

Algemeen

Inleiding

Het maagcarcinoom is wereldwijd een van de meest voorkomende tumorsoorten. Er zijn aanzienlijke geografische verschillen in incidentie, met bijvoorbeeld hoge incidenties in Noordost-Azië.

In Nederland neemt het jaarlijks aantal nieuwe gevallen van maagcarcinoom al een aantal decennia - vanaf de jaren vijftig - af

Incidentie maagcarcinoom 1990 - 2015 (NKR, www.cijfersoverkanker.nl , april 2016)			
Jaartal	Mannen	Vrouwen	Totaal
1990	1143	767	1910
1995	1007	678	1685
2000	907	612	1519
2005	805	555	1360
2010	787	540	1327
2015 ¹	737	495	1232
¹ De cijfers over 2015 zijn voorlopige cijfers.			

Anno 2015 treft de ziekte in Nederland jaarlijks ruim 1.200 patiënten (incidentie 7,30 per 100.000), waarvan circa 60% mannen (8,80 per 100.000) en 40% vrouwen (5,80 per 100.000). Maagcarcinoom komt het meest voor bij 70-plussers.

Het aantal personen dat per jaar ten gevolge van maagcarcinoom overlijdt daalde van bijna 3.900 in 1950 naar ongeveer 1300 anno 2015.

Richtlijn

Voor het maagcarcinoom bestond in Nederland tot 2009 nog geen landelijke evidence based richtlijn; aanleiding voor de toenmalige Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de Vereniging voor Integratie Kankercentra (VIKC, voorloper van IKNL) aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn (versie 1.0) te ontwikkelen voor het beleid bij het maagcarcinoom.

Uitgangsvragen versie 1.0

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

Revisie 2016 (versie 2.1)

December 2014 begon een eerste revisie van de richtlijn maagcarcinoom; deze bestond uit twee fasen. De voorjaar 2016 geautoriseerde resultaten van de eerste fase zijn in deze versie 2.1 verwerkt. De geheel nieuwe stukken over diagnostische laparoscopie en FDG-PET(CT) zijn geïntegreerd in de module 'Stadiëring van het maagcarcinoom'. Het onderdeel adjuvante chemoradiatie van de module '(Neo)adjuvante behandelingen' is geactualiseerd. Het onderdeel systeemtherapie van de module 'Recidief en metastasen' is geactualiseerd; een geheel nieuw stuk over HIPEC is aan deze module toegevoegd. Tenslotte is aan de module 'Voeding' een specifiek stuk over de toedieningswijze van vitamine B12 toegevoegd.

Een belangrijke methodologische verandering is dat sinds enkele jaren - met uitzondering van stukken over diagnostische interventies (zoals in dit geval diagnostische laparoscopie, FDG-PET(CT) - gewerkt wordt met GRADE in plaats van EBRO. GRADE is een internationaal ontwikkelde methode voor het beoordelen en graderen van wetenschappelijk bewijs. Anders dan EBRO doet GRADE per uitkomstmaat - voor alle gevonden studies samen - een uitspraak over de kwaliteit van het bewijs. De kwaliteit van het bewijs wordt onderverdeeld in vier niveaus (hoog, matig, laag, zeer laag). Hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte effect zeer waarschijnlijk dicht bij het werkelijke effect ligt. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, is daar toenemende onzekerheid over. Uitgangspunt bij de beoordeling met GRADE is dat RCT's aanvankelijk worden ingedeeld in de categorie 'hoog'; observationele studies starten in de categorie 'laag'. Vervolgens zijn er vijf factoren die de kwaliteit van het bewijs kunnen verlagen en die apart voor iedere uitkomstmaat moeten worden bepaald. Daarnaast zijn er drie factoren die de kwaliteit van het bewijs voor observationeel onderzoek kunnen verhogen. Zo kan bewijs van RCT's uitkomen op lage of zeer lage kwaliteit van bewijs en bewijs van observationeel onderzoek in uitzonderlijke gevallen op hoge kwaliteit van bewijs. Niet alleen qua formulering van conclusies (op basis van de vier niveaus), maar ook qua formulering van aanbevelingen verschilt GRADE van EBRO. GRADE maakt een onderverdeling in sterke en zwakke (conditionele) aanbevelingen. (Bron: van Everdingen JJE, Dreesens DHH, Burgers JS, et al. *Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling - Een leidraad voor de praktijk*. Tweede herziene druk, 2014)

Het bovenstaande verklaart waarom in sommige modules zowel 'oude' formuleringen (op basis van EBRO) als - voor de nu gereviseerde stukken over therapeutische interventies - formuleringen op basis van GRADE door elkaar voorkomen.

Naast bovenstaande inhoudelijke wijzigingen is ook de vorm op onderdelen ietwat aangepast. De volgorde van de hoofdstukken (modules) is nu anders dan in versie 1.0 en sommige modules zijn - om toekomstig (modulair) onderhoud te vergemakkelijken - 'opgeknipt' in meerdere submodules. Zo worden nu bijvoorbeeld neoadjuvante en adjuvante behandelingen (in module '(Neo)adjuvante behandelingen') en preoperatief en postoperatief beleid (in module 'Voeding') als onderscheiden submodules gepresenteerd.

Revisie 2017 (versie 2.2)

Najaar 2015 startte de tweede fase van de eind 2014 ingezette revisie van de richtlijn. De in deze fase gereviseerde - in februari 2017 geautoriseerde - onderdelen zijn in versie 2.2 verwerkt.

Het onderdeel behandeling vroegcarcinoom (module 'Early gastric cancer') bevat niet alleen een update van de 'oude' vergelijking tussen endoscopische mucosale resectie (EMR) en endoscopische submucosale dissectie (ESD), maar vergelijkt nu ook de effecten van beide varianten afzonderlijk met die van chirurgische maagresectie.

In de module 'Chirurgie' is het onderdeel lymfadenectomie (inclusief de bijbehorende bijlage maagresectietechniek) geactualiseerd. Daarnaast zijn twee geheel nieuwe onderdelen (laparoscopische versus open maagresectie; omentectomie) toegevoegd.

In de module 'Pathologie' is een grotendeels op internationale aanbevelingen gebaseerd stuk over Her2Neu toegevoegd; de bijlage gebruikte definities pathologie is geactualiseerd.

In de module 'Voeding' zijn de overwegingen m.b.t. het postoperatief (voedings)beleid geactualiseerd, met name gebaseerd op een update van het Handboek Voeding bij kanker. Op basis daarvan zijn enkele aanbevelingen toegevoegd.

Probleemomschrijving

Deze richtlijn betreft nog altijd vooral patiënten met een adenocarcinoom in de maag (circa 95% van alle patiënten met een maagcarcinoom). In principe wordt voor cardiatumoren verwezen naar de [richtlijn oesofaguscarcinoom](#), tenzij anders in de tekst is vermeld. De erfelijke vormen worden kort toegelicht in de module [screening](#) en verder wordt verwezen naar de richtlijn erfelijke tumoren: [familiaal/hereditair maagcarcinoom](#).

Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers. Deze

richtlijn beoogt een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk en geeft daartoe aanbevelingen over diagnose, behandeling, begeleiding en follow-up van patiënten met een maagcarcinoom.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een maagcarcinoom, zoals maag-darm-lever artsen, radiologen en nucleair-geneeskundigen, chirurgen, pathologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, diëtisten, (gespecialiseerd) verpleegkundigen en huisartsen. Tevens kan de richtlijn houvast bieden aan patiënten en hun naasten. Deze richtlijn wordt gebruikt voor het maken van patiënteninformatiemateriaal op www.kanker.nl.

Voor meer informatie over:

- Deelnemende wetenschappelijke verenigingen ([zie bijlage 1](#))
- Maagresectietechniek ([zie bijlage 2](#))
- Gebruikte definities pathologie ([zie bijlage 4](#))
- Geïnterviewde knelpunten ([zie bijlage 5](#))
- Uitgangsvragen ([zie bijlage 6](#))
- Lijst met afkortingen ([zie bijlage 7](#))
- Samenstelling werkgroep ([zie bijlage 8](#))
- Werkgroepleden ([zie bijlage 9](#))
- Wetenschappelijke bewijsvoering ([zie bijlage 10](#))
- Actualisatie ([zie bijlage 11](#))
- Houderchap richtlijn ([zie bijlage 12](#))
- Juridische betekenis richtlijn ([zie bijlage 13](#))
- Verantwoording ([zie bijlage 14](#))
- Intellectuele eigendomsrechten ([zie bijlage 15](#))
- Implementatie ([zie bijlage 16](#))
- Zoekstrategieën versie 1.0 (2009) ([zie bijlage 17](#))
- Zoekstrategie versie 2.1 (2016) Diagnostische laparoscopie ([zie bijlage 18](#))
- Zoekstrategie versie 2.1 (2016) FDG-PET ([zie bijlage 19](#))
- Zoekstrategie versie 2.1 (2016) Adjuvante chemoradiatie ([zie bijlage 20](#))
- Zoekstrategie versie 2.1 (2016) Systemische therapie ([zie bijlage 21](#))
- Zoekstrategie versie 2.1 (2016) HIPEC ([zie bijlage 22](#))
- Zoekstrategie versie 2.1 (2016) Voeding ([zie bijlage 23](#))
- Zoekstrategie versie 2.2 (2017) Laparoscopische versus open maagresectie ([zie bijlage 24](#))
- Zoekstrategie versie 2.2 (2017) Lymfadenectomie ([zie bijlage 25](#))
- Zoekstrategie versie 2.2 (2017) Omentectomie ([zie bijlage 25](#))
- Zoekstrategie versie 2.2 (2017) Early Gastric ([zie bijlage 26](#))
- Zoekstrategie versie 2.2 (2017) Her2Neu ([zie bijlage 27](#))

Module 2 Screening

Inleiding:

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

Module 2.1 Algemene risicofactoren

Uitgangsvraag:

Wat zijn algemeen aanvaarde risicofactoren voor het ontstaan van maagcarcinoom?

Literatuurbespreking:

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

Module 2.2 Predisponerende condities

Uitgangsvraag:

Wat zijn predisponerende condities voor het ontstaan van maagcarcinoom?

Maagresectie in de voorgeschiedenis

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

Achlorhydrie

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

Helicobacter pylori (Hp) infectie

De aanwezigheid van Hp in de maagmucosa geeft een 2-3voudig verhoogd risico op maagcarcinoom. Hp infectie is zowel met diffuus als intestinaal carcinoom geassocieerd. In de Westerse wereld speelt met name de CagA soort een rol. Dat eradicatie van Hp infectie het risico op maagcarcinoom doet dalen is niet aangetoond, maar wel kan eradicatie er toe bijdragen dat metaplasie en dysplasie een halt wordt toegevoerd. Het screenen op Hp infectie zou moeten gebeuren in een hoog-risico populatie, maar deze is nog niet goed gedefinieerd ^{71 229}.

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

Erfelijke predispositie

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

Conclusies:

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

Niveau 1: A1 Tersmette 1990²¹²; Safatle-Ribeiro 1998¹⁸¹

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

Niveau 2: B Ye 2003²³⁷; Mellema 1996¹⁴⁸

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

Niveau 2: B Fuccio 2007⁷¹; Wong 2004²²⁹

Module 2.3 Screening op maagcarcinoom

Uitgangsvraag:

Wat is er bekend over en welke aanbevelingen kunnen worden gegeven voor screening op maagcarcinoom?

Aanbevelingen:

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

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

Literatuurbespreking:

Screening van de bevolking

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

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

Screening van risicogroepen

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

Update versie 2.1 (2016)

De werkgroep voor revisie van de richtlijn maagcarcinoom heeft zich niet beziggehouden met het onderwerp screening. De werkgroep verwijst hiervoor naar de in 2015 verschenen nieuwe internationale richtlijnen voor erfelijke (diffuse) maagkanker: van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. *Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers*. Med Genet 2015;52:361-374.

Een hierop gebaseerde Nederlandse richtlijn *Hereditair diffuus maagcarcinoom* verschijnt in de loop van 2016. Het betreft hier een geactualiseerde versie van richtlijn *Familiaal/hereditair diffuus maagcarcinoom* uit 2010. Deze richtlijn maakte deel uit van het 'blauwe boekje' met richtlijnen voor diagnostiek en preventie van verschillende erfelijke tumoren, een uitgave van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (Werkgroep klinische oncogenetica).

Conclusies:

Screening van de bevolking op maagcarcinoom is niet aangewezen (in Nederland). [Niveau 2](#): B/C [Dicken 2005](#)²⁶⁶

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

[Niveau 3](#): B Lundegardh 1994¹³¹; Macintyre 1994¹³⁶; Bassily 2000¹⁴

Module 3 Stadiëring van het maagcarcinoom

Inleiding (versie 1.0 2009):

De stadiëring van het maagcarcinoom vindt plaats aan de hand van de TNM classificatie^{2,47}. Het accuraat kunnen vaststellen van het stadium is belangrijk voor het vaststellen van het behandelplan. Tevens is het één van de sterkste voorspellers voor recidief en overleving. Hierbij is het belangrijkste om een locoregionaal carcinoom (M0 stadium) te onderscheiden van een carcinoom met afstandsmetastasen (M1-stadium). Bij aanwezigheid van metastasen op afstand kan geen curatief beleid worden gevolgd; zowel lever- als peritoneale metastasen zijn voorspellend voor een slechte prognose⁴⁰. De meest gebruikte technieken om het maagcarcinoom te stadiëren zijn: endosonografie (EUS), computertomografie (CT-scan) en via beeldvormende technieken die gebruik maken van magnetische resonantie (MRI). Daarnaast is er mogelijk een rol voor laparoscopie en positronenemissietomografie (PET).

In deze module komen de volgende vragen aan de orde:

- 3.1. Wat is de optimale techniek om het T-stadium vast te stellen?
- 3.2. Wat is de optimale techniek om het N-stadium vast te stellen?
- 3.3. Wat is de optimale techniek om het M-stadium vast te stellen?

Aanvulling (versie 2.1 2016)

Bij de revisie van de richtlijn zijn twee geheel nieuwe submodules met bijbehorende uitgangsvragen toegevoegd:

- 3.4. Wat is de waarde van een *diagnostische laparoscopie* bij patiënten met een op basis van imaging in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom?
- 3.5. Wat zijn de diagnostische accuratesse en klinische impact van *FDG-PET(/CT)* vergeleken met (contrast-)CT voor de detectie van metastasen bij patiënten met maagcarcinoom (primair of verdenking recidief)?

Naar aanleiding van beantwoording van deze vragen zijn de eerdere passages over diagnostische laparoscopie en FDG-PET(/CT) uit de 'oude' submodules (2009) verwijderd.

De opbouw van de module is nu als volgt. De module begint - per afzonderlijke submodule - met een samenvatting van de literatuur en de daarvan afgeleide conclusies. Daarna volgen de (aangepaste) 'oude' overwegingen (m.b.t. submodules 3.1 t/m 3.3 uit 2009), aangevuld met die van 2016 (diagnostische laparoscopie respectievelijk FDG-PET(/CT)). De module eindigt met de (eveneens aangepaste) 'oude' aanbevelingen (m.b.t. submodules 3.1 t/m 3.3 uit 2009), aangevuld met die van 2016 (diagnostische laparoscopie respectievelijk FDG-PET(/CT)).

Module 3.1 Vaststellen T-stadium

Uitgangsvraag

Wat is de optimale techniek om het T-stadium vast te stellen?

Aanbevelingen

Zie totaaloverzicht aanbevelingen bij submodule FDG-PET.

Samenvatting literatuur (versie 1.0 2009)

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

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

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

	Accuratesse (%)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
EUS	65.0-92.1	77.8-100	67.9-100
MDCT	77.1-88.9	82.8-100	80.0-96.8
MRI	71.4-82.6	89.5-93.1	91.4-100

De auteurs concluderen dat EUS, MDCT en MRI even accuraat zijn voor wat betreft het onderscheiden van T1/T2 tumoren van T3/T4 tumoren. EUS blijft de eerste keuze vanwege het feit dat hiermee de meeste ervaring is opgedaan. Er is op dit moment nog een gebrek aan grote studies met de nieuwste generatie MDCT en MRI scanners ¹²⁷. In geen van de MRI studies was bijvoorbeeld 'parallel imaging' toegepast, een recent vernieuwing in de MR techniek met een aantal grote voordelen, zoals reductie van de benodigde scantijd. MDCT en MRI bieden echter wel een voordeel ten opzichte van EUS namelijk dat ze, zowel het gebied in de directe nabijheid van de maag zichtbaar kunnen maken, als ook de rest van de buik. Blijkbaar spelen ook observer-eigenschappen een belangrijke rol bij alle technieken, gezien de spreiding in sensitiviteit, specificiteit en accuratesse. Bij EUS lijkt dit, niet geheel onverwacht, het meest te spelen.

De systematische review van eerdere datum van Kelly onderzocht de diagnostische kwaliteiten van EUS bij patiënten met een gastro-oesofaguscarcinoom ¹¹⁰. Dertien artikelen over patiënten met maagcarcinoom, gepubliceerd tussen 1991 en 1999, werden geïnccludeerd. Zij concluderen dat EUS zeer effectief is om de stadia T1 en T2 te onderscheiden van T3 en T4 (Q=0.93; 95%CI 0.91-0.95) (Q geeft een indicatie van de balans tussen sensitiviteit en specificiteit. Een test is informatiever als de Q

dichterbij de 1 is). Studies in deze review zijn merendeels ook geïncludeerd in de review van Kwee ¹²⁷.

Overwegingen

Zie totaaloverzicht overwegingen bij submodule FDG-PET.

Conclusies (versie 1.0 2009):

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

Niveau 2: B Kwee 2007¹²⁷; Kelly 2001¹¹⁰

Module 3.2 Vaststellen N-stadium

Uitgangsvraag

Wat is de optimale techniek om het N-stadium vast te stellen?

Aanbevelingen

Zie totaaloverzicht aanbevelingen bij submodule FDG-PET.

