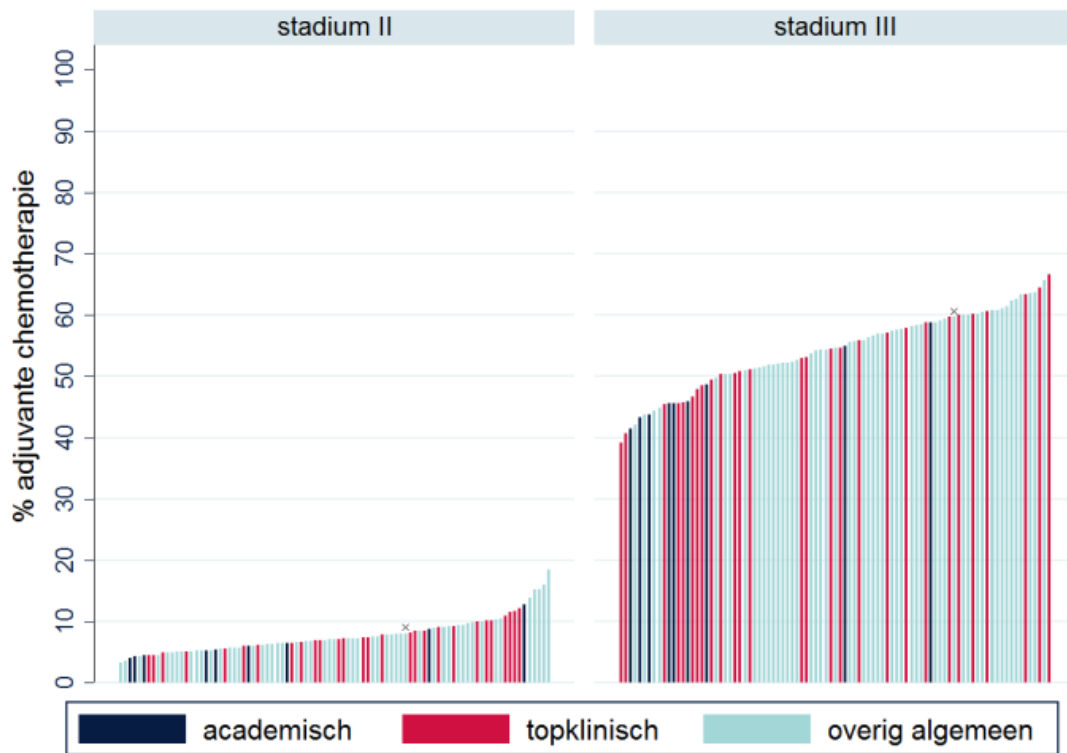
Variatie tussen ziekenhuizen

Na correctie voor het aantal patiënten binnen de subgroep per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, geslacht, leeftijd en lokalisatie van de tumor, varieert in beide subgroepen het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg tussen de ziekenhuizen. De variatie loopt van 3% tot 18% (mediaan 7%) bij patiënten met stadium II en van 39% tot 66% (mediaan 55%) bij patiënten met stadium III (figuur 1a).

Variatie tussen soorten ziekenhuizen

Voor patiënten met stadium II verschilt het percentage dat adjuvante chemotherapie kreeg niet tussen de typen ziekenhuizen ($p=0,07$). Patiënten met stadium III die gediagnosticeerd zijn in academische ziekenhuizen werden significant minder vaak behandeld met adjuvante chemotherapie vergeleken met patiënten die in algemene ziekenhuizen zijn gediagnosticeerd ($p<0,001$). Bij het geven van adjuvant chemotherapie zijn topklinische ziekenhuizen over de hele range verdeeld, terwijl de academische ziekenhuizen minder spreiding laten zien (figuur 1b).

Figuur 1a en 1b. Percentage adjuvante chemotherapie bij patiënten met coloncarcinoom stadium II/III per ziekenhuis en ziekenhuistype in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen de subgroep per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, geslacht, leeftijd en lokalisatie van de tumor ($n=28.187$, 91 ziekenhuizen). De ziekenhuizen hadden gemiddeld 205 (SD: 81) patiënten met stadium II, en 169 (SD: 65) patiënten met stadium III in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten (*zie volgende pagina*)



Conclusie en beschouwing

Vooraf bij stadium III varieert het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie krijgt tussen de ziekenhuizen. Voor patiënten met stadium III raadt zowel de richtlijn uit 2008 als die uit 2014 aan te behandelen met deze therapie. Dit wordt in de praktijk echter niet altijd gedaan; er is variatie tussen de ziekenhuizen in het percentage patiënten met stadium III dat adjuvante chemotherapie kreeg. De variatie loopt van 39% tot 66%.

Chirurgie en preoperatieve chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom cT1/cT2

De toegevoegde waarde van preoperatief behandelen van patiënten met T1/T2 rectumcarcinoom die een operatie ondergaan, wordt bepaald door de vooraf ingeschatte kans op een lokaal recidief. Deze kans wordt ingeschat aan de hand van een preoperatieve MRI. Bij een hoge kans kan vooraf aan de operatie (preoperatief) al bestraald worden en/of chemotherapie gegeven worden. Een systematische review toonde aan dat preoperatieve radiotherapie de kans op een lokaal recidief vermindert en dat de sterfte aan rectumcarcinoom daalt met 5%. Dit ging echter gepaard met een sterfte toename van 4% aan andere doodsoorzaken. (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001) De winst van preoperatieve therapie dient dus afgewogen te worden tegen de nadelen.

Richtlijn

In de richtlijn rectumcarcinoom uit 2008 werd bij patiënten met een T1 tumor zonder positieve lymfeklieren een preoperatieve behandeling afgeraden. Bij patiënten met T2 tumoren werd preoperatieve radiotherapie aangeraden, hoewel werd genoemd dat de overlevingswinst niet was aangetoond. (Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2008)

De meest recente landelijke richtlijn uit 2014 maakt voor dit patiëntprofiel onderscheid op basis van de klinische stadiëring van de lymfeklieren¹³ (cN). Bij patiënten zonder positieve lymfeklieren (cN0) wordt geen preoperatieve behandeling aangeraden. Preoperatieve radiotherapie wordt aangeraden bij patiënten met cN1 (tumorcellen in maximaal 3 regionale lymfeklieren). Bij patiënten met cN2 (tumorcellen in 4 of meer regionale lymfeklieren) en bij patiënten met positieve extramesorectale¹⁴ lymfeklieren wordt preoperatieve chemoradiatie¹⁵ aangeraden. (Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2014)

¹³ Lymfeklieren waarin tumorcellen aanwezig zijn

¹⁴ Buiten de mesorectale fascia (vlies dat het vetweefsel rond het rectum omgeeft)

¹⁵ Gelijktijdige toediening van bestraling (radiotherapie) en chemotherapie

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2014 zijn drie subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
cN0 en afstand van tumor tot de mesorectale fascia* >1 mm	Geen preoperatieve therapie aangeraden	2014	matig ¹⁶
cN1 en afstand van tumor tot de mesorectale fascia* >1 mm	Preoperatieve radiotherapie aangeraden	2014	matig
cN2 / extramesorectale pathologische klieren* (elke N)	Preoperatieve chemoradiatie aangeraden	2014	matig

*Wegens ontbreken van informatie met betrekking tot de afstand tot de mesorectale fascia en extramesorectale pathologische klieren in de NKR data zijn deze gegevens niet meegenomen in het identificeren van de subgroepen.

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Selectie ziekenhuizen

In de analyses is ervoor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld. In dit ziekenhuis wordt in de meeste gevallen de beslissing gemaakt of er preoperatieve chemotherapie wordt gegeven.

Resultaten

Patiëntselectie

- 3.773 patiënten in NKR met cT1/ cT2 rectumcarcinoom in de periode 2007-2012
- 704 patiënten zonder operatie zijn niet meegenomen
- 510 patiënten met onbekende klinische lymfeklierstatus (cN) zijn niet meegenomen
- 3 patiënten niet meegenomen omdat ziekenhuis van diagnose onbekend of in buitenland was
- 499 patiënten uit 86 ziekenhuizen niet meegenomen doordat in hun ziekenhuis minder dan 10 patiënten per subgroep behandeld werden
- Analyses uitgevoerd op 2.057 patiënten uit 77 ziekenhuizen

In de NKR waren 3.773 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met cT1 of cT2 rectumcarcinoom¹⁷ in de periode 2007-2012. Hiervan konden 510 patiënten niet opgenomen worden in de analyses omdat bij hen de klinische lymfeklierstatus onbekend was. Bij drie patiënten was het ziekenhuis van operatie onbekend of was dat een

¹⁶ De conclusies in dit onderdeel van de richtlijn zijn verdeeld in de niveaus hoog, matig en laag in plaats van in de niveaus 1-4

¹⁷ Patiënten met een dubbeltumor (zowel in het colon als in het rectum) en met tumoren in het overgangsgebied tussen colon- en rectum zijn niet meegenomen in analyses.

buitenlands ziekenhuis. Er kwamen 499 patiënten uit ziekenhuizen die minder dan 10 patiënten per subgroep hadden behandeld. Dit waren vooral patiënten met cN1 en cN2. De analyses werden uitgevoerd op 2.057 patiënten uit 77 ziekenhuizen, waarvan 3 academische, 28 topklinische en 42 algemene ziekenhuizen. Er werden 83 patiënten (4%) gediagnosticeerd in een academisch ziekenhuis, 946 (46%) in een topklinisch ziekenhuis en 1.028 (50%) in een algemeen ziekenhuis.

Patiëntkenmerken

In tabel 4 zijn de achtergrondgegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. In alle drie de subgroepen steeg het aantal patiënten in de periode 2007-2012. Omdat de subgroep met cN2 klein was (n=20) zijn voor deze subgroep geen verdere resultaten weergegeven. In de subgroepen cN0 en cN1 is het merendeel van de patiënten man en tussen de 60 en de 80 jaar. De meeste patiënten hadden tumorstadium cT2

Tabel 4. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met rectumcarcinoom cT1/cT2 in de periode 2007-2012. (n=2.057, 77 ziekenhuizen)

		cN0	%	cN1	%
Jaar	<i>2007</i>	183	10,2%	12	4,8%
	<i>2008</i>	209	11,7%	33	13,3%
	<i>2009</i>	264	14,8%	34	13,7%
	<i>2010</i>	371	20,7%	42	16,9%
	<i>2011</i>	362	20,2%	52	21,0%
	<i>2012</i>	400	22,4%	75	30,2%
Geslacht	<i>Man</i>	1.087	60,7%	160	64,5%
	<i>Vrouw</i>	702	39,2%	88	35,5%
Leeftijd	<i>24-39</i>	11	0,6%	5	2,0%
	<i>40-49</i>	81	4,5%	19	7,7%
	<i>50-59</i>	256	14,3%	49	19,8%
	<i>60-69</i>	593	33,2%	88	35,5%
	<i>70-79</i>	615	34,4%	64	25,8%
	<i>≥80</i>	233	13,0%	23	9,3%
SES*	<i>Hoog</i>	541	30,2%	73	29,4%
	<i>Midden</i>	714	39,9%	115	46,4%
	<i>Laag</i>	534	29,9%	60	24,2%
cT*	<i>1</i>	217	12,1%	27	10,9%
	<i>2</i>	1.572	87,9%	221	89,1%