Samenvatting literatuur (versie 1.0 2009)

De systematische review van Kelly onderzocht eveneens de accuratesse van endosonografie (EUS) om het N- stadium te bepalen bij oesofagus- en maagcarcinomen ^{1 10}. Dertien van de 27 geïnccludeerde artikelen, gepubliceerd tussen 1991 en 1999, hadden betrekking op patiënten met een maagcarcinoom. Op basis van alle studies (maag- en slokdarmcarcinoom) was de Q 0.79 (95% CI 0.75-0.83) (Q geeft een indicatie van de balans tussen sensitiviteit en specificiteit. Een test is informatiever als de Q dichterbij de 1 is). De resultaten werden in deze studie niet apart gepresenteerd voor maag- en oesofaguscarcinoom, maar in de tekst werd vermeld dat er geen verschil was tussen beide typen. Op grond van deze review lijkt EUS minder effectief in het bepalen van het N-stadium dan het T-stadium.

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

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

Een vergelijkend onderzoek van matige methodologische kwaliteit concludeerde dat multidetector row computed tomography (MDCT) sensitiever (89% vs 63%) en specifiek (78% vs 39%) is dan single slice CT-scan om het N-stadium te bepalen ²⁰. Kim vergeleek MDCT met alleen 5 mm dikke transversale coupes met een 'volumetrische MDCT' (d.w.z. met 2,5 mm dikke coupes aanvullende Multi Planaire

Reconstructies (MPR-reconstructies) en virtuele gastroscopie) met pathologische bevindingen en vond dat een volumetrische MDCT accurater was, vooral aangaande de T classificatie ^{1 11}. De accuratesse was laag voor de N-classificatie (62% en 64%, niet getoetst op verschil).

Een prospectieve studie van goede methodologische kwaliteit, onder 278 opeenvolgende patiënten met early gastric cancer, concludeerde dat MDCT een waardevol diagnostisch instrument is om het N-stadium te bepalen (overall accuratesse (N0-3) 86%, 95% CI 82-90%) ¹⁹⁷. Binnen deze studie werden de resultaten van drie verschillende coupediktes met elkaar vergeleken. Hieruit bleek de accuratesse (91% (81-97%)), de sensitiviteit (80% (28-99%)) en specificiteit (92% (81-97%)) van de dunste snede (2.5 mm) het beste, alhoewel het betrouwbaarheidsinterval voor sensitiviteit groot was ¹⁹⁷.

Overwegingen

Zie totaaloverzicht overwegingen bij submodule FDG-PET

Conclusies (versie 1.0 2009)

Het is aannemelijk dat EUS matig accuraat is voor het bepalen van het N-stadium. Niveau 2: B Meining 2003^{1 47}; Javaid 2004¹⁰¹

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

Niveau 2: A2 Shinohara 2005¹⁹⁷

Er zijn aanwijzingen dat de MDCT beter is dan single slice CT-scan in de bepaling van het N-stadium. Niveau 3: B Blackshaw 2005²⁰

Module 3.3 Vaststellen M-stadium

Uitgangsvraag

Wat is de optimale techniek om het M-stadium vast te stellen?

Aanbevelingen

Zie totaaloverzicht aanbevelingen bij submodule FDG-PET.

Samenvatting literatuur (versie 1.0 2009)

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

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

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

Peritoneale metastasen zijn pre-operatief moeilijk te diagnosticeren, ondanks de huidige beeldvormende technieken van endosonografie (EUS), CT-scan en magnetic resonance imaging (MRI).

Overwegingen

Zie totaaloverzicht overwegingen bij submodule FDG-PET.

Conclusies (versie 1.0 2009)

Er zijn aanwijzingen dat voor het diagnosticeren van het M-stadium CT-scan sensitief en specifiek is.

Niveau 3: B Blackshaw 2003¹⁹

Module 3.4 Diagnostische laparoscopie

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van diagnostische laparoscopie bij patiënten met een op basis van imaging in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie totaaloverzicht aanbevelingen bij submodule FDG-PET.

Samenvatting literatuur (versie 1.0 2016)

Beschrijving van de studies

Er werden geen gerandomiseerde studies of vergelijkende observationele studies gevonden die het effect van diagnostische laparoscopie vergeleken met geen laparoscopie op de totale overleving en kwaliteit van leven bij patiënten met een op basis van imaging in opzet curatief te behandelen resectabel maagcarcinoom.

Achttien primaire studies evalueerden de diagnostische accuratesse van diagnostische laparoscopie [Dalal, 2008, Kakroo, 2013, Kikuchi, 2014, Kishi, 2012, Kishi, 2014, Mezhir, 2013, Muntean, 2009, Murayama, 2012, Power, 2009, Santa-Maria, 2014, Shelat, 2012, Tsuchida, 2011, Yamagata, 2013] en/of de impact ervan op het behandelbeleid [Burbidge, 2013, Huang, 2014, Kapiev, 2010, Mahadevan, 2010, Muntean, 2009, Santa-Maria, 2014, Shelat, 2012, Tourani, 2015]. Zes studies rapporteerden ook specifiek resultaten voor peritoneale cytologie uitgevoerd tijdens laparoscopie [Dalal, 2008, Kishi, 2014, Mezhir, 2013, Muntean, 2009, Shelat, 2012, Yamagata, 2013]. Negen studies waren prospectief [Dalal, 2008, Kakroo, 2013, Kishi, 2012, Mahadevan, 2010, Mezhir, 2013, Muntean, 2009, Murayama, 2012, Power, 2009, Santa-Maria, 2014], acht studies retrospectief [Burbidge, 2013, Huang, 2014, Kapiev, 2010, Kikuchi, 2014, Shelat, 2012, Tourani, 2015, Tsuchida, 2011, Yamagata, 2013] en in één studie was het design onduidelijk [Kishi, 2014]. Negen studies evalueerden de diagnostische accuratesse van diagnostische laparoscopie en/of peritoneale cytologie door gebruik te maken van histopathologie als referentiestandaard [Dalal, 2008, Kakroo, 2013, Kikuchi, 2014, Kishi, 2012, Kishi, 2014, Muntean, 2009, Murayama, 2012, Power, 2009, Tsuchida, 2011]. In twee studies was de referentiestandaard onduidelijk [Santa-Maria, 2014, Yamagata, 2013]. Twee studies gebruikten de resultaten van de diagnostische laparoscopie om de accuratesse van peritoneale cytologie te beoordelen [Mezhir, 2013, Shelat, 2012]. In totaal werden 985 patiënten in de analyses opgenomen. In de meeste studies werden patiënten geïnccludeerd die op basis van klassieke beeldvorming (meestal CT, soms ook echografie, echo-endoscopie, MRI en/of PET-scan) een in-opzet-curatief te behandelen maagcarcinoom leken te hebben. In zes studies werden vrijwel uitsluitend patiënten met een T3-4 tumor geïnccludeerd [Burbidge, 2013, Huang, 2014, Kikuchi, 2014, Kishi, 2012, Kishi, 2014, Tsuchida, 2011]. Drie studies includeerden ook minstens 10% patiënten met een T1-2 tumor [Dalal, 2008, Kakroo, 2013, Mezhir, 2013]. In de overige negen studies was het cTNM stadium onduidelijk.

Kwaliteit van het bewijs

Eén studie was van goede kwaliteit, hoewel er geen blinding gerapporteerd werd (wellicht geen blinding gezien de opeenvolging van events) [Muntean, 2009]. De zeventien andere studies hadden belangrijke tekortkomingen, zoals geen opeenvolgende patiëntenserie (2 studies), onterechte exclusie van patiënten (3 studies), onduidelijke of afwezige blinding (17 studies).

Stadiëring:

1) M-stadiëring:

Drie studies evalueerden de diagnostische accuratesse van laparoscopie voor de M-stadiëring. Twee studies evalueerden 'klassieke' laparoscopie (met lavage en soms laparoscopische echografie) [Muntean, 2009, Power, 2009], en één studie evalueerde laparoscopie met aminolevulinaat fotodynamische diagnose [Kishi, 2012]. De drie studies vonden een specificiteit van 100%. Muntean rapporteerde een sensitiviteit van 89%, Power 95%. In deze laatste studie werden hoofdzakelijk (72%)

T3-4 en/of N+ tumoren geïnccludeerd. Kishi - die alleen T3-4 tumoren includeerde - vond een sensitiviteit van 93%.

Zeven studies evalueerden specifiek de accuratesse voor de diagnose van peritoneale metastasen[Kikuchi, 2014, Kishi, 2014, Muntean, 2009, Murayama, 2012, Santa-Maria, 2014, Tsuchida, 2011, Yamagata, 2013]. Eén studie includeerde alleen T4-tumoren[Tsuchida, 2011]; drie andere studies includeerden tussen 76% en 96% T3-4 tumoren[Kikuchi, 2014, Kishi, 2014, Muntean, 2009]. In drie studies werd de cTNM stadiering niet gerapporteerd[Murayama, 2012, Santa-Maria, 2014, Yamagata, 2013]. De sensitiviteit van klassieke laparoscopie varieerde tussen 33% en 100% (mediaan 88%), de specificiteit tussen 0% en 100% (mediaan 100%). Eén studie rapporteerde de accuratesse van laparoscopie met aminolevulinaat fotodynamische diagnose[Murayama, 2012], en vond een sensitiviteit en specificiteit van 100%.

Zes studies rapporteerden de diagnostische accuratesse van peritoneale cytologie (uitgevoerd tijdens laparoscopie) voor de diagnose van peritoneale metastasen[Dalal, 2008, Kishi, 2014, Mezhir, 2013, Muntean, 2009, Shelat, 2012, Yamagata, 2013]. In twee studies werd de cTNM stadiering niet gerapporteerd[Shelat, 2012, Yamagata, 2013], in de vier andere studies varieerde het percentage patiënten met een T3-4 tumor tussen 56% en 96%[Dalal, 2008, Kishi, 2014, Mezhir, 2013, Muntean, 2009]. De sensitiviteit varieerde tussen 52% en 92% (mediaan 71%), de specificiteit tussen 78% en 100% (mediaan 88%).

2) N-stadiëring:

Twee studies evalueerden de diagnostische accuratesse voor de N-stadiëring[Kakroo, 2013, Muntean, 2009]. Kakroo rapporteerde een globale sensitiviteit van 53% en een specificiteit van 91%. Muntean vond gelijkwaardige resultaten, met een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 100%. Kakroo rapporteerde ook resultaten per N-stadium, maar wisselde in de berekening de vals-negatieven om met de vals-positieven. Voor de diagnose van N0-tumoren bedroeg de (herberekende) sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 85%. Voor N1- en N2-tumoren bedroegen de sensitiviteit en specificiteit 50% en 90%, en 86% en 86%, respectievelijk. Er waren geen N3-tumoren.

3) T-stadiëring:

Eén studie evalueerde de diagnostische accuratesse voor de T-stadiëring, maar wisselde ook hier in de berekening de vals-negatieven om met de vals-positieven[Kakroo, 2013]. Voor de diagnose van T3-tumoren bedroeg de (herberekende) sensitiviteit 83% en de specificiteit 67%. Van de 12 patiënten met een pT3 tumor stelde laparoscopie de diagnose correct in tien gevallen (cT3) en was er een onder- (cT2) en overdiagnose (cT4) voor telkens één geval. Voor de diagnose van T4-tumoren bedroeg de sensitiviteit 71% en de specificiteit 95%. Van de 17 patiënten met een pT4 tumor stelde laparoscopie de diagnose correct in 12 gevallen, en was er een onderdiagnose in vijf gevallen.

4) Up- en down-staging:

Power includeerde 94 patiënten die diagnostische laparoscopie ondergingen (gelokaliseerd maagcarcinoom, geen metastasen op CT of MRI)[Power, 2009]. Bij 18 patiënten (19%) werden occulte metastasen vastgesteld die niet op CT gezien werden (*upstaging*).

Burbidge includeerde 220 patiënten, waarvan er 52 een diagnostische laparoscopie ondergingen (cT3-4, potentieel resectabel op standaard beeldvorming en fit voor chirurgie)[Burbidge, 2013]. Zes patiënten (12%) hadden peritoneale metastasen bij laparoscopie, maar niet op CT (*upstaging*). Eén patiënt (2%) had peritoneale metastasen op CT, maar niet bij laparoscopie (*downstaging*).

Shelat includeerde 27 patiënten die een diagnostische laparoscopie ondergingen (gevorderd stadium, geen metastasen op CT en potentieel kandidaat voor neoadjuvante behandeling)[Shelat, 2012]. Bij 13 patiënten (48%) vond *upstaging* plaats op basis van de resultaten van de laparoscopie: bij 10 patiënten (37%) werden metastasen vastgesteld, bij 3 patiënten werd lokaal gevorderde ziekte vastgesteld. Bij één patiënt (4%) was sprake van *downstaging* op basis van de resultaten van de laparoscopie.

Kishi includeerde 52 patiënten die een klassieke diagnostische laparoscopie ondergingen en aanvullend ook fotodynamische diagnose met aminolevulinaat (serosa-invasie, geen metastasen op

CT)[Kishi, 2014]. Klassieke laparoscopie vond peritoneale metastasen die niet op CT gezien werden bij 28 patiënten (waarvan 4 fout-positief). Fotodynamische diagnose met aminolevulinaat vond peritoneale metastasen die niet gezien werden tijdens klassieke laparoscopie bij vijf patiënten. Tourani includeerde 148 patiënten die een diagnostische laparoscopie ondergingen (T2-4, geen metastasen op CT, echografie, PET scan en/of EUS)[Tourani, 2015]. Laparoscopie detecteerde occulte peritoneale metastasen bij 18% van de patiënten. Cytologie vond microscopische metastasen bij nog eens 7% van de patiënten.

Impact op behandelbeleid:

1) Percentage vermeden laparotomieën:

Vijf studies rapporteerden het percentage vermeden laparotomieën[Huang, 2014, Mahadevan, 2010, Muntean, 2009, Santa-Maria, 2014, Shelat, 2012]. In deze studies werd een laparotomie vermeden bij 16-38% van de patiënten.

2) Wijzigingen in behandelbeleid:

Vier studies rapporteerden de impact van diagnostische laparoscopie op het behandelbeleid [Kapiev, 2010, Muntean, 2009, Shelat, 2012, Tourani, 2015].

Muntean includeerde 45 patiënten die diagnostische laparoscopie ondergingen (T2-4 en geen metastasen op standaard beeldvorming)[Muntean, 2009]. Bij 28 patiënten werden geen metastasen vastgesteld tijdens diagnostische laparoscopie, en deze patiënten ondergingen een laparotomie. Bij twee patiënten hiervan werden tijdens laparotomie peritoneale metastasen vastgesteld. Bij 17 patiënten werden wel metastasen vastgesteld tijdens diagnostische laparoscopie, en deze patiënten ondergingen palliatieve behandeling.

Shelat stelde bij 10 patiënten (37%) metastasen vast via laparoscopie, deze patiënten ondergingen geen laparotomie. De 3 patiënten bij wie lokaal gevorderde ziekte werd vastgesteld kregen neoadjuvante chemoradiatie, één hiervan onderging totale gastrectomie. Bij één patiënt gebeurde een *downstaging* op basis van de resultaten van de laparoscopie, deze patiënt onderging een curatieve totale gastrectomie met adjuvante chemoradiatie. Van de 13 patiënten zonder impact op de stadiëring onderging één patiënt geen chirurgie, acht patiënten ondergingen een R0 resectie, drie patiënten een R1-resectie en één patiënt een R2 resectie.

Kapiev includeerde 78 patiënten die op basis van CT gepland waren voor curatieve chirurgie[Kapiev, 2010]. Bij 23 patiënten werden tijdens diagnostische laparoscopie peritoneale metastasen vastgesteld. Bij 15 patiënten hiervan werd geen laparotomie uitgevoerd, acht patiënten ondergingen palliatieve chirurgie.

Tourani includeerde 148 patiënten die diagnostische laparoscopie ondergingen (T2-4, geen metastasen op CT, echografie, PET scan en/of EUS)[Tourani, 2015]. Laparoscopie detecteerde occulte peritoneale metastasen bij 27 patiënten (18%). Cytologie vond microscopische metastasen bij nog eens 11 patiënten (7%). Bij 37 van de 38 patiënten veranderde het beleid van curatief naar palliatief.

Overwegingen

Zie totaaloverzicht overwegingen bij submodule FDG-PET.

Conclusies (versie 2.1 2016)

Het is aannemelijk dat diagnostische laparoscopie een hoge sensitiviteit (89-95%) en specificiteit (100%) heeft voor de M-stadiëring (gecombineerd peritoneale én viscerale metastasen) van maagcarcinoom. Dit geldt hoofdzakelijk voor cT3-4 tumoren.

EBRO Niveau 2: A2[Muntean, 2009]; B [Kishi, 2012, Power, 2009],

Het is aannemelijk dat diagnostische laparoscopie een matige sensitiviteit (mediaan 88%), maar een hoge specificiteit (mediaan 100%) heeft voor de diagnose van alleen peritoneale metastasen bij maagcarcinoom. Dit geldt hoofdzakelijk voor cT3-4 tumoren.

EBRO Niveau 2: A2 [Muntean, 2009]; B [Kikuchi, 2014, Kishi, 2014, Murayama, 2012, Santa-Maria, 2014, Tsuchida, 2011, Yamagata, 2013]

Het is aannemelijk dat peritoneale cytologie tijdens diagnostische laparoscopie een lage sensitiviteit (mediaan 71%), maar een matige specificiteit (mediaan 88%) heeft voor de diagnose van peritoneale metastasen bij maagcarcinoom. Dit geldt hoofdzakelijk voor cT3-4 tumoren.

EBRO Niveau 2: A2 [Muntean, 2009]; B [Dalal, 2008, Kishi, 2014, Mezhir, 2013, Shelat, 2012, Yamagata, 2013]

Er zijn aanwijzingen dat diagnostische laparoscopie leidt tot wijzigingen in het behandelbeleid. In de beschikbare literatuur werd bij 16-38% van patiënten met een maagcarcinoom een laparotomie vermeden.

EBRO Niveau 3: C [Huang, 2014, Kapiev, 2010, Mahadevan, 2010, Muntean, 2009, Santa-Maria, 2014, Shelat, 2012, Tourani, 2015]

Referenties (versie 2.1 2016)

Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer. Clinical radiology. 2013;68(3):251-5 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985749>.

Dalal KM, Woo Y, Kelly K et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of gastric cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2008;11(4):206-13
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132482>.

Huang H, Jin JJ, Long ZW et al. Three-port laparoscopic exploration is not sufficient for patients with T4 gastric cancer. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(19):8221-4
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339009>.

Kakroo SM, Rashid A, Wani AA et al. Staging Laparoscopy in Carcinoma of Stomach: A Comparison with CECT Staging. International journal of surgical oncology. 2013;2013:674965
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23738060>.

Kapiev A, Rabin I, Lavy R et al. The role of diagnostic laparoscopy in the management of patients with gastric cancer. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2010;12(12):726-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348398>.

Kikuchi H, Kamiya K, Hiramatsu Y et al. Laparoscopic narrow-band imaging for the diagnosis of peritoneal metastasis in gastric cancer. Annals of surgical oncology. 2014;21(12):3954-62
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859934>.

Kishi K, Fujiwara Y, Yano M et al. Staging laparoscopy using ALA-mediated photodynamic diagnosis improves the detection of peritoneal metastases in advanced gastric cancer. Journal of surgical oncology. 2012;106(3):294-8 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389064>.

Kishi K, Fujiwara Y, Yano M et al. Diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic-acid-mediated photodynamic diagnosis enhances the detection of peritoneal micrometastases in advanced gastric cancer. Oncology. 2014;87(5):257-65 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139224>.

Mahadevan D, Sudirman A, Kandasami P et al. Laparoscopic staging in gastric cancer: An essential step in its management. Journal of minimal access surgery. 2010;6(4):111-3
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120068>.

Mezhir JJ, Posner MC, Roggin KK. Prospective clinical trial of diagnostic peritoneal lavage to detect positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer. Journal of surgical oncology. 2013;107(8):794-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532564>.

Muntean V, Oniu T, Lungoci C et al. Staging laparoscopy in digestive cancers. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2009;18(4):461-7 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20076819>.

Murayama Y, Ichikawa D, Koizumi N et al. Staging fluorescence laparoscopy for gastric cancer by using 5-aminolevulinic acid. Anticancer research. 2012;32(12):5421-7 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23225446>.

Power DG, Schattner MA, Gerdes H et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(2):173-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228527>.

Santa-Maria AF, Valadao M, Iglesias AC. The role of staging laparoscopy in treatment of locally advanced gastric cancer. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2014;24(5):434-9
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910937>.

Shelat VG, Thong JF, Seah M et al. Role of staging laparoscopy in gastric malignancies - our institutional experience. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2012;4(9):214-9
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293736>.

Tourani SS, Cabalag C, Link E et al. Laparoscopy and peritoneal cytology: important prognostic tools to guide treatment selection in gastric adenocarcinoma. *ANZ journal of surgery*. 2015;85(1-2):69-73
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647832>.

Tsuchida K, Yoshikawa T, Tsuburaya A et al. Indications for staging laparoscopy in clinical T4M0 gastric cancer. *World journal of surgery*. 2011;35(12):2703-9 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21953130>.

Yamagata Y, Amikura K, Kawashima Y et al. Staging laparoscopy in advanced gastric cancer: usefulness and issues requiring improvement. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(124):751-5
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159392>.

Module 3.5 FDG-PET(/CT)

Uitgangsvraag

Wat zijn de diagnostische accuratesse en klinische impact van FDG-PET(/CT) vergeleken met (contrast)CT voor de detectie van metastasen bij patiënten met maagcarcinoom (primair of verdenking recidief)?

Aanbevelingen T-/N-/M-stadium (versie 1.0 2009)

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

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

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

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

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

Aanbevelingen diagnostische laparoscopie (versie 2.1 2016)

Een diagnostische laparoscopie wordt geadviseerd bij patiënten met een potentieel resectabel maagcarcinoom dat op basis van de standaard beeldvorming een hoog T stadium heeft (cT3-T4).

Aanbevelingen FDG-PET (versie 2.1 2016)

FDG-PET/CT heeft geen plaats in de initiële stadiëring van het maagcarcinoom.

Bij hoog-risicopatiënten (locally advanced maagcarcinoom T3-4 en/of N+) die in aanmerking komen voor curatieve chirurgie (na initiële stadiëring), wordt geadviseerd een FDG-PET/CT te verrichten om eventuele additionele afstandsmetastasen aan te tonen en onnodige chirurgie te vermijden.

Inleiding (versie 2.1 2016)

Positronenemissietomografie (PET) met de tracer ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) wordt steeds vaker toegepast in de stadiëring en follow-up van allerlei maligniteiten, tegenwoordig vrijwel altijd met hybride PET/computertomografie (CT) scanners. PET/CT blijkt hierbij vaak een grote meerwaarde te hebben. Bij maagcarcinoom bestaat twijfel over de meerwaarde van FDG-PET(/CT) boven conventionele CT. In deze module wordt het gebruik van FDG-PET(/CT) bij maagcarcinoom beschreven.

Samenvatting literatuur (versie 2.1 2016)

Uit de literatuursearch werden drie systematische reviews en vijf primaire studies overgehouden die voldeden aan alle inclusiecriteria en rapporteerden over de diagnostische accuratesse (sensitiviteit, specificiteit) van PET in vergelijking met CT; er zijn geen studies overgehouden die rapporteerden over de impact op het beleid van PET(/CT) in directe vergelijking met CT.

Studies over de diagnostische accuratesse van FDG-PET(/CT) in vergelijking met CT bij de primaire stadiëring

Wat betreft de diagnostische accuratesse voor lymfekliermetastasen: hiervoor zijn resultaten

beschikbaar van twee systematische reviews [Kwee R.M, 2009, Seevaratnam R, 2013]: PET/CT, PET en CT en PET en CT en vijf primaire studies, telkens met PET/CT en CT [Choi, 2014, Ha, 2011, Kim, 2011, Park, 2014, Yang, 2008]. De systematische review van Kwee includeerde 15 studies met PET, PET/CT of CT, telkens met histopathologie als referentiestandaard; de review van Seevaratnam includeerde 41 studies met PET of CT, met chirurgie als referentiestandaard. De primaire studies waren retrospectieve cross-sectionele studies [Choi, 2014, Ha, 2011, Kim, 2011, Park, 2014], alle uitgevoerd in Korea) en een prospectieve cross-sectionele studie [Yang, 2008]. De populatiegrootte varieerde van 71 tot 156. Aangezien de vier retrospectieve studies uitgevoerd werden als deel van de routinezorg, werden noch patiënten, behandelaars of uitkomstbeoordelaars geblindeerd. Blindering is niet duidelijk beschreven voor de prospectieve studie. Twee studies gebruikten chirurgie als referentiestandaard [Choi, 2014, Ha, 2011], twee histopathologie [Yang, 2008]; de laatste studie rapporteerde de referentiestandaard niet [Kim, 2011]. In deze reviews en studies werden de volgende waarden voor accuratesse van PET(/CT) en CT voor de detectie van lymfekliermetastasen berekend: Sensitiviteit van PET: 33-65%, specificiteit: 86-98%.

Sensitiviteit van PET/CT: 31-55%, specificiteit: 78-100%.

Sensitiviteit van CT: 51-92%, specificiteit: 50-88%.

De diagnostische accuratesse van PET/CT voor het voorspellen van een metastatische lymfeklier werd door Choi ook berekend op basis van de SUVmax van de primaire tumor: bij een SUVmax ≥ 3.75 (van de primaire tumor), resulteerde dit in een sensitiviteit van 74% en een specificiteit van 75% voor PET/CT. Indien ook uptake in een lymfeklier moest worden gezien (dus SUVmax van primaire tumor ≥ 3.75 en uptake in lymfeklier(en)) daalde de sensitiviteit naar 47% en steeg de specificiteit naar 94%. Voor CT was de sensitiviteit 70% en de specificiteit 70% [Choi, 2014].

Een studie [Yang, 2008] rapporteerde een significant lagere sensitiviteit voor level 2 en 3 lymfeklieren dan voor level 1 (volgens de Japanse classificatie van maagcarcinomen), zowel voor CT (23%) als voor PET/CT (12%), en een tweede studie [Park, 2014] rapporteerde een significant lagere sensitiviteit voor lymfekliermetastasen bij early gastric cancer (CT 0%, PET/CT 0%) en bij zegelringcelcarcinoom (CT 30%, PET/CT 10%) ten opzichte van hogere stadia en andere histologische varianten. Ook andere studies en reviews rapporteren een lagere sensitiviteit van PET voor diffuus type (inclusief zegelringcelcarcinoom) en voor slecht gedifferentieerd of mucineus adenocarcinoom, zowel wat betreft de primaire tumor als metastasen.

De diagnostische accuratesse voor metastasen op afstand werd gerapporteerd in twee systematische reviews [Seevaratnam R, 2013, Wang Z, 2011] en een primaire studie [Choi, 2014]. De review van Wang includeerde 27 studies met CT of PET, met chirurgie of histopathologie als referentiestandaard. De andere review en primaire studie werden hierboven reeds beschreven.

Voor levermetastasen werd de sensitiviteit van PET berekend op 70% en de specificiteit op 96%, van CT bedroeg de sensitiviteit 74% en de specificiteit 99%. Voor peritoneale metastasen was de sensitiviteit van PET 28% en de specificiteit 97%; van CT was de sensitiviteit 33% en de specificiteit 99% [Wang Z, 2011]. Seevaratnam rapporteerde een algemene accuratesse (niet uitgesplitst) van 65% voor CT en 88% voor PET voor metastasen op afstand.

De primaire studie van Choi uit 2014 vond voor peritoneale carcinomatose een sensitiviteit van 22% voor PET/CT en 44% voor CT, en voor overige metastasen op afstand een sensitiviteit van 29% voor PET/CT en 14% voor CT (specificiteit niet gerapporteerd).

Kwaliteit van het bewijs

Van de drie systematische reviews is er een van goede kwaliteit [Wang Z, 2011], een van middelmatige [Kwee R.M, 2009] en een van lage kwaliteit [Seevaratnam R, 2013], zoals beoordeeld met AMSTAR.

Alle primaire studies hebben belangrijke tekortkomingen in de studie-opzet (niveau B).

Studies over de klinische impact van PET/CT ná contrast-CT

Uit een voorselectie van de literatuursearch kwam één artikel dat rapporteert over de klinische impact en kosteneffectiviteit van FDG-PET/CT in geselecteerde patiënten, ná initiële stadiëring met CT [Smyth, 2012]. Deze studie viel uiteindelijk buiten de selectie, omdat ze geen directe vergelijking van

PET(/CT) met CT rapporteert, maar de bijkomende diagnostische informatie van PET/CT na CT. Omdat de inhoud wel zeer relevant is voor de klinische praktijk, werd een aanvullende literatuursearch verricht naar studies over klinische impact en/of kosteneffectiviteit van FDG-PET(/CT) ná initiële stadiëring met CT. Bij deze search werden, behalve de studie van Smyth, geen andere studies gevonden.

In de studie van Smyth werden patiënten met locally advanced, niet gemetastaseerd maagcarcinoom op CT en EUS (T3-4 of N+) onderzocht, die in aanmerking kwamen voor in opzet curatieve chirurgie. Zij ondergingen aanvullend FDG-PET/CT en laparoscopie, in willekeurige volgorde. De referentiestandaard was naaldbiopsie of aanvullende beeldvorming met MRI of botsintigrafie. PET/CT vond metastasen in 11/113 van de populatie (10%). Laparoscopie detecteerde additionele metastasen in 19% van de populatie, waarbij slechts één patiënt (1%) zowel metastasen had op laparoscopie als op PET. De toevoeging van FDG-PET/CT voorafgaand aan laparoscopie aan het diagnostische algoritme leidde tot een kostenbesparing van ruim \$13.000 per patiënt in de totale populatie, uitgaande van de zorgkosten in de Verenigde Staten (PET/CT ná laparoscopie bespaarde ca. \$11.000 per patiënt). De sensitiviteit van PET/CT voor metastasen was 35% en de specificiteit 99%. Ook in dit onderzoek waren primaire tumoren van het intestinale type vaker FDG-avide (97%), dan primaire tumoren van het diffuse type (44%); indien de primaire tumor FDG-positief was, dan was de sensitiviteit voor metastasen hoger (sens. 50%, spec. 98%).

Kwaliteit van het bewijs

Het betreft een vergelijkende studie met belangrijke tekortkomingen in de studie-opzet (niveau B).

Studies over de accuratesse van FDG-PET/CT bij verdenking op recidief

Er werden twee primaire studies [Bilici, 2011, Lee, 2011] en één meta-analyse [Wu, 2012] gevonden die rapporteerden over de accuratesse van FDG-PET/CT in vergelijking met CT bij verdenking op recidief maagcarcinoom.

De meta-analyse includeerde 9 retrospectieve studies (waaronder die van Bilici) met in totaal 526 patiënten die PET of PET/CT hadden ondergaan, waarbij in sommige studies ook werd vergeleken met CT. De referentiestandaard waaraan de resultaten van PET en CT werden getoetst, was histopathologie en/of klinische follow-up. Ze rapporteerden de volgende gepoolde waarden voor diagnostische accuratesse bij verdenking op recidief maagcarcinoom:

Sensitiviteit van PET: 78%, specificiteit: 82%.

Sensitiviteit van PET/CT: 75%, specificiteit: 85%.

Sensitiviteit van CT: 74%, specificiteit: 85%.

De primaire studies, beide retrospectief, kwamen uit Turkije (Bilici) en Korea (Lee). Het aantal patiënten verdacht van recidief maagcarcinoom was respectievelijk 34 en 78. Bij Bilici bestond de verdenking in 23 van de 34 patiënten o.b.v. eerdere CT, en bij de overige 11 o.b.v. gastroscopie, tumormarkers of klachten. Bevestiging van de resultaten gebeurde met histopathologie en/of follow-up van resp. 6 en minimaal 12 maanden. Bilici keek, naast diagnostische accuratesse, ook naar impact op het beleid. Ze vonden dat FDG-PET/CT het beleid veranderde in 53% van de patiënten: bij de helft hiervan leidden bevindingen op PET/CT tot een van te voren niet geplande behandeling met chirurgie of hernieuwde chemotherapie, en bij de andere helft werd van geplande diagnostische of therapeutische interventie afgezien omdat de PET/CT geen voor maligniteit verdachte afwijkingen liet zien.

Hierbij moet worden aangetekend dat de beoordelaar van de PET niet geblindeerd was voor de CT-uitslag, en dat ze een opvallend goede accuratesse vonden voor PET, en een slechte voor CT: voor PET/CT bedroegen sensitiviteit en specificiteit 96% resp. 100%, en voor CT 63% resp. 10%. Bij 71% van de patiënten werd recidief vastgesteld. Lee vond juist opvallend slechte waarden voor PET: de sensitiviteit en specificiteit waren van PET/CT 43% resp. 61%, en van CT 86% resp. 87%. Hier bleek slechts 24% daadwerkelijk een recidief te hebben.

Kwaliteit van het bewijs

De meta-analyse is van middelmatige kwaliteit (score 6/11 volgens AMSTAR). De primaire studies hebben beide belangrijke tekortkomingen in de studie-opzet (niveau B).

Overwegingen T-/N-/M-stadium (versie 1.0 2009)

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

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

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

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

Er zijn geen studies verschenen naar de waarde van CT-scan van de thorax bij patiënten met maagcarcinoom. In het algemeen is CT-scan sensitiever dan een thoraxfoto voor het detecteren van longmetastasen. Dit gaat overigens gepaard met een lagere specificiteit.

Bovendien kunnen op een CT-scan van de thorax verdachte lymfklieren in het mediastinum worden opgespoord. Zowel in de Schotse richtlijn ¹⁹⁹ als Belgische richtlijn ([KCE 75A 2008](#)) is CT-scan van de thorax een aanbevolen standaard stadiëringsonderzoek.

CT-scan is overal ruim beschikbaar, goed toegankelijk en goedkoop. CT-scan geeft naast redelijk betrouwbare informatie over het M-stadium ook goede informatie over het T- en N-stadium, mits de maag maximaal ontplooid is (liefst met water en/of lucht) en er met intraveneus contrastmiddel wordt gescand. Voor de detectie van levermetastasen is de portaalveneuse fase het meest geschikt ²⁵⁵. De meest accurate scanfase voor het T- en N-stadium is onvoldoende onderzocht. Er zijn studies die de meerwaarde tonen van Multi Planaire Reconstructies (MPR) en virtuele gastroscopie bij MDCT, maar de ervaring hiermee is nog beperkt ^{252 256}. Een studie van overigens matige methodologische kwaliteit van Blackshaw toonde aan dat stadiëring met MDCT in vergelijking met single slice CT-scan betrouwbaarder is ²⁰. Verschillende studies hebben de overeenstemming tussen verschillende beoordelaars onderzocht. Eén RCT vond matige overeenstemming voor single slice CT-scan tussen gespecialiseerde radiologen binnen een multidisciplinair team en radiologen buiten een dergelijke setting ²⁵¹. Dit impliceert dat het voor de beoordeling van de CT-scan van belang is dat de beoordelaar hiermee voldoende ervaring heeft.

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

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

Overwegingen diagnostische laparoscopie (versie 2.1 2016)

De studies waren in het algemeen van matige kwaliteit. In veel studies werd het klinisch TNM stadium

voorafgaand aan de laparoscopie niet weergegeven. Indien wel bekend, betrof het vooral de hogere T-stadia (cT3-4), variërend van 56-100%. In een enkele studie betrof het ook de cN-positieve tumoren. Een onderscheid naar histologisch subtype van de maagtumoren werd in geen enkele studie gerapporteerd. Conclusies, voor zover deze getrokken mogen worden, hebben dus vooral betrekking op de cT3-4 tumoren.

In het algemeen gesteld zal de detectie van M1 ziekte tijdens laparoscopie bij het merendeel van de patiënten van invloed zijn op het behandelbeleid. In die zin is het vinden van occulte (peritoneale) metastasen bij 12-37% van de patiënten met een in-opzet-curatief te behandelen maagcarcinoom op de standaard beeldvorming een klinisch relevant percentage.

De waarde van de laparoscopie bij het vaststellen van het N-stadium heeft geen klinische betekenis. Datzelfde geldt voor de T-stadierung cT1-T3. In geval van een cT4a of cT4b stadium kan het consequenties hebben.

Cytologie van ascites of lavagevloeistof lijkt een additionele waarde te hebben bij de laparoscopie om peritoneale metastasering vast te stellen. Onduidelijk is welke consequentie een positieve cytologie heeft bij een negatieve laparoscopie.

Welke consequenties het vaststellen van peritoneale metastasen, tumorpositieve cytologie of een cT4 tumor bij laparoscopie heeft voor het advies om wel of niet een (palliatieve) resectie of HIPEC te verrichten, werd in deze module buiten beschouwing gelaten.