*SES=sociaal economische status, cT=klinische stadiëring tumor

Ontvangen behandeling

De meeste patiënten werden gediagnosticeerd in een topklinisch of algemeen ziekenhuis (tabel 5). In 94% van de gevallen werden patiënten ook geopereerd in het ziekenhuis van diagnose. Patiënten zonder positieve lymfeklieren (cN0) kregen in de meeste gevallen preoperatieve radiotherapie (76%). Binnen dit patiëntprofiel waren er 248 patiënten met cN1. Hiervan werden er 141 patiënten (57%) behandeld met preoperatieve radiotherapie en 83 patiënten (34%) werden behandeld met preoperatieve chemotherapie (tabel 5). Vanwege het lage aantal patiënten met cN1 is verdere analyse niet zinvol voor deze subgroep.

Tabel 5. Ontvangen behandeling door patiënten met rectumcarcinoom cT1/cT2 in de periode 2007-2012. (n=2.057, 77 ziekenhuizen)

		cN0	%	cN1	%
Diagnostisch ziekenhuis	<i>Academisch</i>	76	4,3%	7	.
	<i>STZ</i>	790	44,2%	146	58,9%
	<i>Algemeen</i>	923	51,6%	95	38,3%
Ziekenhuis resectie	<i>Academisch</i>	123	6,9%	10	4,0%
	<i>STZ</i>	797	44,6%	147	59,3%
	<i>Algemeen</i>	869	48,6%	91	36,7%
Preoperatieve therapie	<i>Nee</i>	340	19,0%	24	9,7%
	<i>Radiotherapie</i>	1.350	75,5%	141	56,9%
	<i>Chemotherapie</i>	99	5,5%	83	33,5%

Tabel 6. Invloed van patiëntkenmerken op preoperatieve behandeling bij patiënten met rectumcarcinoom cT1/cT2 en cN0 in de periode 2007-2012 (n=1,789, 77 ziekenhuizen)

		Preoperatieve radiotherapie	Geen preoperatieve radiotherapie	<i>P</i>	Preoperatieve chemotherapie	Geen preoperatieve chemotherapie	<i>P</i>
Jaar	2007	144 (78,7%)	39 (21,3%)	0,004	5 (2,7%)	178 (97,3%)	0,03
	2008	165 (79,0%)	44 (20,1%)		5 (2,4%)	204 (97,6%)	
	2009	212 (80,3%)	52 (19,7%)		11 (4,2%)	253 (95,8%)	
	2010	321 (86,5%)	50 (13,5%)		26 (7,0%)	345 (93,0%)	
	2011	302 (83,4%)	60 (16,6%)		28 (7,7%)	334 (92,3%)	
	2012	303 (75,8%)	97 (24,3%)		24 (6,0%)	376 (94,0%)	
Geslacht	Man	888 (81,7%)	199 (18,3%)	0,28	60 (5,5%)	1,027 (94,5%)	0,97
	Vrouw	559 (79,6%)	143 (20,4%)		39 (5,6%)	663 (94,4%)	
Leeftijd	24-39	7 (69,2%)	4 (36,4%)	<0,001	2 (18,2%)	9 (81,8%)	<0,001
	40-49	68 (84,3%)	13 (16,1%)		7 (8,6%)	74 (91,4%)	
	50-59	210 (82,6%)	46 (18,0%)		25 (9,8%)	231 (90,2%)	
	60-69	501 (84,6%)	92 (15,5%)		36 (6,1%)	557 (93,9%)	
	70-79	499 (81,1%)	116 (18,9%)		27 (4,4%)	588 (95,6%)	
	≥80	162 (69,5%)	71 (30,5%)		2 (0,9%)	231 (99,1%)	
SES*	Hoog	422 (78,0%)	119 (22,0%)	0,09	32 (92,6%)	509 (94,1%)	0,17
	Midden	581 (81,4%)	133 (18,6%)		31 (92,7%)	683 (95,7%)	
	Laag	444 (83,2%)	90 (16,9%)		36 (88,3%)	498 (93,3%)	
cT	T1	130 (59,9%)	87 (40,1%)	<0,001	3 (1,4%)	214 (98,6%)	0,004
	T2	1317 (83,8%)	255 (16,2%)		96 (6,1%)	1,476 (93,9%)	

*SES=sociaal economische status, cT=klinische stadiëring tumor

Verloop over de jaren

Van alle patiënten binnen dit patiëntprofiel met cN0 kregen 1.449 patiënten (81%) een vorm van preoperatieve therapie. 1.350 patiënten (76%) kregen preoperatieve radiotherapie en 99 patiënten (6%) preoperatieve chemotherapie. In de periode 2007-2010 steeg het aantal patiënten dat preoperatieve radiotherapie kreeg van 144 (79%) tot 321 (87%). In 2011 en 2012 daalde het aantal licht, in 2012 kregen 303 patiënten (76%) preoperatieve radiotherapie. Het aantal patiënten dat preoperatieve chemotherapie kreeg, schommelde tussen 2007 en 2011 van 5 patiënten (3%) tot 28 patiënten (8%) en daalde licht in 2012 tot 24 patiënten (6%).