Overwegingen FDG-PET (versie 2.1 2016)

Uit de *evidence based* analyse blijkt dat de studies en meta-analyses over FDG-PET(/CT) en CT in de primaire stadiëring van maagcarcinoom belangrijke tekortkomingen hebben. Voor zover beoordeelbaar lijkt FDG-PET(/CT) een lage sensitiviteit te hebben voor lymfekliermetastasen, lager dan CT. De specificiteit van PET is mogelijk iets hoger, maar niet zodanig dat dit het standaard gebruik van PET/CT in de initiële stadiëring van patiënten met maagcarcinoom rechtvaardigt. De sensitiviteit en specificiteit van PET/CT en CT voor afstandsmetastasen zijn ongeveer vergelijkbaar; hiervoor heeft PET/CT dus in eerste instantie ook geen toegevoegde waarde boven CT. De sensitiviteit voor peritoneale carcinomatose is zowel voor PET/CT als voor CT erg laag.

Uit het artikel van Smyth uit 2012 blijkt dat het gebruik van FDG-PET/CT ná CT in geselecteerde patiënten (*locally advanced* - T3-4 of N+, die in aanmerking komen voor curatieve chirurgie), mogelijk wel meerwaarde heeft. Zij vond met PET/CT additionele metastasen in 10% van de patiënten, waardoor deze patiënten geen onnodige operatie hoefden te ondergaan. De toevoeging van FDG-PET/CT aan het diagnostisch algoritme leidde tot een kostenbesparing van \$11.000 - \$13.000 per patiënt in de totale populatie. Hoewel deze gegevens niet direct extrapoleerbaar zijn naar de Nederlandse situatie, lijkt PET/CT in deze geselecteerde patiëntengroep een duidelijke klinische meerwaarde te hebben, én bovendien kosteneffectief te zijn.

Deze meerwaarde van PET/CT in geselecteerde casus komt overeen met onze ervaring in de klinische praktijk, waar PET/CT in hoog-risicopatiënten regelmatig nieuwe metastasen detecteert die niet op CT waren gezien, waardoor onnodige chirurgie kan worden voorkomen. Idealiter zou de kosteneffectiviteit hiervan ook voor de Nederlandse situatie moeten worden onderzocht.

Ook de studies en meta-analyse over FDG-PET/CT bij verdenking op recidief maagcarcinoom (bij patiënten die eerder curatief zijn behandeld) hebben belangrijke tekortkomingen, waarbij de twee primaire studies tegengestelde resultaten tonen. Volgens de meta-analyse zijn de sensitiviteit en specificiteit van PET/CT en CT ongeveer vergelijkbaar. In eerste instantie zal CT dus de voorkeur hebben, gezien de lagere kosten. In onze klinische ervaring heeft FDG-PET/CT in sommige gevallen wel meerwaarde, bijvoorbeeld bij een hoge verdenking op recidief waarbij geen oorzaak wordt

gevonden op conventionele diagnostiek. Het gebruik van FDG-PET/CT bij verdenking op recidief zal dus op individuele basis moeten worden afgewogen.

Conclusies (versie 2.1 2016):

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van FDG-PET en FDG-PET/CT lager is dan die van CT voor het opsporen van lymfekliermetastasen. Daarentegen is het aannemelijk dat de specificiteit van PET en PET/CT hoger is dan die van CT.

Niveau 2: B: Kwee 2009[Kwee R.M, 2009], Seevaratnam 2013[Seevaratnam R, 2013], Choi 2014 [Choi, 2014], Ha 2011 [Ha, 2011], Kim 2011[Kim, 2011], Yang 2008[Yang, 2008] en Park 2014[Park, 2014]

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET gelijkwaardig zijn aan die van CT voor het opsporen van levermetastasen.

Niveau 2: B: Choi 2014[Choi, 2014], Wang 2011[Wang Z, 2011]

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET gelijkwaardig zijn aan die van CT voor het opsporen van peritoneale metastasen.

Niveau 2: B: Choi 2014[Choi, 2014], Wang 2011[Wang Z, 2011]

Bij verdenking op recidief maagcarcinoom is het aannemelijk dat de sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET/CT gelijkwaardig zijn aan die van CT voor het opsporen van het recidief.

Niveau 2: B: Bilici 2011[Bilici, 2011], Lee 2011[Lee, 2011], Wu 2012[Wu, 2012]

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET/CT en CT gelijkwaardig zijn voor het voorspellen van lymfekliermetastasen op basis van de SUVmax van de primaire tumor.

Niveau 3: B: Choi 2014[Choi, 2014]

Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET/CT, bij hoog-risicopatiënten met *locally advanced* maagcarcinoom, onnodige chirurgie kan voorkomen door het vinden van metastasen die niet bij initiële stadiëring op CT waren gevonden, en dat dit kosteneffectief is.

Niveau 3: B: Smyth 2012[Smyth, 2012]

Referenties (versie 2.1 2016)

Bilici A, Ustaalioglu BBO, Seker M et al. The role of 8F-FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent gastric cancer after initial surgical resection: can the results of FDG PET/CT influence patients' treatment decision making? European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging. 2011;38(1):64-73

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bilici+A%2C+Ustaalioglu+BBO%2C+Seker+M+et+al.+The+role+of>.

Choi JY, Shim KN, Kim SE 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 Journal of Gastroenterology/Taehan Sohwagi Hakhoe Chi. 2014;64(6):340-7

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choi+JY%2C+Shim+KN%2C+Kim+SE+et+al.+The+Clinical+Value+of>.

Ha TK, Choi YY, Song SY et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer. Journal of The Korean Surgical Society. 2011;81(2):104-10

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ha+TK%2C+Choi+YY%2C+Song+SY+et+al.+F18>.

Kim EY, Lee WJ, Choi D et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. Eur J Radiol. 2011;79(2):183-8

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim+EY%2C+Lee+WJ%2C+Choi+D+et+al.+The+value+of>.

Kwee R.M, Kwee T.C. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6-22
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354547289>.

Lee JE, Hong SP, Ahn DH et al. The role of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of gastric cancer recurrence after curative gastrectomy. *Yonsei Medical Journal*. 2011;52(1):81-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee+JE%2C+Hong+SP%2C+Ahn+DH+et+al.+The+role+of>.

Park K, Jang G, Baek S et al. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014;100(2):201-6
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Park+K%2C+Jang+G%2C+Baek+S+et+al.+Usefulness+of+combined>.

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*. 2013;15(SUPPL.1):S3-S18
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51570272>.

Smyth E, Schoder 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
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smyth+E%2C+Schoder+H%2C+Strong+VE+et+al.+A+prospective+evaluation+of+the+utility>.

Wang Z, Chen J.-Q. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: A systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2011;11
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51317770>.

Wu L-M, Hu J-N, Hua J et al. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate recurrent gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012;27(3):472-80
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu+L-M%2C+Hu+J-N%2C+Hua+J+et+al.+18+F>.

Yang Q-M, Kawamura T, Itoh H et al. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? *Hepato-Gastroenterology*. 2008;55(82-83):782-5
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang+Q-M%2C+Kawamura+T%2C+Itoh+H+et+al.+Is+PET>.

Module 4 Early Gastric Cancer

Inleiding:

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

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

Module 4.1 Endoscopische behandeling van EGC

Uitgangsvraag:

Welke(e) ervaring c.q. bewijs is er voor endoscopische behandeling van EGC?

Literatuurbespreking:

Huidige situatie in Japan

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

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

Beperkingen ten aanzien van bewijslast voor Japanse richtlijn

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

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

Deze chirurgische series, evenals cohort studies naar de resultaten van de EMR en ESD techniek zijn veelal (deels) gepubliceerd in het Japans waardoor hun wetenschappelijke inhoud niet adequaat kan worden beoordeeld. Daarnaast betreft het veelal patiëntenseries of niet-systematische reviews.

Uit andere Oosterse landen (o.a. Korea) zijn er ook studies beschikbaar, doch deze hebben dezelfde beperkingen als de hiervoor genoemde Japanse artikelen. In de Westerse wereld is er slechts beperkte ervaring met de endoscopische behandeling van EGC. De grootste serie is afkomstig uit Wiesbaden en is momenteel ter publicatie aangeboden. Het aantal patiënten in deze serie is echter klein (<100) ten opzichte van de series uit het Oosten. De resultaten zijn echter vergelijkbaar en vormen geen aanleiding de informatie afkomstig uit de Japanse series te herzien.

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

Module 4.2 Definitie EGC en histologische terminologie

Uitgangsvraag:

Wat is de definitie c.q. de histologische terminologie voor EGC?

Literatuurbespreking:

Early Gastric Cancer wordt gedefinieerd als een tumor beperkt tot de mucosa of submucosa (T1), ongeacht de aanwezigheid van lymfkliermetastasen ^{78 79 259}. Deze definitie heeft onmiskenbare beperkingen aangezien de aan- of afwezigheid van lymfkliermetastasen cruciaal is voor een succesvolle endoscopische behandeling. Het probleem hierbij is dat de lymfklierstatus alleen door chirurgische resectie dan wel langdurige follow-up met zekerheid kan worden vastgesteld. De kans op lokale lymfkliermetastaseren kan echter adequaat worden ingeschat door histologische beoordeling van het endoscopisch resectiepreparaat (zie subhoofdstuk [Gestelde aanvullende eisen aan de patholoog](#)).

Bij het interpreteren van Japanse literatuur over EGC is het van belang te weten dat diagnostische criteria tussen Japanse en Westerse klinici oorspronkelijk verschilden. Laesies die door de meeste Westerse pathologen als 'dysplasie' werden geduid werden veelal als adenocarcinoom bestempeld in Japan ¹⁹². Dit verschil zou de lagere incidentie van EGC in het Westen kunnen verklaren als ook resulteren in een gunstigere prognose van behandelingen in Japanse studies vergeleken met die in het Westen. Hiernaast bleek dat er discrepantie bestaat tussen Westerse pathologen onderling, voor wat betreft diagnoses gebaseerd op bipten en resectiepreparaten. Dit gebrek aan training bij Westerse pathologen om EGC op endoscopisch verkregen materiaal te identificeren is een belangrijke beperkende factor in de vergelijking van Japanse en Westerse studies ²⁰⁴. Om deze reden is de Vienna classificatie opgesteld. Door het gebruik van deze classificatie zou deze discrepantie tussen Japanse en Westerse klinici dienen te verdwijnen. De Vienna classificatie is gebaseerd op een consensusmeeting en is daarna niet formeel geëvalueerd. In deze classificatie worden de diagnoses die aanleiding gaven tot aanzienlijke discrepanties, te weten 'high-grade adenoma/dysplasia', 'noninvasive carcinoma' ('carcinoma in situ' and 'suspicion of invasive carcinoma') samengenomen in de categorie-4 'Noninvasive high-grade intra-epithelial neoplasia' ¹⁹³. De Vienna classificatie wordt sindsdien in de Westerse wereld gezien als de standaard en is om deze reden ook geïncorporeerd in de Nederlandse richtlijn voor endoscopische behandeling van vroege neoplasie van de slokdarm.

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

Module 4.3 Voorwaarden lokale resectie

Uitgangsvraag:

Welke patiënten komen in aanmerking voor lokale resectie?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Klassieke indicatie voor endoscopische resectie

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

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

Uitbreiding van de indicatie voor endoscopische resectie

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

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

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

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

Conclusies:

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

Niveau 3: C Gotoda 2000⁷⁶; Gotoda 2006⁷⁹

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

Niveau 3: C Gotoda 2000⁷⁶; Gotoda 2006

Module 4.4 Work-up voor EMR

Uitgangsvraag:

Welke work-up is noodzakelijk voordat tot een EMR kan worden overgegaan?

Aanbevelingen:

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

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

Literatuurbespreking:

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

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

Tabel 2. Paris-classificatie ^{263, 264}

Type	Soort laesie
type 0-I	verheven laesie
type 0-IIa	oppervlakkig verheven laesie, gedefinieerd als een verhevenheid van minder dan 2,5 mm (overeenkomend met de hoogte van een gesloten bipteur)
type 0-IIb	vlakke laesie
type 0-IIc	laesie juist onder het niveau van de mucosa, gedefinieerd als een niveauverschil van minder dan 1,2 mm (overeenkomend met de hoogte van de cup van een geopende bipteur)
type 0-III	geexcaveerde laesie, gedefinieerd als een niveauverschil van 1,2 mm of meer ten opzichte van de omgevende mucosa, zich uitend in een ulcus

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

De waarde van Endoscopic Ultra Sound (EUS) in de work-up staat ter discussie. Cohort-studies tonen accuratesses van >80% in de differentiatie van mucosale en submucosale infiltratie. In deze studies was de endosonografist echter niet geblindeerd voor het endoscopisch aspect van de afwijking en studies bij maag- en slokdarmcarcinomen suggereren dat de accuracy van de endoscopische inspectie en de

EUS-stadiëring niet verschillen. Indien specifiek naar submucosale tumoren wordt gekeken is de accuracy slechts 50% ¹⁴⁴. De grote centra in Japan gebruiken daarom EUS niet in de work-up voor een mogelijk vroegcarcinoom en varen op de endoscopische inspectie, de pre-EMR bipten en uiteindelijk het EMR preparaat. Na de EMR bepaalt het histologisch onderzoek van het resectiepreparaat (bovenstaande criteria in acht nemend) het verdere beleid.

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

Conclusies:

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

Niveau 4: D The Paris endoscopic classifications 2002^{2 63}; Update on the Paris classification 2005²⁶⁴

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

Niveau 3: C The Paris endoscopic classifications 2002^{2 63}; Update on the Paris classification 2005²⁶⁴

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

Niveau 4: D May 2004¹⁴⁴

Overwegingen:

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

Module 4.5 Endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopische submucosale dissectie (ESD)

Uitgangsvraag:

Endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopische submucosale dissectie (ESD), wat zijn de voor- en nadelen?

Literatuurbespreking:

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

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

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

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

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

Conclusies:

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

[Niveau 3](#): C Oka 2006¹⁶⁵; Oda 2006¹⁶²; Watanabe 2006²²⁵

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

[Niveau 3](#): C Oka 2006¹⁶⁵; Oda 2006¹⁶²; Watanabe 2006²²⁵

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

[Niveau 3](#): C Oka 2006¹⁶⁵; Watanabe 2006²²⁵; Oda 2006¹⁶²

Module 4.6 Complicaties en maatregelen rondom een endoscopische resectie

Uitgangsvraag:

Wat zijn mogelijke complicaties en benodigde maatregelen rondom een endoscopische resectie?

Aanbevelingen:

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

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

Literatuurbespreking:

Complicaties bij endoscopische resectie betreffen pijn, bloedingen en perforatie. Tijdens de endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopisch submucosale dissectie (ESD) procedure worden frequent (25%) bloedingen waargenomen doch deze kunnen nagenoeg altijd endoscopisch worden gecontroleerd. Over het algemeen worden dergelijke bloedingen niet als complicatie gezien zolang zij niet pas manifest worden na beëindiging van de EMR procedure, een bloedtransfusie of een therapeutische interventie vereisen. Klinisch relevante bloedingen treden op bij 7-8% na EMR/ESD procedures en in 75% van de gevallen manifesteren deze zich binnen 12 uur na de procedure. De kans op bloedingen is geassocieerd met de lokatie van de tumor: de kans is lager voor het bovenste derde deel van de maag dan voor het middelste en onderste deel ⁷⁹. Gerandomiseerde studies suggereren dat zuurremmende therapie door middel van protompompremmers (PPIs) het risico op een bloeding verlaagt ten opzichte van geen therapie of zuurremming met H2-receptor antagonisten ^{218 236 234 226}. Andere gerandomiseerde studies suggereren dat zuurremmende therapie met PPIs en eradicatie van *Helicobacter pylori* de genezing van het ulcus bevordert ²¹⁷. Daarnaast toont een recente gerandomiseerde open-labelstudie aan dat eradicatie van een aanwezige *Helicobacter pylori* infectie de kans op het ontstaan van metachrone afwijkingen significant verlaagt ⁷³.

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

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

Conclusies:

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

Niveau 2: B Gotoda 2006⁷⁸; Gotoda 2006⁷⁹; Oka 2006¹⁶⁵; Oda 2006¹⁶¹

Het is aannemelijk dat protompompremmers (PPI) het risico op bloedingen bij patiënten met Early Gastric

Cancer (EGC) die een EMR/ESD hebben gehad verminderen. **Niveau 3:** A2 Uedo 2007²¹⁸

Er zijn aanwijzingen dat eradicatie van *Helicobacter Pylori* voorafgaande aan een EMR niet

zozeer de snelheid, maar wel de kwaliteit van het herstelproces verbetert.

Niveau 3: B Ueda 2006²¹⁷

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

Niveau 3: A2 Fukase 2008⁷³

Module 4.7 Positieve resectievlakken na endoscopische resectie

Uitgangsvraag:

Wat te doen bij positieve resectievlakken na endoscopische resectie?

Literatuurbespreking:

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

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

Module 4.8 Lange termijn uitkomsten en endoscopische follow-up

Uitgangsvraag:

Wat zijn lange termijn uitkomsten en welke endoscopische follow-up is vereist?

Aanbevelingen:

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

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

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

Literatuurbespreking:

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

De gemiddelde tijd tot detectie van een eerste MGC was 3,1 jaar (sd 1,7), met een range van 1-8,6 jaar. Vrijwel alle eerste MGC (96,2%) werden curatief behandeld met een vervolg EMR. De onderzoekers concluderen dat een jaarlijks endoscopisch surveillance programma adequaat is om MGC in een vroeg stadium te ontdekken, zodat deze curatief behandeld kan worden met EMR. Studies naar lange termijn gevolgen van endoscopisch submucosale dissectie (ESD) lopen nog. Het lijkt echter aannemelijk dat ook de eerder genoemde 'uitgebreide criteria' vergelijkbare follow-up resultaten zullen opleveren. Voor het bekijken van de evidencetabel klik [hier](#).

Conclusies:

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

[Niveau 4](#): D Wang 2006²²⁴

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

[Niveau 2](#): B Kim 2007¹¹³; Oda 2006¹⁶²; Watanabe 2006²²⁵

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

[Niveau 2](#): B Nakajima 2006¹⁵⁶; Fukase 2008⁷³

Er zijn aanwijzingen dat een surveillanceprogramma bestaande uit een jaarlijkse endoscopische controle in staat is om metachrone tumoren in een vroeg (en endoscopisch behandelbaar) stadium op te sporen. [Niveau 3](#): B Nakajima 2006¹⁵⁶; Fukase 2008⁷²

Overwegingen:

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

behandeling.

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

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

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

Module 5 (Neo-) Adjuvante behandelingen

Inleiding:

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

Update versie 2.1 (2016)

Bij deze update is de module gesplitst in twee afzonderlijke submodules (neo-adjuvante en adjuvante behandelingen). Inhoudelijk is in de submodule adjuvante behandelingen het onderdeel over adjuvante chemoradiatie geactualiseerd. Verder zijn er inhoudelijk geen wijzigingen aangebracht

Module 5.1 Neoadjuvante behandelingen

Neo-adjuvante chemotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van neoadjuvante chemotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie aanbevelingen submodule perioperatieve chemotherapie.

Literatuurbespreking

Het doel van neo-adjuvante (preoperatieve) chemotherapie is om eventuele microscopisch kleine afstandsmetastasen te behandelen en eventueel ook om de primaire tumor te verkleinen waardoor de kans op een radicale (microscopisch complete) resectie wordt vergroot. Een voordeel van chemotherapie voor

de operatie is een grotere tolerantie voor de behandeling omdat direct na de operatie operatie-gerelateerde problemen/complicaties een rol kunnen gaan spelen, wat chemotherapie op dat moment onmogelijk maakt dan wel uitstelt ⁵⁴. Er zijn echter ook mogelijke nadelen van neo-adjuvante therapie. Patiënten met een vroege vorm van maagcarcinoom (stadium 0 en I) kunnen overbehandeld worden. Deze patiënten lopen kans op onnodige morbiditeit hetgeen het succes van een operatie kan verminderen ¹⁸⁹.

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

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

Conclusies

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

Niveau 2 B Oehler 2006¹⁶³; Earle 2002⁶¹; Januger 2002¹⁰⁰

Overwegingen Zie overwegingen submodule perioperatieve chemotherapie.

Neo-adjuvante radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van neoadjuvante radiotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie aanbevelingen submodule perioperatieve chemotherapie.

Literatuurbespreking

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

Conclusies

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

Niveau 2: B Fiorica 2007⁶⁸

Overwegingen

Zie overwegingen submodule perioperatieve chemotherapie.

Neo-adjuvante chemoradiatie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van neoadjuvante chemoradiatie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie aanbevelingen submodule perioperatieve chemotherapie.

Literatuurbespreking:

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden over neo-adjuvante chemoradiatie. Wel is in een prospectieve patiënten serie een positief effect gesuggereerd op pathologische respons ⁴.

Conclusies

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

Niveau 3: B Ajani 2004⁴.

Overwegingen

Zie overwegingen submodule perioperatieve chemotherapie.

Perioperatieve chemotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van neoadjuvante perioperatieve chemotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

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

Literatuurbespreking

De grootste gerandomiseerde studie waarbij chemotherapie voor en na de operatie werd onderzocht is de Britse MAGIC studie ⁴⁷. In deze studie werden 503 patiënten at random verdeeld in een perioperatieve chemotherapie groep (n=250) en een groep die alleen operatie onderging (n=253). De chemotherapie bestond uit 3 pre- en 3 postoperatieve cycli met epirubicine, cisplatinum en 5-fluorouracil (ECF). Na een mediane follow-up van vier jaar waren 149 patiënten uit de chemotherapie groep overleden en 170 uit de alleen chirurgie groep. De HR voor algehele overleving van de chemotherapie groep in vergelijking met de chirurgie groep was 0,75 (95% BI van 0,60-0,93). De HR voor ziektevrije overleving was 0,66 (95%BI 0,53-0,81). De verwijderde tumoren waren kleiner in de chemotherapie groep dan in de groep patiënten met alleen chirurgie (3 cm vs. 5 cm, P<0,001). Opgemerkt moet worden dat slechts 42% van de patiënten alle geplande kuren kon afmaken, hetgeen met name werd veroorzaakt door de zwaarte van de postoperatieve chemotherapie.

Conclusies

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

Niveau 2:A2 Cunningham 2006⁴⁷

Overwegingen

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

Module 5.2 Adjuvante behandelingen

Adjuvante chemotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante chemotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie aanbevelingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Literatuurbespreking

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

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

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

	Aantal studies	Aantal patiënten	Odds ratio/hazard ratio (95% BI)	Absolute reductie in mortaliteit (%)
Hermans (1993) ⁹⁰	11	2096	0,88 (0,72-1,08)	Niet gerapporteerd
Earle (1999) ⁶⁰	13	1990	0,80 (0,66-0,97)	4%
Mari (2000) ¹³⁹	20	3658	0,82 (0,75-0,89)	4% (stages II en III); 2% (stage I)
Janunger (2002) ¹⁰⁰	21	3692	0,84 (0,74-0,96)	Niet gerapporteerd
Hu (2002) ⁹⁴	14	4543	0,81 (0,70-0,94)	Niet gerapporteerd
Zhao (2008) ²⁴⁴	15	3212	0,90 (0,84-0,96)	Niet gerapporteerd

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

Twee RCT's vergeleken twee soorten chemotherapie; de eerste onderzocht een behandeling met fluorouracil (FU), irinotecan (CPT-11) en docetaxel plus cisplatinum (combinatie) met een behandeling met alleen mitomycine bij een groep van 166 patiënten ⁵⁵. De driejarige ziekte vrije overleving was in de groep met de combinatie chemotherapie 67,4% in vergelijking met 50,2% in de mono chemotherapie groep (p=0,045). Na drie jaar was nog 73,5% van de patiënten in leven die de combinatie chemotherapie hadden ontvangen en 62,4% van de patiënten met mono chemotherapie

($p=0,16$). De behandeling met combinatie chemotherapie was haalbaar en werd goed getolereerd, maar er is een grotere studie nodig om het eventuele voordeel van de ene behandeling boven de andere behandeling aan te tonen. De andere RCT vergeleek de effecten van het PELFW schema (cisplatinum, epidoxorubicin en glutathione met ondersteuning van filgrastim) met die van 5-fluorouracil en leucovorin in een groep van 397 patiënten met een hoog risico op een recidief ³⁶. De 5-jaars overleving was 52% in de PELFW arm en 50% in de 5-FU/LV arm. Het PELFW schema verlaagde het risico op overlijden niet (HR 0,95, 95% BI 0,70 - 1,29). Minder dan 10% van de patiënten in beide groepen kreeg een ernstige bijwerking (graad 3 of 4). De behandeling werd matig getolereerd; het aantal patiënten dat de behandeling ontving zoals gepland was slechts 9,4% in de PELFW groep en 43% in de 5-FU/LV groep. Bij een meerderheid van de patiënten was het nodig om de dosis te verlagen of grotere rustperiodes in te lassen.

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

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

In Aziatische studies worden positievere resultaten behaald, er werden 4 RCT's gevonden ¹⁸⁴ ¹⁵⁶ ¹⁵⁸ ³⁸. Sakuramoto behandelde 529 patiënten na de operatie met de S-1 orale chemotherapie (een 5-FU-afgeleide) en 530 patiënten alleen met een chirurgische behandeling ¹⁸⁴. Na drie jaar was 80,1% (95% BI 76,1-84,0%) van de patiënten met chemotherapie nog in leven. Bij de groep die alleen een chirurgische behandeling had ondergaan was dit 70,1% (65,5-74,6%). De HR voor sterfte in de S-1 groep, in vergelijking met de chirurgie groep, was 0,68 (95% BI 0,52 - 0,87).

Nakajima vond ook een voordeel van chemotherapie na curatieve chirurgische behandeling in vergelijking met een groep die alleen chirurgie had ondergaan ¹⁵⁶. De HR voor sterfte in de groep patiënten die met uracil-tegafur waren behandeld was, in vergelijking met de groep die alleen chirurgie had ondergaan, 0,48 (95% BI 0,26-0,89). Sakuramoto en Nakajima concluderen dat de behandeling met chemotherapie na een operatie leidt tot een hogere overlevingskans.

Nashimoto vond geen significant effect van de behandeling met mitomycin, fluorouracil (FU) en cytarabine ¹⁵⁸. De 5-jaars overleving was hoger in de chemotherapie groep (91,2% met 95% BI 86,2-96,2%) dan in de chirurgie groep (86,1% 95% BI 79,9-92,2%), maar dit verschil was niet significant ($p=0,13$).

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

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

Conclusies

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

Niveau 1: A2 Zhao 2008²⁴⁴; Januger 2002¹⁰⁰; Mari 2000¹³⁹

Overwegingen

Zie overwegingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Adjuvante intraperitoneale chemotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante intraperitoneale chemotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie aanbevelingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Literatuurbespreking

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

Conclusies

Het is aannemelijk dat intraperitoneale chemotherapie de overleving niet verbetert.

Niveau 2: B Rosen 1998¹⁷⁶; Sautner 1994¹⁹¹

Overwegingen

Zie overwegingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Adjuvante radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante radiotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie aanbevelingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Literatuurbespreking

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

Conclusies

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

Niveau 2: A2 Hallisey 1994

Overwegingen

Zie overwegingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Adjuvante chemoradiatie – versie 2.1 (2016)

Uitgangsvraag

Wat voegt adjuvante chemoradiatie toe aan de overall survival en lokale controle bij patiënten met (R0/R1) maagresectie?

Toelichting

In deze submodule worden twee uitgangsvragen evidence based onderzocht, te weten de bijdrage van adjuvante chemoradiatie aan overall survival en lokale controle na respectievelijk een maagresectie en een irradicale (R1) maagresectie.

In de versie 1.0 van de richtlijn (2009) werd perioperatieve chemotherapie met een ECF-achtig schema aanbevolen voor patiënten met een resectabel maagcarcinoom. Bij de inventarisatie van knelpunten in de praktijk voorafgaand aan revisie 2.1 van de richtlijn is het te volgen beleid bij een R1-resectie na neoadjuvante behandeling naar voren gekomen als klinisch probleem aangezien met name de laatste situatie vaak de vraag oproept of de adjuvante chemotherapie vervangen zou moeten worden door adjuvante chemoradiatie.

In versie 1.0 van de richtlijn (2009) werd aanbevolen om in het geval van een R1-resectie zonder voorafgaande chemotherapie adjuvant chemoradiatie te overwegen.

Aanbevelingen (update versie 2.1 2016)

Na neoadjuvante chemotherapie en een R0-resectie is er op basis van literatuur onvoldoende bewijs voor een keus tussen adjuvante chemotherapie danwel adjuvante chemoradiatie. Adjuvante chemoradiatie kan overwogen worden bij slechte respons op neoadjuvante chemotherapie en/of ongunstige histologische kenmerken (pT3-4, N2-3).

In situaties waarbij geen neoadjuvante chemotherapie gegeven is en een R0-resectie is verricht moet overwogen worden adjuvante chemoradiatie te geven bij ongunstige histologische kenmerken (pT3-4, N2-3). De toxiciteit van de behandeling, de postoperatieve conditie van patiënt en de co-morbiditeit van patiënt dienen meegewogen te worden in de besluitvorming.

Op basis van studies en het gebrek aan gerandomiseerd onderzoek inzake behandelingen na een R1-resectie, is de werkgroep van mening dat bij patiënten bij wie een irradicale maagresectie is verricht overwogen kan worden postoperatieve chemoradiatie te geven. Dit geldt zeker indien geen neoadjuvante therapie is gegeven. De toxiciteit van de behandeling, de postoperatieve conditie van patiënt en de co-morbiditeit van patiënt dienen meegewogen te worden in de besluitvorming.

Literatuurbespreking chemoradiatie na maagresectie (update versie 2.1 2016)

Beschrijving van de studies

Systematische reviews

De search identificeerde zes relevante systematische reviews. Vijf hiervan vergeleken adjuvante chemoradiatie met adjuvante chemotherapie bij patiënten die een maagresectie ondergingen voor een maagcarcinoom [Dai Q, 2014, Huang, 2013, Knight G, 2013, Min C, 2014, Soon, 2014], een zesde review voegde hieraan ook een indirecte vergelijking toe tussen adjuvante chemoradiatie en geen adjuvante therapie [Yang Q, 2013]. De meest volledige reviews zijn die van Dai [Dai Q, 2014], Min [Min C, 2014] en Soon [Soon, 2014], die elk dezelfde 6 gerandomiseerde studies includeerden. Vijf van deze RCT's werden uitgevoerd in Azië, de zesde RCT werd in Griekenland uitgevoerd.

RCT's

De search identificeerde aanvullend nog twee publicaties die geüpdatete resultaten van eerder gepubliceerde RCT's rapporteerden. Eén publicatie betreft de resultaten van de ARTIST studie [Park, 2014], waarvan de eerste publicatie [Lee S.J, 2014] reeds in de hogerop genoemde reviews werd geïncludeerd. De tweede publicatie betreft de resultaten van de SWOG-directed Intergroup Study 0116 [Smalley, 2012], die adjuvante chemoradiatie vergeleek met geen adjuvante therapie bij 559 patiënten die een R0 maagresectie ondergingen.

Observationele studies

Er werden ten slotte nog 12 observationele studies gevonden die een vergelijking tussen adjuvante chemoradiatie en adjuvante chemotherapie of geen adjuvante therapie toelieten. In tien studies werd adjuvante chemoradiatie vergeleken met geen adjuvante behandeling [Dikken, 2010, Enestvedt, 2009, Hoffman, 2012, Jacome A.A.A, 2013, Kim S, 2005, Kofoed, 2012, Seyedin S, 2014, Snyder, 2012, Stiekema J, 2015, Strauss, 2010], drie studies vergeleken adjuvante chemoradiatie met adjuvante chemotherapie [Lee S.J, 2014, Seyedin S, 2014, Tham, 2010]. Drie studies werden in Azië uitgevoerd [Kim S, 2005, Lee S.J, 2014, Tham, 2010].

Kwaliteit van het bewijs

De zes reviews zijn van matige tot goede kwaliteit. Deze reviews deden een uitgebreide search naar studies, met expliciete rapportering van de gebruikte methodologie en resultaten.

De twee RCT's hebben een hoog risico op bias door het ontbreken van een beschrijving van de randomisatieprocedure en blinding van toewijzing.

Ook de twaalf observationele studies hebben een hoog risico op bias. Eén Aziatische studie was prospectief, maar corrigeerde niet voor gekende risicofactoren [Kim S, 2005]. Geen enkele studie was geblindeerd. Vijf studies betroffen populatie-onderzoek [Enestvedt, 2009, Hoffman, 2012, Seyedin S, 2014, Snyder, 2012, Strauss, 2010], allen uitgevoerd in de Verenigde Staten.

Samenvatting literatuur

1. Adjuvante chemoradiatie versus adjuvante chemotherapie

Effect op totale overleving: kritische uitkomstmaat

Soon combineerde de resultaten van zes RCT's in een meta-analyse [Soon, 2014], en vond een significant effect van adjuvante chemoradiatie op de totale overleving in vergelijking met adjuvante chemotherapie (N=713; hazard ratio = 0,80; 95%BI 0,65 tot 0,98). Wanneer de vier Aziatische studies echter buiten beschouwing gelaten worden, is er geen significant verschil meer (N=143; hazard ratio = 0,96; 95%BI 0,58 tot 1,60) [Soon, 2014]. Dai [Dai Q, 2014] en Min [Min C, 2014] vonden met hun meta-analyses geen significant effect op overleving, maar drukten het effect uit in een odds ratio, terwijl een hazard ratio te verkiezen valt voor overlevingscijfers.

Eén observationele studie vond eveneens geen significant effect op de totale overleving wanneer adjuvante capecitabine en concurrente radiotherapie vergeleken werd met adjuvante fluoropyrimidine-gebaseerde chemotherapie (hazard ratio = 1,19; 95%BI 0,49 tot 2,89) [Tham, 2010]. Twee andere observationele studies rapporteerden de drie-jaars overleving. Lee vond een hogere drie-jaars overleving met adjuvante S-1 in vergelijking met adjuvante chemoradiatie met 5FU en leucovorin (87,7% versus 79,8%), maar rapporteerde geen p-waarde [Lee S.J, 2014]. Seyedin daarentegen vond een hogere drie-jaars overleving met adjuvante chemoradiatie in vergelijking met adjuvante chemotherapie (46,6% versus 36,8%), maar ook hij rapporteerde geen p-waarde [Seyedin S, 2014]. Voor de vijf-jaars overleving waren de verschillen kleiner (30,7% versus 26,1%), maar ook hier werd geen p-waarde voor gerapporteerd [Seyedin S, 2014]. Seyedin rapporteerde ook het effect op de totale overleving per stadium, en vond telkens een significant betere overleving met adjuvante chemoradiatie (hazard ratio; stadium I: 1,24; stadium II: 1,30; stadium III: 1,15; stadium IV(M0): 1,37).

Effect op lokale controle: kritische uitkomstmaat

Huang combineerde de resultaten van drie Aziatische RCT's in een meta-analyse [Huang, 2013], en vond een significant effect van adjuvante chemoradiatie op de locoregionale recidiefvrije overleving in vergelijking met geen adjuvante behandeling (N=895; hazard ratio = 0,53; 95%BI 0,32 tot 0,87). Ook Dai vond een significant effect op de proportie locoregionale recidieven (vijf studies, N=1044; odds ratio = 0,46; 95%BI 0,32 tot 0,67) [Dai Q, 2014]. Wanneer de vier Aziatische studies buiten beschouwing gelaten worden, is er echter geen significant verschil meer (N=143; odds ratio = 0,54; 95%BI 0,15 tot 1,92) [Dai Q, 2014].

Twee Aziatische observationele studies vonden geen significant effect op de recidiefvrije overleving. Lee vond geen significant verschil tussen adjuvante S-1 en adjuvante chemoradiatie met 5FU en leucovorin (hazard ratio = 0,77; 95%BI 0,43 tot 2,44) [Lee S.J, 2014]. Tham vond geen significant verschil tussen adjuvante capecitabine en concurrente radiotherapie enerzijds en adjuvante fluoropyrimidine-gebaseerde chemotherapie anderzijds (hazard ratio = 1,03; 95%BI 0,43 tot 2,44). In geen van beide studies werden aparte resultaten gerapporteerd voor de locoregionale recidiefvrije overleving.