Invloed van patiëntkenmerken

Binnen de subgroep met cN0 worden patiënten boven de 80 jaar minder vaak behandeld met preoperatieve radiotherapie en preoperatieve chemotherapie.

Variatie tussen ziekenhuizen

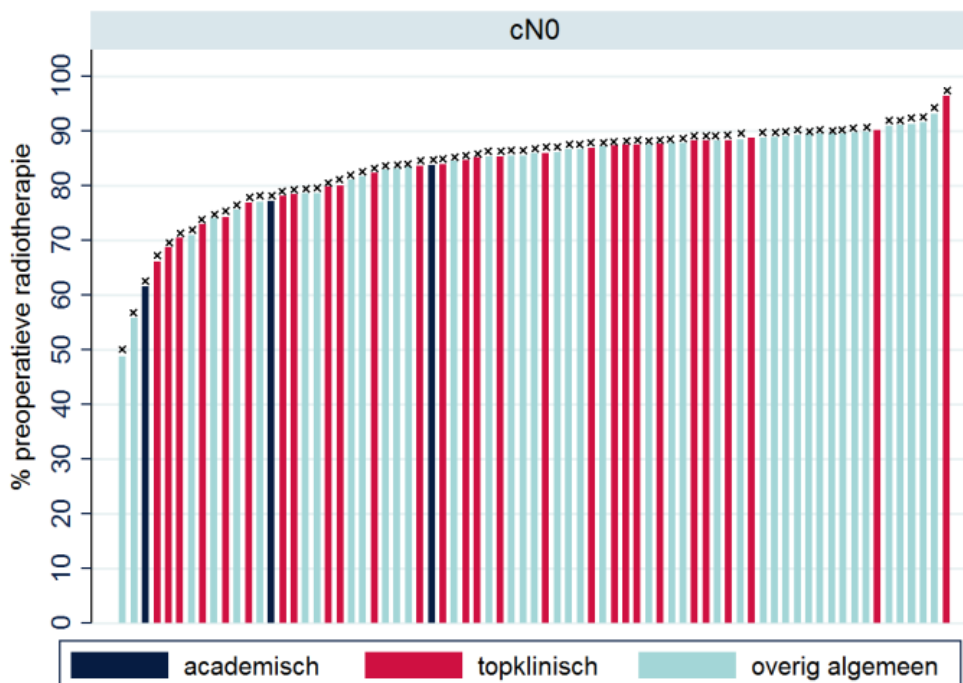
In de subgroep patiënten met cN0 varieert het percentage dat preoperatieve radiotherapie kreeg tussen de ziekenhuizen van 49% tot 96% (mediaan 85%), na correctie voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd en de klinische stadiëring van de tumor (cT) (figuur 2a).

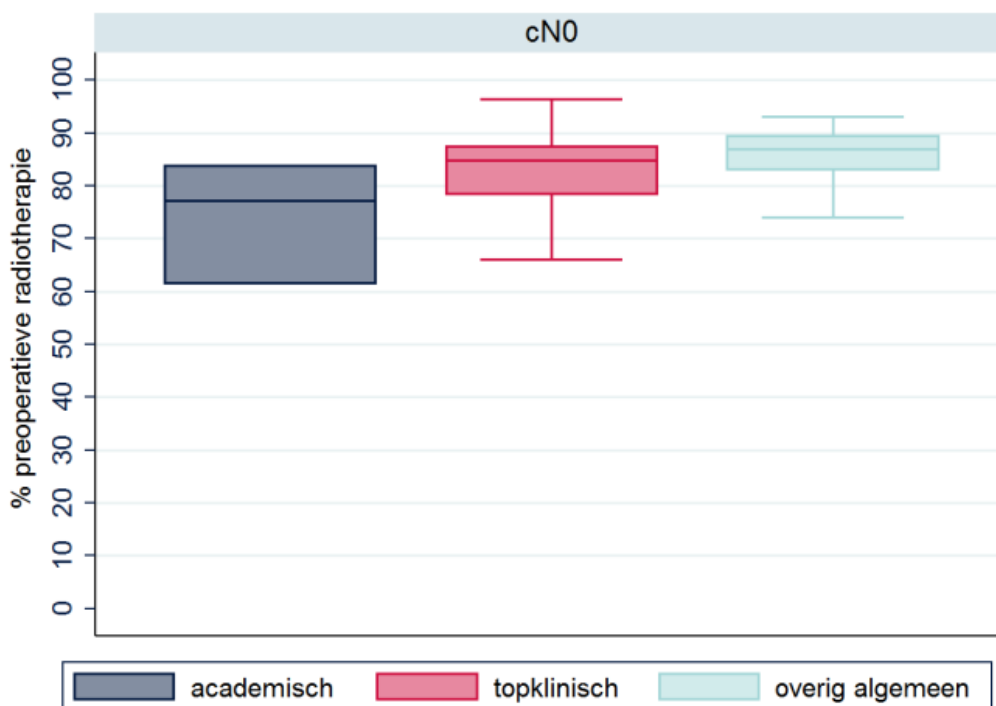
Het verschil in het percentage patiënten dat preoperatieve chemotherapie kreeg, loopt van 0-20% in de 45 ziekenhuizen die deze therapie aan minstens 10 patiënten in de periode 2007-2012 hebben gegeven. Door het kleine aantal patiënten (99) dat preoperatieve chemotherapie is analyse op ziekenhuisniveau niet zinvol.

Variatie tussen soorten ziekenhuizen

In academische ziekenhuizen wordt significant minder vaak preoperatieve radiotherapie gegeven dan in algemene ziekenhuizen ($p=0,04$) (figuur 2.2b). Er was geen significant verschil tussen topklinische en algemene ziekenhuizen.

Figuur 2a en 2b: Percentage adjuvante radiotherapie per ziekenhuis en ziekenhuistype bij patiënten met rectumcarcinoom cT1/cT2 en cN0 in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen de subgroep per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd en de klinische stadiëring van de tumor ($n=1.789$, 77 ziekenhuizen). De ziekenhuizen hadden gemiddeld 30 (SD:16) patiënten met rectumcarcinoom cT1/cT2 en cN0 in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten





Conclusie en beschouwing

In de periode 2007-2012 kreeg gemiddeld 81% van de patiënten binnen deze subgroep preoperatieve radiotherapie, dit verschilde tussen de ziekenhuizen van 49% tot 96%. Het beleid en de groepsindeling van dit patiëntprofiel zijn veranderd tussen de twee opeenvolgende richtlijnen. Dit maakt het lastig om de bestaande variatie tussen de ziekenhuizen te duiden. In de voorgaande richtlijn uit 2008 werd preoperatieve radiotherapie aangeraden voor patiënten met cN0 en T2 tumoren. De huidige richtlijn uit 2014 raadt af om patiënten met cN0 binnen dit profiel preoperatieve radiotherapie te geven. Binnen de subgroep met cN0 hebben 1.572 patiënten (88%) een T2 tumor. Van deze patiënten kreeg 84% preoperatieve radiotherapie, van de patiënten met T1 tumoren is dit 60%. Dus ook dit kan het percentage patiënten dat behandeld wordt met preoperatieve therapie niet geheel verklaren. Een klein deel van de variatie zou kunnen komen door mogelijke misclassificatie, het is denkbaar dat carcinomen in het overgangsgebied tussen colon en rectum als rectumcarcinomen zijn aangemerkt.

Door de verandering van de richtlijn is wel te zien dat voorafgaand aan een nieuwe richtlijn het beleid al verandert. Sinds 2011 was de inhoud van de richtlijn uit 2014 bekend en vanaf dat jaar werd een daling gezien in het aantal patiënten met cN0 dat preoperatieve radiotherapie kreeg. Ten opzichte van 2010, toen 87% van de patiënten preoperatieve radiotherapie kreeg, daalde het percentage patiënten met cN0 dat preoperatieve radiotherapie kreeg in 2011 (83%) en 2012 (76%). De verwachting is dat door de komst van de nieuwe richtlijn het percentage patiënten dat behandeld wordt met preoperatieve radiotherapie zal gaan dalen en consistent laag zal worden.

Het verschil tussen de typen ziekenhuizen komt mogelijk doordat de lobby voor de richtlijn in academische ziekenhuizen groter is.

Adjuvante chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom stadium I-III

Bij coloncarcinoom is de waarde van chemotherapie na operatie (adjuvante chemotherapie) aangetoond.(Moertel et al. 1990, André et al. 2009) Doordat rectumcarcinoom minder vaak voorkomt is de waarde van adjuvante chemotherapie voor deze vorm van darmcarcinoom minder goed onderzocht. Omdat colon- en rectumcarcinoom grote overeenkomsten hebben, lijkt het mogelijk dat chemotherapie ook effectief is voor rectumcarcinoom. Recent onderzoek laat echter zien dat adjuvante chemotherapie bij rectumcarcinoom niet tot betere overleving leidt.(Bujko et al. 2010)

Richtlijn

De landelijke richtlijn rectumcarcinoom uit 2008 gaf aan dat er toen geen duidelijk advies gegeven kon worden over het wel of niet toedienen van adjuvante chemotherapie. Over adjuvante radiotherapie gaf de richtlijn geen advies.(Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2008)

De meest recente landelijke richtlijn uit 2014 geeft aan dat er geen indicatie is voor adjuvante chemotherapie bij rectumcarcinoom. Ook in deze versie van de richtlijn wordt over adjuvante radiotherapie voor dit patiëntprofiel geen advies gegeven.(Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2014)

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2008 en 2014 zijn er binnen de patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III geen subgroepen te maken.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Rectumcarcinoom stadium I-III	Adjuvante chemotherapie afgeraden	2014	Niveau 3

Selectie ziekenhuizen

In de analyses is ervoor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. In dit ziekenhuis wordt in de meeste gevallen de beslissing gemaakt of er adjuvante chemotherapie wordt gegeven.

Resultaten

Patiëntselectie

- 17.313 patiënten in NKR met rectumcarcinoom stadium I-III in de periode 2007-2012
- 715 patiënten met onbekend tumorstadium niet meegenomen
- 2.440 patiënten die niet geopereerd zijn niet meegenomen
- 27 patiënten niet meegenomen omdat ziekenhuis van operatie onbekend of buitenlands was
- 2 patiënten niet meegenomen omdat ziekenhuis minder dan 10 patiënten had
- Analyses uitgevoerd op 14.129 patiënten uit 90 ziekenhuizen

In de NKR waren 17.313 patiënten aanwezig die in de periode 2007-2012 gediagnosticeerd waren met stadium I-III rectumcarcinoom¹⁸. Hiervan konden 715 patiënten niet opgenomen worden in de analyses omdat bij hen het tumorstadium onbekend was en 2.440 patiënten omdat ze geen operatie hadden gehad. Verder werden 27 patiënten niet meegenomen omdat het ziekenhuis van operatie onbekend was of een buitenlands ziekenhuis was. Twee patiënten kwamen uit een ziekenhuis dat minder dan 10 patiënten had behandeld. De analyses werden uitgevoerd op 14.129 patiënten uit 90 ziekenhuizen, waarvan 9 academische, 28 topklinische en 53 algemene ziekenhuizen. Er werden 1.251 patiënten (9%) geopereerd in een academisch ziekenhuis, 6.456 (46%) in een topklinisch ziekenhuis en 6.422 (46%) in een algemeen ziekenhuis.