2. Adjuvante chemoradiatie versus geen adjuvante behandeling

Effect op totale overleving: kritische uitkomstmaat

Yang vergeleek in een indirecte meta-analyse adjuvante chemoradiatie met geen adjuvante behandeling door drie studies die adjuvante chemoradiatie vergeleken met adjuvante chemotherapie te combineren met vier studies die adjuvante chemotherapie vergeleken met geen adjuvante behandeling [Yang Q, 2013]. Een significant effect op overleving werd gevonden ten voordele van adjuvante chemoradiatie (hazard ratio voor sterfte = 0,52; 95%BI 0,38 tot 0,71).

In de geüpdatete resultaten van de SWOG-directed Intergroup Study 0116 werd eveneens een significant effect op overleving gevonden (hazard ratio voor overleving = 1,32; 95%BI 1,10 tot 1,60) [Smalley, 2012].

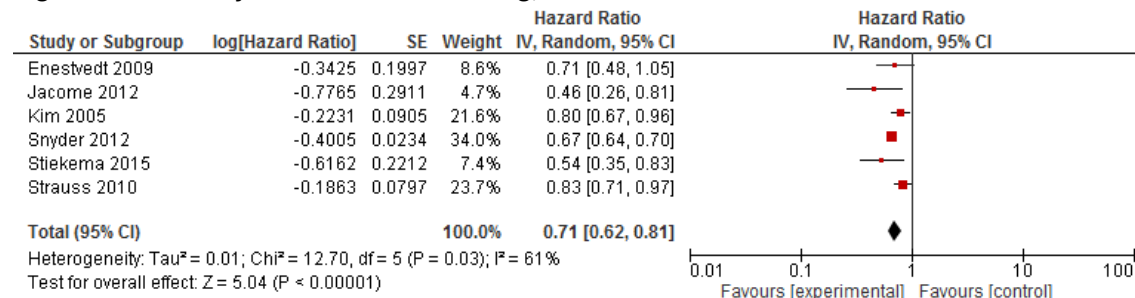
Zes observationele studies (N=18945) konden gecombineerd worden in een meta-analyse (Review Manager versie 5,3) (zie figuur 1) [Enestvedt, 2009, Jacome A.A.A, 2013, Kim S, 2005, Snyder, 2012, Stiekema J, 2015, Strauss, 2010]. Een significant effect werd gevonden ten voordele van adjuvante chemoradiatie (random effects, hazard ratio voor sterfte = 0,71; 95%BI 0,62 tot 0,81). Twee andere observationele studies rapporteerden de hazard ratio voor overleving en vonden geen significant effect (Dikken : hazard ratio = 1,14; Hoffman : hazard ratio = 0,90) [Dikken, 2010, Hoffman, 2012]. Eén observationele studie tenslotte vond geen significant effect op de totale overleving uitgedrukt in odds ratio (1,64; 95%BI 0,83 tot 3,23) [Kofoed, 2012].

Vijf observationele studies rapporteerden de mediane overleving [Enestvedt, 2009, Hoffman, 2012, Kim S, 2005, Kofoed, 2012, Stiekema J, 2015], die varieerde tussen 20 en 95,4 maanden voor adjuvante chemoradiatie en tussen 13 en 62,6 maanden voor geen adjuvante therapie. Vier studies rapporteerden de drie-jaars overleving [Jacome A.A.A, 2013, Kofoed, 2012, Seyedin S, 2014, Stiekema J, 2015], die varieerde tussen 37% en 64,4% voor adjuvante chemoradiatie en tussen 19% en 61,7% voor geen adjuvante therapie. Twee studies rapporteerden de vijf-jaars overleving [Kim S, 2005, Seyedin S, 2014]: Kim vond een significant hogere overleving met adjuvante chemoradiatie (57,1% vs. 51,0%; p=0,0198), terwijl Seyedin een lagere overleving vond met adjuvante chemoradiatie, maar geen p-waarde rapporteerde (30,7% vs. 38,3%).

Vier observationele studies rapporteerden de totale overleving per stadium. Jacome vond enkel een significant voordeel voor adjuvante chemoradiatie bij stadium IV (M0) patiënten (hazard ratio voor sterfte = 0,25; 95%BI 0,08 tot 0,78) en niet voor stadium II (hazard ratio = 0,53; 95%BI 0,14 tot 1,96) en stadium III patiënten (hazard ratio = 0,70; 95%BI 0,38 tot 0,31) [Jacome A.A.A, 2013]. Seyedin vond een significant betere overleving met adjuvante chemoradiatie voor stadium II (hazard ratio voor overleving = 1,37; 95%BI 1,27 tot 1,49), stadium III (hazard ratio = 1,25) en stadium IV (M0) (hazard ratio voor overleving = 1,51; 95%BI 1,36 tot 1,67) [Seyedin S, 2014]. Voor patiënten met stadium I was er echter een significant voordeel voor chirurgie alleen (hazard ratio voor overleving = 0,67; 95%BI 0,60 tot 0,76). Ook Snyder vond een significant betere overleving met adjuvante chemoradiatie voor

alle stadia, behalve stadium IA (mediane overleving 86 vs. 114 maanden, $p=0,97$) [Snyder 2012]. Strauss tenslotte vond een significant betere drie-jaars overleving na adjuvante chemoradiatie voor patiënten met stadium III (36,9% vs. 27,4%) en IV (25,5% vs. 10,9%), maar niet voor stadium IB (74,5% vs. 70,2%) en II (46,4% vs. 40,8%) [Strauss 2010].

Figuur 1 Meta-analyse van totale overleving, observationele studies



Effect op lokale controle: kritische uitkomstmaat

Smalley vond een significant effect op de recidiefvrije overleving ten voordele van adjuvante chemoradiatie (hazard ratio voor recidiefvrije status = 1,51; 95%BI 1,25 tot 1,83) [Smalley, 2012].

Locaal recidief trad op bij 2% versus 8% ($p < 0,001$).

Kim vond eveneens een significant effect op de recidiefvrije overleving ten voordele van adjuvante chemoradiatie (hazard ratio voor recidief = 0,80; $p=0,016$) [Kim 2005]. Locoregionaal recidief trad op bij 14,9% versus 21,7% ($p=0,005$). De vijf-jaars recidiefvrije overleving bedroeg 54,5% versus 47,9%. Twee observationele studies rapporteerden de proportie locoregionale recidieven. Jacome vond geen significant verschil na een mediane follow-up van 31,6 en 27,4 maanden (8,9% vs. 3,7%; $p=0,16$) [Jacome A.A.A., 2013]. Dikken rapporteerde significant minder locoregionale recidieven met adjuvante chemoradiatie (hazard ratio voor recidiefvrije status = 3,23; $p=0,0015$) [Dikken, 2010].

3. *Adjuvante chemoradiatie versus repeat surgery/re-excision*

Geen enkele vergelijkende studie werd geïdentificeerd.

Literatuurbespreking chemoradiatie na irradicale maagresectie (R1)

Beschrijving van de studies

Van de onder het kopje chemoradiatie na maagresectie beschreven studies die de effectiviteit van adjuvante chemoradiatie evalueerden bij patiënten die een maagresectie ondergingen voor een maagcarcinoom, zijn er drie die een vergelijking toelaten voor de specifieke subpopulatie van patiënten met een R1-resectie. In twee studies werd adjuvante chemoradiatie vergeleken met geen adjuvante behandeling [Dikken, 2010, Stiekema J, 2015], één studie vergeleek adjuvante chemoradiatie met adjuvante chemotherapie [Tham, 2010].

Samenvatting literatuur

1. *Adjuvante chemoradiatie versus adjuvante chemotherapie*

Effect op totale overleving: kritische uitkomstmaat

Tham includeerde retrospectief 108 patiënten met een maagcarcinoom die adjuvante behandeling ondergingen: 33 patiënten kregen capecitabine met concurrente radiotherapie, 52 patiënten 5-FU en concurrente radiotherapie, en 23 patiënten fluoropyrimidine-gebaseerde chemotherapie [Tham, 2010]. In totaal hadden 21 patiënten positieve snijvlakken. Patiënten die adjuvante chemoradiatie (capecitabine- en 5-FU-groepen samen) kregen hadden geen significant betere totale overleving (gecorrigeerd voor leeftijd) dan zij die adjuvante fluoropyrimidine-gebaseerde chemotherapie kregen

(hazard ratio = 0,47; 95%BI 0,10 tot 2,19) [Tham, 2010].

Effect op lokale controle: kritische uitkomstmaat

Tham vond geen significant verschil in recidievrije overleving (gecorrigeerd voor leeftijd) tussen adjuvante chemoradiatie (capecitabine- en 5-FU-groepen samen) en adjuvante fluoropyrimidine-gebaseerde chemotherapie (hazard ratio = 1,58; 95%BI 0,21 tot 12,15). Er werden geen aparte resultaten gerapporteerd voor de locoregionale recidievrije overleving.

2. Adjuvante chemoradiatie versus geen adjuvante behandeling

Effect op totale overleving: kritische uitkomstmaat

Dikken vergeleek adjuvante chemoradiatie toegediend bij 91 patiënten die een maagresectie ondergingen voor een stadium IB-IV maagcarcinoom met chirurgie alleen bij 694 patiënten die geïnccludeerd waren in de DGCT trial [Dikken, 2010]. Respectievelijk 22 en 61 patiënten ondergingen een R1-resectie. De totale overleving, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, tumorlocatie, histologisch subtype, T-stadium, N-stadium, type maagresectie, pancreatectomie, splenectomie en type dissectie (D0, D1, D2), was significant beter in de groep die adjuvante chemoradiatie onderging (twee-jaars overleving: 66% vs. 29%; hazard ratio = 2,91; p=0,002). Een belangrijke tekortkoming van deze studie is dat de behandelgroepen uit verschillende bronpopulaties geselecteerd werden.

Stiekema includeerde 40 patiënten die een R1-resectie ondergingen en behandeld werden met adjuvante chemoradiatie, en vergeleek de uitkomsten met die van 369 patiënten die geïdentificeerd werden in het nationale kankerregister en geen adjuvante chemoradiatie ondergingen na een R1-resectie [Stiekema J, 2015]. Van deze laatste groep ondergingen 86 patiënten (23%) adjuvante chemotherapie. De totale overleving, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, tumorlocatie, uitgebreidheid van de chirurgie, aantal onderzochte lymfeklieren, histologisch subtype, pT, pN en neoadjuvante chemotherapie, was significant beter in de groep die adjuvante chemoradiatie onderging (drie-jaars overleving: 40% vs. 19%; hazard ratio = 0,54; 95%BI 0,35 tot 0,84; p=0,005). Ook in deze studie was een belangrijke tekortkoming dat de behandelgroepen uit verschillende bronpopulaties geselecteerd werden.

Effect op lokale controle: kritische uitkomstmaat

Dikken rapporteerde een significant lager aantal lokale recidieven na twee jaar in de groep die behandeld werd met adjuvante chemoradiatie (6% vs. 26%; hazard ratio = 5,36; p=0,02) [Dikken, 2010].

3. Adjuvante chemoradiatie versus repeat surgery/re-excision

Geen enkele vergelijkende studie werd geïdentificeerd.

Conclusies (update versie 2.1 2016)

Adjuvante chemoradiatie na maagresectie

Er is conflicterend bewijs van zeer lage kwaliteit over het effect van adjuvante chemoradiatie op de totale overleving in vergelijking met adjuvante chemotherapie bij patiënten die een maagresectie ondergingen voor een maagcarcinoom. Een meta-analyse van hoofdzakelijk Aziatische studies toonde een significant effect [Soon, 2014], terwijl de enige Westerse gerandomiseerde studie geen effect toonde. Eén grote Amerikaanse observationele studie vond daarentegen wel een effect [Seyedin S, 2014].

Er is conflicterend bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit over het effect van adjuvante chemoradiatie op de lokale controle in vergelijking met adjuvante chemotherapie bij patiënten die een maagresectie ondergingen voor een maagcarcinoom. Twee meta-analyses van hoofdzakelijk Aziatische studies toonden een significant effect [Dai Q, 2014, Huang, 2013], terwijl de enige Westerse gerandomiseerde studie en twee Aziatische observationele studies [Lee S.J, 2014, Tham, 2010] geen effect toonden.

Er is bewijs van matige kwaliteit dat adjuvante chemoradiatie leidt tot een betere totale overleving dan

geen adjuvante behandeling bij patiënten die een maagresectie ondergingen voor een maagcarcinoom [Smalley, 2012], en deze bevindingen worden bevestigd door een indirecte meta-analyse [Yang Q, 2013] en observationele studies [Enestvedt, 2009, Jacome A.A.A, 2013, Kim S, 2005, Snyder, 2012, Stiekema J, 2015, Strauss, 2010]. Vooral bij stadium IV M0[TNM6: T4N+ of T1-3N3, hoog risico patiënten dus] patiënten komt dit effect in deze studies het meest naar voren.

Er is bewijs van matige kwaliteit dat adjuvante chemoradiatie leidt tot minder locoregionaal recidief dan geen adjuvante behandeling bij patiënten die een maagresectie ondergingen voor een maagcarcinoom [Smalley, 2012], maar observationele studies bevestigen deze bevindingen niet eensluidend [Dikken, 2010, Jacome A.A.A, 2013, Kim S, 2005].

Adjuvante chemoradiatie na irradicale maagresectie

Op basis van het beschikbare bewijs van zeer lage kwaliteit kan geen uitspraak gedaan worden over het effect van adjuvante chemoradiatie versus adjuvante chemotherapie op overleving en lokale controle bij patiënten die een R1 maagresectie ondergingen [Tham, 2010].

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat adjuvante chemoradiatie tot een betere totale overleving leidt dan geen adjuvante behandeling bij patiënten die een R1 maagresectie ondergingen [Dikken, 2010, Stiekema J, 2015].

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat adjuvante chemoradiatie tot minder lokaal recidief leidt dan geen adjuvante behandeling bij patiënten die een R1 maagresectie ondergingen [Dikken, 2010].

Overwegingen (update versie 2.1 2016)

Het standaard beleid bij patiënten met maagkanker bestaat in Nederland sinds de publicatie van de MAGIC-studie [Cunningham, 2006] uit het geven van perioperatieve chemotherapie. Deze aanbeveling staat ook genoemd in de vorige versie van de richtlijn. In principe wordt bij patiënten met een resectabel maagcarcinoom dan ook gestart met het geven van neoadjuvante chemotherapie. Over het adjuvante deel van deze behandeling bestaat echter veel discussie. Dit wordt ingegeven door het feit dat in de MAGIC-studie een aanzienlijk deel van de patiënten de adjuvante behandeling niet (volledig) heeft gekregen. Met name in situaties waarin er in het resectiepreparaat geen tot weinig respons wordt gezien op de neoadjuvant gegeven chemotherapie of waarin de patiënt veel toxiciteit van de behandeling heeft ondervonden ontstaan discussies over het vervangen van de adjuvante chemotherapie door postoperatieve chemoradiatie. De respons op de neoadjuvante therapie bevat tevens prognostische informatie welke ook in de behandeloverwegingen meegenomen kan worden. Een histologische uitslag met ongunstige kenmerken na neoadjuvante chemotherapie (zoals een matige pathologische respons op de chemotherapie en veel aangedane lymfklieren) is prognostisch gezien een slechtere situatie dan dezelfde uitslag zonder vooraf gegeven chemotherapie [Lowy, 1999]. Of dit een meer terughoudend beleid rechtvaardigt of juist een agressievere locoregionale aanpak is niet met zekerheid te zeggen. De beschikbare literatuur hierover is echter slechts beperkt. Het ontbreken van goede data over chemoradiatie in een adjuvante setting bij reeds gegeven neoadjuvante chemotherapie en de balans tussen de toxiciteit en het verwachte effect van de behandeling maakt de besluitvorming lastig. Hopelijk gaat de recent voor accrual gesloten CRITICS-studie hier duidelijkheid over geven.

De discussies over het adjuvante beleid na neoadjuvante chemotherapie en een resectie zijn extra sterk indien het een R1-resectie betreft. Theoretisch gezien kan hiervoor een re-excisie worden uitgevoerd. Dit is in Nederland niet gebruikelijk maar wordt in observationele studies [Chen, 2013] wel beschreven. Vanwege de complicatiekans en de grote kans op peritoneale of afstandsmetastasen bij locally advanced disease (waarbij de kans op een R1-resectie het grootst is) is men hier terughoudend in.

Het toevoegen van een lokale behandelmodaliteit zoals postoperatieve chemoradiatie kan voordelen hebben en lijkt logisch. In de studie van Stiekema [Stiekema J, 2015] naar de waarde van adjuvante chemoradiatie na een R1-resectie had 25% van de patiënten neoadjuvante chemotherapie gekregen. De patiëntenaantallen waren echter te klein voor een subanalyse. Vanwege de grote kans op een

lokaal recidief in deze situatie kan overwogen worden adjuvante chemoradiatie te geven waarbij de kans op het tevens ontstaan van afstandsmetastasen, de toxiciteit van adjuvante chemoradiatie, de postoperatieve conditie van patiënt en de co-morbiditeit van patiënt mede in de overweging betrokken moeten worden.

Het komt echter ook voor dat om wat voor reden dan ook **geen neoadjuvante chemotherapie** gegeven is. De discussie over het te voeren adjuvante beleid is dan wezenlijk anders omdat de hoeveelheid beschikbare data over het nut van adjuvante chemotherapie dan wel chemoradiatie in deze situatie groter is. Adjuvante chemotherapie in deze situatie is op basis van de beschikbare literatuur niet aan te bevelen [Earle, 1999, Mari, 2000]. Data over adjuvante chemoradiatie na een primaire resectie zijn eerder in deze module uitgebreid beschreven. De grootste en meest bekende studie is de SWOG studie. Hoewel de bekende bezwaren aangaande de uitgebreidheid van de lymfklierdissectie en de patiëntenselectie in de SWOG studie van kracht blijven is het verschil in overleving en lokale controle dermate groot dat bij een goede postoperatieve conditie en hogere ziekte stadia postoperatieve chemoradiatie zeker overwogen moet worden. De beschreven observationele studies naar de waarde van adjuvante chemoradiatie beschrijven deels ook ziektestadium specifieke resultaten. Hierbij lijkt het positieve effect van chemoradiatie afwezig bij stadium I ziekte maar aanwezig bij meer dan st II ziekte, ook bij st IV (M0). Opgemerkt moet worden dat het aantal patiënten met een N3 status (TNM6, >15 aangedane lymfklieren) hierin beperkt was. Het is aangetoond dat het aantal aangedane lymfklieren een sterk prognostische waarde heeft. N3 ziekte met meer dan 15 aangedane lymfklieren duidt op een slechte prognose met minder dan 20% kans op 5 jaarsoverleving [Chen, 2014, Spolverato, 2015]. Recidief patronen worden in studies niet vaak stadium-specifiek uitgesplitst maar het lijkt aannemelijk dat in deze patiëntengroep een geïsoleerd lokaal recidief zonder metastasen op afstand zelden voorkomt. Indien op basis van het aantal aangedane lymfklieren de prognose meer bepaald lijkt te worden door de kans op afstandsmetastasen moet terughoudendheid betracht worden.

In de beschreven gerandomiseerde studies zijn alleen patiënten geïnccludeerd na een radicale resectie. Er zijn voor het te voeren beleid na een R1-resectie slechts retrospectieve data beschikbaar. Bij een R1-uitslag na een primaire resectie kan theoretisch een re-excisie uitgevoerd worden. Zoals hierboven al genoemd is dit in Nederland niet gebruikelijk maar wordt in observationele studies [Chen, 2013] wel beschreven. Vanwege de complicatiekans en de grote kans op peritoneale of afstandsmetastasen bij locally advanced disease (waarbij de kans op een R1-resectie het grootst is) is men hier terughoudend in. De in deze module beschreven literatuur suggereert een meerwaarde van adjuvante chemoradiatie in vergelijking met chirurgie monotherapie in deze situatie, zowel voor lokale controle als voor de overleving. Een wetenschappelijk antwoord uit een prospectief gerandomiseerde studie waarbij na een R1-resectie observatie vergeleken wordt met chemoradiatie zal niet beschikbaar komen omdat randomiseren hiervoor als onethisch beschouwd wordt.

Een categorie apart zijn de patiënten met een diffuus type adenocarcinoom. In de literatuur zijn grote verschillen beschreven in prognose tussen intestinaal type adenocarcinoom en het diffuse type, zich uitend in onder andere een grotere kans op een irradicale resectie maar ook in een hoger stadium bij presentatie voor het diffuse type. De recidief patronen tussen deze typen maagkanker verschilt ook met een hoger percentage lokaal recidieven [Stiekema, 2013]. Een agressievere locoregionale aanpak lijkt hier op zijn plaats, al onderbreekt hiervoor gedetailleerde literatuur.

Bij de interpretatie van de literatuur dient overigens bij het genoemde stadium van ziekte de introductie van TNM7 in 2009 goed in gedachten te worden gehouden. Met name de N-stadiering is fors veranderd tussen TNM6 en 7. Voorheen bestond N1-ziekte uit 1 tot 6 aangedane lymfklieren, nadien uit 1-2 positieve lymfklieren. N2-ziekte was 7 tot 15 aangedane lymfklieren, in de TNM7 is dit N3-ziekte geworden. Ook de stadium groepering is veranderd. Stadium IV in de TNM6 bevat ook T4 en/of N3 (>15 aangedane lymfklieren) ziekte.

Adjuvante chemo-immunotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante chemo-immunotherapie bij de (curatieve) behandeling van maagcarcinoom?

Aanbevelingen

Zie aanbevelingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Literatuurbespreking

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

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

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

Conclusie

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

Niveau 3: B Sakamoto 2002¹⁸³; Earle 2002⁶¹

Overwegingen

Zie overwegingen submodule adjuvante chemoradiatie (update versie 2.1, 2016).

Referenties – Update 2.1 (2016)

Chen J, Chen C, He Y et al. A new pN staging system based on both the number and anatomic location of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18(12):2080-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25297445>.

Chen JD, Yang XP, Shen JG et al. Prognostic improvement of reexcision for positive resection margins in patients with advanced gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39(3):229-34
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164622>.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(1):11-20
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>.

Dai Q, Jiang L, Lin R.-J et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol*. 2014
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600268883>.

Dikken JL, Jansen EP, Cats A et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2430-6
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368551>.

Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*. 1999;35(7):1059-64
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10533448>.

Enestvedt CK, Diggs BS, Shipley DK et al. A population-based analysis of surgical and adjuvant therapy for resected gastric cancer: are patients receiving appropriate treatment following publication of the intergroup 0116 results? *Gastrointestinal Cancer Research*. 2009;3(6):233-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151426>.

Hoffman KE, Neville BA, Mamouni HJ et al. Adjuvant therapy for elderly patients with resected gastric adenocarcinoma: population-based practices and treatment effectiveness. *Cancer*. 2012;118(1):248-57
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692071>.

Huang YY, Yang Q, Zhou SW et al. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy: a meta-analysis (Provisional abstract). *PloS one*. 2013;8(7):e68939
#<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cochrane.cdare/articles/DARE-12013042042/frame.html>.

Jacome AA, Welnitz D, Scapulatempo Neto C et al. Effect of adjuvant chemoradiotherapy on overall survival of gastric cancer patients submitted to D2 lymphadenectomy. *Gastric Cancer*. 2013;16(2):233-8
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52084094>.

Kim S, Lim D.H, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;63(5):1279-85
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41628018>

[http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(05\)00813-8/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(05)00813-8/abstract).

Knight G, Earle C.C, Cosby R et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: A systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer*. 2013;16(1):28-40
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51939379>

http://download.springer.com/static/pdf/896/art%253A10.1007%252Fs10120-012-0148-3.pdf?auth66=1421341189_a0140ec2205aecfc7be8c622a0e15e&ext=.pdf

http://download.springer.com/static/pdf/896/art%253A10.1007%252Fs10120-012-0148-3.pdf?auth66=1421652387_44aba44209da662ee630ca346fb73c72&ext=.pdf.

Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L et al. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg*. 2012;101(1):26-31
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414465>.

Lee S.J, Sohn T.S, Lee J et al. Adjuvant chemoradiation with 5-fluorouracil/leucovorin versus S-1 in gastric cancer patients following D2 lymph node dissection surgery: A feasibility study. *Anticancer Res*. 2014;34(11):6585-91
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600739181>
<http://ar.iiarjournals.org/content/34/11/6585.long>.

Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Annals of Surgery*. 1999;229(3):303-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077040>.

Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Annals of Oncology*. 2000;11(7):837-43
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997811>.

Min C, Bangalore S, Jhawar S et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: A meta-analysis of randomized trials. *Oncology*. 2014;86(2):79-85
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52964178>.

Park K, Jang G, Baek S et al. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014;100(2):201-6
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Park+K%2C+Jang+G%2C+Baek+S+et+al.+Usefulness+of+combined>.

Seyedin S, Wang P.-C, Zhang Q et al. Benefit of adjuvant chemoradiotherapy for gastric adenocarcinoma: A SEER population analysis. *Gastrointest Cancer Res*. 2014;7(3-4):82-90
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600108468>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171970/pdf/gcr82.pdf>.

Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(19):2327-33 #<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jco.22599>
<http://jco.ascopubs.org/content/30/19/2327.full.pdf>.

Snyder RA, Castaldo ET, Bailey CE et al. Survival Benefit of Adjuvant Radiation Therapy for Gastric Cancer following Gastrectomy and Extended Lymphadenectomy. *International journal of surgical oncology*. 2012;2012:307670 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778937>.

Soon YY, Leong CN, Tey JC et al. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology*. 2014;58(4):483-96 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995607>.

Spolverato G, Ejaz A, Kim Y et al. Prognostic Performance of Different Lymph Node Staging Systems After Curative Intent Resection for Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*. 2015
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25563867>.

Stiekema J, Trip A.K, Jansen E.P.M et al. Does Adjuvant Chemoradiotherapy Improve the Prognosis of Gastric Cancer After an R1 Resection? Results from a Dutch Cohort Study. Ann Surg Oncol. 2015
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53312037>.

Stiekema J, Cats A, Kuijpers A et al. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? European Journal of Surgical Oncology. 2013;39(7):686-93
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23498364>.

Strauss J, Hershman DL, Buono D et al. Use of adjuvant 5-fluorouracil and radiation therapy after gastric cancer resection among the elderly and impact on survival. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2010;76(5):1404-12 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540074>.

Tham CK, Choo SP, Poon DY et al. Capecitabine with radiation is an effective adjuvant therapy in gastric cancers. World Journal of Gastroenterology. 2010;16(29):3709-15
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677345>.

Yang Q, Wei Y, Chen Y.-X et al. Indirect comparison showed survival benefit from adjuvant chemoradiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370144340>.

Module 6 Chirurgie

Inleiding:

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

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

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

Module 6.1 Totale versus subtotale resectie

Uitgangsvraag:

Welke operatie verdient met de huidige stand van zaken de voorkeur bij in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom, met name wat betreft uitgebreidheid t.a.v. maag en belendende organen?

Aanbevelingen:

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

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

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

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

Literatuurbespreking:

De omvang van de maagresectie is sterk afhankelijk van de lokatie en de grootte van de tumor. Tumoren gelegen in het antrum behoeven wellicht niet altijd een totale maagresectie, een subtotale resectie zou hier mogelijk ook kunnen voldoen. Voor het proximale en middendeel van de maag is een totale resectie vaak noodzakelijk voor een goede verwijdering van de tumor. Er zijn geen meta-analysis of systematische reviews bekend die de keuze tussen een totale of subtotale maagresectie behandelen. De RCT van Bozzetti liet zien dat bij tumoren in het distale deel van de maag er geen verschil is in de 5-jaars overleving bij een totale (62,4%) of subtotale (65,3%) maagresectie (Hazard rate ratio 0,89 95% BI 0,68-1,17) ²⁷.

Deze RCT was echter niet optimaal uitgevoerd (bv. geen intention-to-treat). Uit deze zelfde studie bleek dat er geen significant verschil was tussen postoperatieve complicaties en ziekenhuissterfte tussen de groep die een totale en een subtotale resectie onderging (OR 1,59 95% BI 0,99-2,56) ²⁶. Gouzi rapporteert soortgelijke resultaten in een RCT ⁸¹. Het aandeel patiënten met postoperatieve complicaties verschilde niet tussen de twee groepen patiënten. Bij totale resectie had 32% complicaties en bij subtotale resectie

34% (p-waarde niet gerapporteerd). Tenslotte is er een klinische, maar niet gerandomiseerde studie van recenter datum. Deze is echter van matige kwaliteit; de patiënten die een totale maagresectie ondergingen hadden bijvoorbeeld meer 'positieve lymfklieren' dan de patiënten die subtotale resectie ondergingen. Er werd een hogere 5-jaars overleving gevonden in de groep die subtotale resectie onderging (logrank test $p=0,011$). Het aandeel patiënten met complicaties na de operatie verschilde niet tussen patiënten die een totale (14,3%) of subtotale (15,0%) resectie ondergingen ($p=0,92$) ⁵².

Conclusies:

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

Niveau 2: B Bozzetti 1997²⁶ en 2001²⁸; Gouzi 1989⁸¹; De Manzoni 2003⁵²

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

Niveau 3: B Bozzetti 1997²⁶ en 2001²⁸; Gouzi 1989⁸¹; De Manzoni 2003⁵²

Overwegingen:

Bozzetti adviseert een subtotale resectie omdat de voedingsstatus van patiënten met een subtotale

resectie na de operatie beter is dan bij patiënten met een totale resectie ²⁶. Een slechtere voedingsstatus van patiënten met een totale resectie uit zich in een slechtere kwaliteit van leven. Een positief resectievlak leidt tot een slechte prognose ^{203 114}. In de Nederlandse D1-D2 maagstudie hadden 39 van de 711 patiënten (5,9%) een positief resectievlak. De 3-jaars overleving van deze groep was 22%, terwijl die 63% was voor de groep met een negatief resectievlak. De kans op een positief resectievlak is significant geassocieerd met T3 en T4 stadium, N+ stadium en slechte differentiatie graad ²⁰³.

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

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

Module 6.2 Routinematige verwijdering milt en pancreas

Uitgangsvraag:

Welke operatie verdient met de huidige stand van zaken de voorkeur bij in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom, met name wat betreft behoud of verwijderen van milt en pancreas?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Milt

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

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

Pancreas

Er is geen systematische review bekend die de gevolgen van een pancreatectomie behandelt. Hartgrink rapporteert, net als bij resectie van milt, ook een hoger risico op morbiditeit (RR 3,43 95% BI 2,49 - 4,72) en een hogere mortaliteit (RR 2,14 95% BI 1,17 - 3,19) na resectie van het pancreas ⁸⁹. In de studie van Kadera was pancreatectomie de belangrijkste risicofactor voor complicaties na een maagresectie ¹¹⁹. Het relatieve risico om na een maagresectie met verwijdering van het pancreas complicaties te krijgen was 5,62 maal groter (95% BI 1,94-16,27) dan bij een maagresectie met behoud van het pancreas. Het pancreas zou alleen verwijderd moeten worden bij patiënten bij wie het duidelijk is dat het pancreas door de kanker is aangetast. Wu rapporteert een verhoogde postoperatieve morbiditeit (RR 6,21 95% BI 1,87 - 20,63) bij patiënten bij wie zowel de milt als het pancreas werd verwijderd ^{231 230}. Opgemerkt moet worden dat slechts 4 en 6% van het cohort een pancreatectomie heeft ondergaan.

Conclusies:

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

Niveau 2: B Csendes 2002⁴⁵; Yu 2006²⁴²

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

Niveau 2: B Csendres 2002^{4 5}; Hartgrink 2004⁸⁹; Bozetti 1997²⁶ en 2001²⁸

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

Niveau 2: B Hartgrink 2004^{8 9}; Kodera 2005¹¹⁹

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

Niveau 3: B Hartgrink 2004⁸⁹

Module 6.3 Lymfadenectomie

Uitgangsvraag:

Welke operatie verdient met de huidige stand van zaken de voorkeur bij in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom, met name wat betreft de mate waarin de lymfklieren rondom de maag moeten worden verwijderd?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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

Westerse studies

D2 versus D1 resecties

In de systematische review van McCulloch worden D1 en D2 lymfklierdissecties met elkaar vergeleken ¹⁴⁵. Alhoewel er twee RCT's van goede methodologische kwaliteit werden ingesloten beschouwd McCulloch het als onbewezen dat er grote verschillen zijn tussen een D1 en D2 vanwege problemen met de uitvoering van de operatie in beide studies, bijvoorbeeld het feit dat er weinig operaties onder begeleiding werden gedaan en dat het aantal operaties per chirurg laag was. De gerandomiseerde trials in de review vonden geen verschil in 5-jaars overleving tussen patiënten met een D1 of D2 resectie (RR 0,95 95% BI 0,83 - 1,09). De twee grote trials in deze review waren de Nederlandse maagcarcinoom trial en de Britse 'MRC Gastric Cancer Surgical Trial'. In de Nederlandse maagcarcinoom trial ondergingen 711 patiënten een beperkte (D1) of uitgebreide (D2) lymfklierdissectie. Onder de patiënten die een D2 dissectie hadden ondergaan, kwam postoperatieve mortaliteit meer voor dan bij de D1 patiënten (10% versus 4%, $p=0,004$). In de groep met D2 patiënten kwamen ook meer complicaties voor dan onder de D1 patiënten (43% versus 25%, $p<0,001$). In de Britse 'MRC Gastric Cancer Surgical Trial' werden in totaal 400 patiënten behandeld met een D1 of D2 dissectie. Het percentage patiënten dat na de operatie overleed na een D2 dissectie was groter dan na een D1 dissectie (13% versus 6,5%, $p=0,04$) en ook de postoperatieve complicaties kwamen meer voor onder D2 patiënten dan onder D1 patiënten (46% versus 28%, $p<0,001$). In een niet gerandomiseerde studie in Engeland werd een voordeel gevonden van een uitgebreide (D2) lymfklierdissectie ⁶³. De mortaliteit na de operatie was niet significant verschillend tussen D1 (8,3%) en D2 (7,3%), maar de 5-jaars overlevingskans na een D2 operatie was 59% versus 32% bij de D1 groep ($p=0,011$). De uitgebreidheid van de lymfklierdissectie was onafhankelijk gerelateerd aan de duur van de overleving (HR 0,26 95% BI 0,43 - 0,94).

Uitgebreide D2 versus standaard D2 resectie

Kullig vergeleek de resultaten van een uitgebreide D2 resectie met die van een standaard D2 resectie in een grote RCT in Polen ¹²³. Er werd geen verschil gevonden aangaande algehele morbiditeit (27,7%, 95% BI 20,3 - 35,1 vs 21,6% 95% BI 13,7 - 29,5) en postoperatieve mortaliteit

(4,9% 95% BI 1,4 - 8,5 vs 2,2% 95% BI 0 - 4,7). Een Italiaans cohortstudie ¹⁴¹ vond dat het risico op 'long term death for all causes' verminderde met een toenemend aantal lymfklieren dat werd weggehaald. Het risico verminderde tot het aantal van 25 klieren en bleef daarna min of meer stabiel. Op basis hiervan concluderen de auteurs dat minimaal 25 lymfklieren moeten worden weggehaald, tenminste bij die patiënten die dat aan kunnen.

Aziatische studies

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

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

Sano vergeleek het risico op complicaties na een uitgebreide (D4, inclusief verwijdering van de para-aorta lymfklieren) en een standaard D2 resectie met behulp van een RCT in Japan ¹⁸⁷. Het percentage complicaties was iets hoger in de groep met de uitgebreide resectie 28,1 vs 20,9% ($p=0,067$), maar er was geen significant verschil in het voorkomen van de vier meest voorkomende complicaties. Ziekenhuismortaliteit was gelijk in beide groepen (0,8%). Ook de overleving van beide studie groepen is niet significant verschillend (69,2% versus 70,3% respectievelijk na 5 jaar) ¹⁸⁸. Aziatische studies naar D3 resectie laten zien dat D3 resectie een voordeel kan bieden boven D1 of D2 resectie. De studie van Wu waarin D3 met D1 werd vergeleken liet zien dat de kans op complicaties wordt vergroot bij een D3 resectie (17,1% vs. 7,3%, $p=0,012$) maar dat de mortaliteit niet toeneemt ²³¹. Hoewel niet significant, kwamen recidieven van kanker vaker voor in de D1 groep (50,6%) dan in de D3 groep (40,3%). Wu rapporteert tevens een betere kans op overleving in de D3 groep (algehele 5-jaars overleving gecorrigeerde HR 0,49 95% BI 0,32 - 0,77; ziekte specifieke overleving gecorrigeerde HR 0,72 95% BI 0,57 - 0,91). Wu benadrukt het belang van ervaren chirurgen bij het uitvoeren van D3 resectie ²³¹.