Patiëntkenmerken

In tabel 7 zijn de achtergrondgegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. Het aantal patiënten stijgt licht in de periode 2007-2012. Het merendeel van de patiënten is man en tussen de 60 en de 80 jaar. Relatief veel patiënten hebben stadium I, IIA en IIIB.

¹⁸ Patiënten met een dubbeltumor (zowel in het colon als in het rectum) en met tumoren in het overgangsgebied tussen colon- en rectum zijn niet meegenomen in analyses.

Tabel 7. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III die operatie hebben ondergaan in de periode 2007-2012 (n=14.129, 90 ziekenhuizen)

		N	%
Jaar	<i>2007</i>	2.224	15,7%
	<i>2008</i>	2.279	16,1%
	<i>2009</i>	2.319	16,4%
	<i>2010</i>	2.358	16,7%
	<i>2011</i>	2.452	17,4%
	<i>2012</i>	2.497	17,7%
Geslacht	<i>Man</i>	8.743	61,9%
	<i>Vrouw</i>	5.386	38,1%
Leeftijd	<i>21-29</i>	21	0,2%
	<i>30-39</i>	166	1,2%
	<i>40-49</i>	764	5,4%
	<i>50-59</i>	2.491	17,6%
	<i>60-69</i>	4.626	32,7%
	<i>70-79</i>	4.329	30,6%
	<i>≥80</i>	1.732	12,3%
SES*	<i>Hoog</i>	3.980	28,2%
	<i>Midden</i>	5.905	41,8%
	<i>Laag</i>	4.244	30,0%
Stadium	<i>I</i>	2.974	21,0%
	<i>IIA</i>	4.706	33,3%
	<i>IIB</i>	532	3,8%
	<i>IIIA</i>	952	6,7%
	<i>IIIB</i>	3.557	25,2%
	<i>IIIC</i>	1.408	10,0%

*SES=sociaal economische status

Ontvangen behandeling

De meeste patiënten werden gediagnosticeerd in een topklinisch of algemeen ziekenhuis (tabel 8). In 90% van de gevallen werden patiënten ook geopereerd in het ziekenhuis van diagnose. Gedurende de periode 2007-2012 kregen 1.342 patiënten (10%) adjuvante chemotherapie en 209 patiënten (2%) adjuvante radiotherapie.

Tabel 8. Ontvangen behandeling door patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III die operatie hebben ondergaan in de periode 2007-2012 (n=14.129, 90 ziekenhuizen)

		N	%
Diagnostisch ziekenhuis	<i>Academisch</i>	643	4,6%
	<i>STZ</i>	6.359	45,0%
	<i>Algemeen</i>	7.126	50,4%
	<i>Radiotherapie-instituut</i>	1	0,0%
Ziekenhuis resectie	<i>Academisch</i>	1.251	8,9%
	<i>STZ</i>	6.456	45,7%
	<i>Algemeen</i>	6.422	45,5%
Adjuvante therapie	<i>Nee</i>	12.578	89,0%
	<i>Radiotherapie</i>	209	1,5%
	<i>Chemotherapie</i>	1.342	9,5%

Tabel 9. Invloed van patiëntkenmerken op adjuvante chemotherapie bij patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III die operatie hebben ondergaan in de periode 2007-2012 (n=14.129, 90 ziekenhuizen)

		Adjuvante chemotherapie	Geen adjuvante chemotherapie	P
Jaar	<i>2007</i>	244 (11,0%)	1.980 (89,0%)	<0,001
	<i>2008</i>	238 (10,4%)	2.041 (89,6%)	
	<i>2009</i>	239 (10,3%)	2.080 (89,7%)	
	<i>2010</i>	247 (10,5%)	2.111 (89,5%)	
	<i>2011</i>	214 (8,7%)	2.238 (91,3%)	
	<i>2012</i>	160 (6,4%)	2.337 (93,6%)	
Geslacht	<i>Man</i>	860 (9,8%)	7.882 (90,2%)	0,08
	<i>Vrouw</i>	482 (9,0%)	4.904 (91,1%)	
Leeftijd	<i>21-29</i>	9 (42,9%)	12 (57,1%)	<0,001
	<i>30-39</i>	36 (21,7%)	130 (78,3%)	
	<i>18-49</i>	145 (19,0%)	619 (81,0%)	
	<i>50-59</i>	387 (15,5%)	2.104 (84,5%)	
	<i>60-69</i>	488 (10,6%)	4.138 (89,5%)	
	<i>70-79</i>	265 (6,1%)	4.064 (93,9%)	
	<i>≥80</i>	12 (0,7%)	1.720 (99,3%)	
SES*	<i>Hoog</i>	385 (9,7%)	3.595 (90,3%)	0,53
	<i>Midden</i>	572 (9,7%)	5.333 (90,3%)	
	<i>Laag</i>	385 (9,1%)	3.859 (90,9%)	
Stadium	<i>I</i>	60 (2,0%)	2.913 (98,0%)	<0,001
	<i>IIA</i>	220 (4,7%)	4.486 (95,3%)	
	<i>IIB</i>	34 (6,4%)	498 (93,6%)	
	<i>IIIA</i>	129 (13,6%)	823 (86,5%)	
	<i>IIIB</i>	545 (15,3%)	3.013 (84,7%)	
	<i>IIIC</i>	354 (25,1%)	1.054 (74,9%)	

*SES=sociaal economische status

Verloop over de jaren

Het aantal patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg daalde van 244 (11%) in 2007 tot 160 (6%) in 2012 (tabel 9).

Invloed van patiëntkenmerken

Van alle patiënten binnen dit patiëntprofiel worden oudere patiënten minder vaak behandeld met adjuvante chemotherapie. Patiënten met een meer uitgebreide tumor (hoger stadium) ontvangen juist vaker adjuvante chemotherapie (tabel 9).

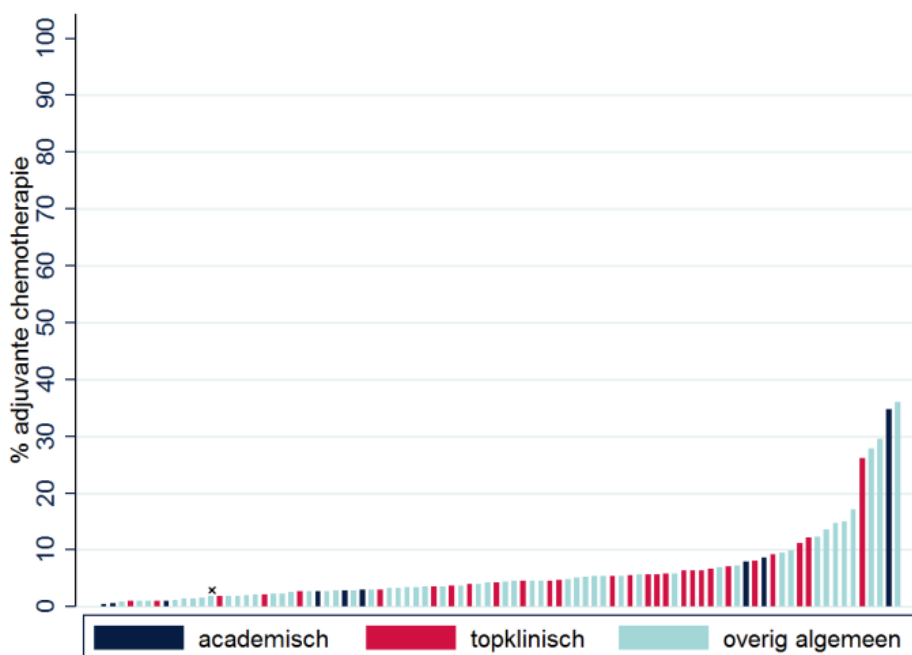
Variatie tussen ziekenhuizen

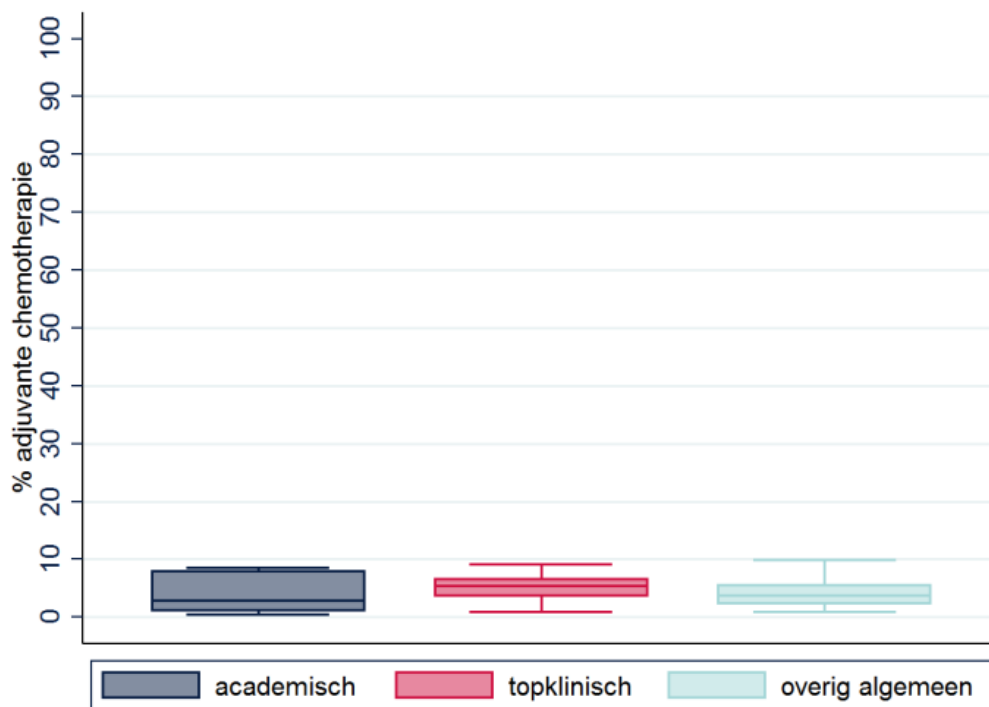
Na gecorrigeerd te hebben voor het aantal patiënten per ziekenhuis binnen het patiëntprofiel en voor case mix, te weten: kalenderjaar, stadium en leeftijd, liep de variatie in het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie ontving tussen de ziekenhuizen van minder dan 1% tot 36% (mediaan 4%) (figuur 3a).

Variatie tussen soorten ziekenhuizen

Het maakt voor het geven van adjuvante chemotherapie geen verschil in welk type ziekenhuis een patiënt behandeld is (figuur 3b).

Figuur 3a en 3b. Het percentage patiënten dat behandeld is met adjuvante chemotherapie bij patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III die operatie hebben ondergaan in de periode 2007-2012, per ziekenhuis en ziekenhuistype, na correctie voor het aantal patiënten per ziekenhuis binnen het patiëntprofiel en voor case mix: kalenderjaar, stadium en leeftijd (n=14.129, 90 ziekenhuizen. Deze ziekenhuizen hadden gemiddeld 196 (SD: 88) patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III die operatie hebben ondergaan in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten





Conclusie en beschouwing

In 78 van de 90 ziekenhuizen (87%) werd minder dan 10% van de patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie. De richtlijn uit 2008 sprak zich niet sterk uit over het toedienen van adjuvante chemotherapie. De huidige richtlijn uit 2014 geeft aan dat er geen indicatie voor adjuvante chemotherapie is bij dit patiëntprofiel. De variatie kan mogelijk voor een deel verklaard worden door deelname aan de SCRIPT-studie. In deze studie kreeg een gedeelte van de patiënten adjuvante chemotherapie. Anderzijds spelen ook regionale verschillen mee: de meeste van de 12 ziekenhuizen waar meer dan 10% van de patiënten werd behandeld met adjuvante chemotherapie bevonden zich in twee regio's. Een klein deel van de variatie zou kunnen komen door mogelijke misclassificatie, het is denkbaar dat carcinomen in het overgangsgebied tussen colon en rectum als rectumcarcinomen zijn aangemerkt.

Het totaal aantal patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg daalde van 11% naar 6% in de periode 2007-2012. Er is dus een dalende tendens conform de huidige richtlijn. De verwachting is dat door de publicatie van de richtlijn in 2014 deze dalende tendens zich voortzet.

5 Tot slot

In deze bijlage heeft u de uitgebreide resultaten van drie patiëntprofielen op het gebied van colorectaal carcinoom kunnen vernemen. De gehele studie betreft 14 patiëntprofielen voor vijf verschillende tumorsoorten. De uitgebreide algemene bevindingen en de conclusie kunt u lezen in het hoofdrapport. In het kort betreffen deze bevinden dat er variatie is tussen ziekenhuizen in oncologische zorg bij bijna alle profielen van de vijf onderzochte tumorsoorten. Dit was deels ook te verwachten omdat er profielen zijn geselecteerd waar medisch specialisten veel variatie voorspelden. Verder zijn door het verschijnen van nieuwe richtlijnen de aanbevelingen voor veel profielen tijdens de periode 2007-2012 veranderd. Oncologie is een veld dat sterk in beweging is en er zullen waarschijnlijk ziekenhuizen zijn die vooruitlopend op een nieuwe richtlijn al hun behandelbeleid aanpassen en ziekenhuizen die daar langer mee wachten. Dit zou voor een deel de gevonden variatie kunnen verklaren. Wanneer de aanbevelingen in de periode 2007-2012 niet zijn veranderd en richtlijnen duidelijke aanbevelingen deden met een hoog bewijsniveau, is er meestal weinig variatie tussen ziekenhuizen te zien.

Referenties

André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F (2009). "Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial." *Journal of Clinical Oncology* 27(19): 3109-3116.

Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M (2010). "Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials." *Annals of Oncology* 21(9): 1743-1750.

Colorectal Cancer Collaborative Group (2001). "Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials." *Lancet* 358(9290): 1291.

Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B (2009). "Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis." *European Journal of Cancer* 45(10): 1890-1896.

Integraal kankercentrum Nederland. "Incidentie Spijsverteringsorganen / Dikke darm, rectosigmoid & endeldarm." beschikbaar op:
http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_darmkanker/img534e81c492d09 .

Integraal kankercentrum Nederland. "Over cijfers." beschikbaar op:
<https://www.iknl.nl/cijfers-en-onderzoek/over-cijfers> .

Integraal kankercentrum Nederland. "Sterfte Spijsverteringsorganen / Dikke darm, rectosigmoid & endeldarm." beschikbaar op:
http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Sterfte_darmkanker/img534e831d9ca26 .

Integraal kankercentrum Nederland (2014). *Kankerzorg in beeld*. Siesling S., Sonke G., De Raaf A., Jansen M. Utrecht.

Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (2008). *Coloncarcinoom*. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen. Versie 2.0.

Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (2008). *Landelijke richtlijn Rectumcarcinoom*.

Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (2014). *Landelijke richtlijn Colorectaal Carcinoom*.

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH (1990). "Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma." *New England Journal of Medicine* 322(6): 352-358.

Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, McShane P, Nihlberg A, Marshall HC, Pahlman L, Brown JM, Guillou PJ, Quirke P (2011). "Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better?" *Journal of Clinical Oncology* 29(18): 2487-2492.

Oncoline. "Richtlijnen voor oncologische zorg." beschikbaar op:

<http://www.oncoline.nl/index.php> .

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V (2010). "Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28(20): 3219-3226.

Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding (2011). *Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses*.

Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding (2014). *Kwaliteit van kankerzorg in Nederland: voortgang en blik op de toekomst*.

Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S (2011). "DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy." *Journal of the National Cancer Institute* 103(11): 863-875.