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

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

Conclusies:

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

Niveau 2: A McCulloch 2004¹⁴⁵

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

Niveau 2: A1 McCulloch 2004¹⁴⁵, Kulig 2007¹²³

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

Niveau 3: B Marubini 2002¹⁴¹

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

tussen een D4 en een D2 operatie.

Niveau 2: A2 Sano 2004¹⁸⁷

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

Niveau 2: A2 Sasako 2008¹⁸⁸

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

Niveau 2: A2 Wu 2006²³¹

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

Niveau 3: B Kunisaki 2006¹²⁵

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

Niveau 3: B Kunisaki 2006¹²⁵

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

Niveau 3: B Maeta 1999¹³⁵

Overwegingen:

Het eventuele voordeel in overleving van een D2 dissectie wordt in de Nederlandse en Engelse RCT teniet gedaan door de hogere mortaliteit in deze groep. De bij de D2 dissectie aanbevolen resectie van pancreasstaart en milt, om klierstation 10 en 11 te verwijderen, speelt daarin een grote rol. Als klierstation 10 of 11 is aangedaan is de prognose slecht⁸⁹. De meerwaarde van het verwijderen van deze klieren moet derhalve worden betwijfeld. In de studie van Wu werd in een veel kleiner percentage een pancreatico-splenectomie uitgevoerd²³¹. Er was in die studie een lagere mortaliteit en er werd wel een overlevingsvoordeel gezien van een uitgebreide lymfklierdissectie. Ook in de Nederlandse studie wordt een significant overlevingsvoordeel gevonden voor uitgebreide lymfklierdissecties als pancreatico-splenectomie niet wordt verricht.

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

Module 6.4 Invloed van volume op uitkomst maagresecties

Uitgangsvraag:

Kan chirurgie overal plaatsvinden of zou chirurgie moeten worden geconcentreerd in gespecialiseerde centra?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Er lijkt voor bepaalde ingrepen een relatie te bestaan tussen het volume van een ziekenhuis en de postoperatieve mortaliteit. Twee systematische reviews hebben dit onderzocht voor een scala van aandoeningen ^{31 83}. In een systematische review van Burgers ³¹ werd de kwaliteit van zorg voor 52 operaties in verband gebracht met het volume per ziekenhuis en voor 23 operaties het volume per chirurg. Wat betreft oncologische ingrepen aan de maag waren er, drie studies op het niveau van de arts en zeven op het niveau van het ziekenhuis. Twee van de drie de studies op het niveau van de arts vonden dat een hoger volume in vergelijking tot een lager volume geassocieerd is met een lagere mortaliteit ^{86 32}. De derde studie rapporteerde een daling van de postoperatieve mortaliteit met 41% voor iedere toename van 10 patiënten in chirurgie-volume per jaar (OR 0,59 95%BI 0,32 - 1,07), maar dit verschil was niet significant ¹¹. Vijf van de zeven studies op het niveau van het ziekenhuis vonden dat een hoog volume ziekenhuis geassocieerd is met een daling in de mortaliteit ^{1 161 86 32 18}. De twee overige studies ^{49 66} konden niet aantonen dat een hoger volume betere resultaten geeft, maar laten wel een trend in dezelfde richting zien. In een review van Halm worden 135 artikelen vergeleken die over de relatie tussen het volume van het ziekenhuis en de klinische uitkomsten gaan ⁸³. Volgens Halm worden grotere ziekenhuizen geassocieerd met betere uitkomsten. In deze review hebben slechts 3 artikelen betrekking op de behandeling van maagcarcinoom, waarvan 1 studie een significante relatie vond tussen volume en klinische uitkomsten ⁸⁵. In de studie van Hannan ⁸⁶ was de postoperatieve mortaliteit verhoudingsgewijs het laagst in de ziekenhuizen met het grootste volume.

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

Update versie 2.1 (2016)

De werkgroep voor revisie van de richtlijn maagcarcinoom heeft zich niet beziggehouden met het onderwerp volume. De werkgroep verwijst hiervoor naar de zogeheten SONCOS normen, een overzicht van zowel algemene voorwaarden voor oncologische zorg als voorwaarden voor oncologische zorg voor specifieke tumortypen (waaronder ook oesophagus-/maagcarcinoom). De op het moment van verschijnen van deze update van de richtlijn meest actuele (vierde) versie van het SONCOS normeringsrapport dateert van 14 maart 2016 (zie www.soncos.org). Aan deze versie hebben - met uitzondering van NVD, NVZA - alle overige organisaties van ook bij deze richtlijn betrokken professionals (NVCO/NVGIC, NVMDL, NVMO, NVNG, NVRO, NVVP, NVvR, V&VN) meegewerkt.

Conclusies:

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

Niveau 2: B Hannan 2002⁸⁶; Callahan 2003³²

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

Niveau 2: B Bachmann 2002¹₁; Nomura 2003¹₆₁; Hannan 2002⁸⁶; Callahan 2003³₂; Birkmeyer 2002¹⁸

Overwegingen:

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

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

Module 7 Palliatieve chirurgie

Uitgangsvraag:

- Is er plaats voor palliatieve resectie of zijn er alternatieven?
- Waaruit zou palliatieve chirurgie moeten bestaan en welke patiënten komen hiervoor in aanmerking?

Aanbevelingen:

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

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

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

Literatuurbespreking:

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

Verschillende studies vergeleken de resultaten van een palliatieve resectie met die van geen resectie, waarbij de patiënten in de laatste groep verschillende behandelingen ondergingen zoals gastroenterotomie of exploratieve laparotomie. Sommige studies vergeleken de resultaten van behandelingen apart.

Probleem bij deze studies is dat ze niet kunnen worden gerandomiseerd en dat de chirurg de behandeling koos die het beste was voor de individuele patiënt. Dit leidde in alle studies tot groepen die niet vergelijkbaar waren; de patiënten met een betere gezondheidstoestand ondergingen een resectie en de patiënten met een slechtere gezondheidstoestand niet. De eerste groep heeft bij aanvang al een betere kans om langer te overleven en dit kan de resultaten vertekenen.

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

palliatieve resectie is met name van voordeel bij patiënten jonger dan 70 jaar met slechts 1 parameter voor incurabiliteit.

In een Italiaanse retrospectieve studie werden 305 patiënten met maagcarcinoom, die palliatief werden behandeld, gevolgd gedurende een periode van 5 jaar ⁵⁶. Hiervan ondergingen 93 patiënten een resectie, 78 een by-pass procedure, 72 een exploratieve laparotomie en 62 ondergingen geen operatie. De mediane overleving in de vier groepen was respectievelijk: 16,3, 7,1, 4,4 en 3,1 maanden. De morbiditeit en mortaliteit in het ziekenhuis bleek het hoogst voor de groep die de resectie had ondergaan (morbiditeit 28% en mortaliteit 11,8%) en het laagst in de groep zonder operatie (morbiditeit 8% en mortaliteit 6,4%). Dit werd echter niet statistisch getoetst. Het uitvoeren van een resectie en een tumor met beperkte lokale doorgroei was geassocieerd met een betere overleving.

Een kleine prospectieve cohort studie uit Mexico vergeleek de resultaten van 76 patiënten met maagcarcinoom in stadium IV die een operatie ondergingen ¹⁴⁶. Hiervan ondergingen 40 een resectie, 10 een bypass en 26 een andere operatie (jejunostomie of gastrostomie). Zesentwintig procent van de gehele groep had post-operatieve complicaties en de operatieve mortaliteit (overlijden binnen 30 dagen) was 2,6%. De overleving was het hoogst in de groep met de resectie (mediaan 13 maanden) vergeleken met 5 maanden in de bypass groep en 3 maanden in de groep met overige operaties ($p=0,001$). De auteurs concluderen dat palliatieve chirurgie kan worden uitgevoerd met een laag risico op morbiditeit en mortaliteit en dat de resectie overlevingswinst oplevert.

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

Gastric Outlet Obstruction

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

De meest uitgebreide review was van Jeurnink ¹⁰². In deze review werden de effecten van gastrojejunostomie (GJJ) en het plaatsen van een stent met elkaar vergeleken. Er werden 2 RCT's, 6 vergelijkende studies en 36 patiënt series ingesloten. ORs werden berekend gebaseerd op resultaten van de vergelijkende en gerandomiseerde trials. Deze studies waren klein met minder dan 50 patiënten per studie. Uit de resultaten bleek geen verschil in technisch succes (OR 0,22 95% b.h.i. 0,02 - 2,1). Het klinische succes bleek hoger na een stent, maar het betrouwbaarheidsinterval was breed (OR 3,39 95% b.h.i. 0,8 - 14,3). Er werden geen verschillen gevonden voor vroege en late ernstige complicaties (OR 0,49 95% b.h.i. 0,1 - 2,6 en OR 0,74 95% b.h.i. 0,1 - 4,0, respectievelijk). Ook werd geen verschil

gevonden in geringe complicaties (OR 0,75 95% b.h.i. 0,1 - 5,0). De studie-uitkomsten van alle studies samen werden weergegeven als gemiddelden en geven de mogelijke verschillen tussen stentplaatsing en GJJ weer. Het initiële succes na een stent leek hoger (89% vs 72%, $p=0,1$), maar ook terugkerende obstructieve klachten leken vaker voor te komen na een stent (18% vs 1%). De gemiddelde duur van de ziekenhuisopname leek korter na een stent (7 vs 13 dagen) en ook de gemiddelde overleving leek korter na een stent (105 vs 164 dagen). Door het gebrek aan primaire gegevens konden deze gemiddelden niet met elkaar worden vergeleken. Desondanks geeft dit review een goed overzicht van de mogelijke verschillen tussen stentplaatsing en GJJ.

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

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

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

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

Conclusies:

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

Niveau 2: B Bonenkamp 2001²³; Hartgrink 2002⁸⁷; Doglietto 1999⁵⁶; Medina-Franco 2004¹⁴⁶

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

Niveau 3: B Bonenkamp 2001²³; Hartgrink 2002⁸⁷

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

Niveau 3: B Bonenkamp 2001²³; Hartgrink 2002⁸⁷

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

Niveau 3: B Kunisaki 2003¹²⁴

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

Niveau 3: B Jeurnink 2007¹⁰²; Hosono 2007⁹³

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

met
GOO.

Niveau 3: B Jeurnink 2007¹⁰²; Hosono 2007⁹³

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

Niveau 3: B Mittal 2004¹⁵⁰

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

Niveau 4: D mening werkgroep

Overwegingen:

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

Module 8 Pathologie

Inleiding:

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

Module 8.1 Minimaal vereiste klinische gegevens

Uitgangsvraag:

Wat zijn de minimaal vereiste klinische gegevens die door de chirurg vermeld moeten worden op het aanvraagformulier?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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

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

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

Module 8.2 Minimale dataset voor conclusie pathologie verslag

Uitgangsvraag:

Wat is de minimale dataset die vermeld moet worden in de conclusie van een pathologisch verslag?

Aanbevelingen:

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

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

Optioneel is informatie over:

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

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

Literatuurbespreking:

Het doel van een pathologieverslag is drieledig:

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

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

Tabel 1

Kenmerk	Relevantie	1 ^e auteur en jaartal
Lokalisatie van de tumor	Proximaal slechtere prognose dan distaal	Pinto-de-Sousa 2001 ¹⁷² ; Yokota 2002 ²³⁹
Histologische typering	WHO, Laurén: diffuus en gemengd slechter dan intestinaal	Carneiro 1997 ³³
Histologische gradering	Slecht gedifferentieerd slechtere prognose dan goed gedifferentieerd	Adachi 2000 ²
Tumor diameter	Grotere diameter slechtere prognose dan kleinere diameter	Siewert 1998 ¹⁹⁸ ; Yokota 1999 ²³⁸ ; Yokota 2002 ²³⁹
Invasiediepte	Diepere invasie slechtere prognose dan oppervlakkige invasie	Okada 1983 ¹⁶⁶ ; Baba 1989 ¹⁰ ; Tsujinaka 200 ¹⁵

Radicaliteit	Radicaal verwijderde tumoren betere prognose dan niet radicaal verwijderde tumoren	Siewert 1998 ¹⁹⁸ ; Roukos 2001 ¹⁷⁸
Lymfklierstatus	Zie hoofdstuk pre-operatieve stadiëring	Siewert 1998 ¹⁹⁸ ; Kodera 2002 ¹¹⁷ ; Maehara 2002 ¹³⁴ ; Bouvier 2002 ²⁷⁴

Module 8.3 Minimale aantal lymfklieren vaststellen van het N-stadium

Uitgangsvraag:

Wat is het minimale aantal lymfklieren dat onderzocht moet worden voor het vaststellen van het N stadium?

Aanbevelingen:

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

Het is mogelijk dat in geval van neoadjuvante behandeling minder lymfklieren gevonden zullen worden. Zowel het aantal positieve klieren als het aantal onderzochte klieren dienen vermeld te worden in het pathologieverslag.

Literatuurbespreking:

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

Tabel 2 Correlatie tussen aantal onderzochte lymfklieren en overleving

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

Tabel 3 Correlatie tussen N-ratio en prognose

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

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

Conclusies:

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

Niveau 2: B Siewert 1998¹⁹⁸; Kodera 2002¹¹⁷; Maehara 2002¹³⁴; Bouvier 2002²⁷⁴

Het aantal lymfklieren dat op basis van de verschillende studies moet worden onderzocht, lopen uiteen van

10 tot zoveel mogelijk.

Niveau 2: B Shen 2007¹⁹⁵; Coburn 2006⁴⁴; Giuliani 2004⁷⁵; Smith 2005²⁰¹

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

Niveau 2: B Persiani 2008¹⁷¹; Kunisaki 2008¹²⁶; Saito 2008¹⁸²; Marchet 2008¹³⁸

Overwegingen:

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

Module 8.4 Invloed van neoadjuvante therapie op de histologie

Uitgangsvraag:

Wat is er bekend over de invloed van neoadjuvante therapie op de histologie van het maagcarcinoom?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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

Tabel 4 Tumorregressie

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

Conclusies:

Het is mogelijk dat tumorregressie prognose verbetert.

[Niveau 4](#): C Mansour 2007¹³⁷; Yonemura 1996²⁴⁰; Becker 2003¹⁵

Overwegingen:

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

Voor het bepalen van een complete respons (geen vitale tumor meer aanwezig) is internationaal een afspraak gemaakt omdat het belangrijk is dit te standaardiseren: initieel worden minimaal 5 coupes genomen uit het gebied van de tumor. Wanneer hier geen vitale tumor gevonden wordt, dan wordt het gehele tumor gebied ingeblokt. Wanneer hier geen vitale tumor wordt aangetroffen dan worden

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

Module 8.5 Gestelde aanvullende eisen aan de patholoog

Uitgangsvraag:

Wat zijn de aanvullende eisen die aan de patholoog worden gesteld in het kader van de behandeling van Early Gastric Cancer?

Aanbevelingen:

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

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

Literatuurbespreking:

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

Voorwaarden histologisch onderzoek resectiepreparaat

Endoscopische mucosale resectie (EMR) en endoscopisch submucosale dissectie (ESD) preparaten dienen direct na de procedure worden vastgepind en gefixeerd, om de beoordeling van de laterale en diepe resectieranden te vergemakkelijken. Na documentatie van het macroscopisch aspect en afmetingen wordt het preparaat in 3-4 mm plakken gelamelleerd en verder routinematig bewerkt en gekleurd.

De histologische beoordeling omvat de volgende aspecten: histologisch type (WHO/Laurén classificatie), tumordifferentiatie, de diepte van de tumorinfiltratie (mucosaal/submucosaal), betrokkenheid van (lymf)vaten en de status van de diepe en laterale resectievlakken (Mansour 2007). Bij submucosale infiltratie wordt de Japanse subclassificatie gebruikt:

- Sm1 (oppervlakkige submucosale infiltratie): <500µm
- Sm2 (infiltratie in middelste 1/3 deel van de submucosa)
- Sm3 (infiltratie in diepste 1/3 deel van de submucosa)

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

Conclusies:

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

[Niveau 3](#): C Gotoda 2000⁷⁶; Gotoda 2006⁷⁹

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

[Niveau 3](#): C Gotoda 2000⁷⁶; Gotoda 2006⁷⁹

Overwegingen:

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

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

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

Module 8.6 Overwegingen uit hoofdstuk chirurgie voor het pathologie onderzoek

Literatuurbespreking:

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

Module 9 Follow-up

Uitgangsvraag:

Is follow-up noodzakelijk en zo ja, hoe lang en hoe vaak?

Aanbevelingen:

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

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

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

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

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

Literatuurbespreking:

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

1. Om problemen samenhangend met de operatie te detecteren;
2. Om outcome data te verzamelen; en
3. Om recidieven op te sporen²²⁷

De follow-up kan variëren van gerichte onderzoeken op basis van klinische verdenking van recidief tot intensieve screening om recidieven zo vroeg mogelijk te kunnen opsporen, waarbij men aanneemt dat dit de kans op overleving en kwaliteit van leven verbetert²²⁷. Patiënten behandeld voor een maagcarcinoom hebben een hoog risico op een recidief; de kans wordt geschat op 40-60%. Verder gevorderde ziekte, niet-gedifferentieerde tumoren en proximale tumoren zijn geassocieerd met een hogere kans op recidief. Tweederde van de recidieven treden op in de eerste drie jaren²²⁷. In een Koreaanse studie werden 500 patiënten na een D2-gastrectomie met adjuvant chemotherapie gevolgd gedurende 15 jaren¹⁵⁴. De prevalentie van optreden van een recidief binnen vijf jaren was 41%, in de periode van 5-10 jaar was dit 8,8% en in de periode 10-15 jaar 2,0%. In de eerste vijf jaren trad het recidief het meest frequent op als peritonitis carcinomatosa, in de periode daarna kwamen andere afstandmetastasen het meest voor. Er bestaan geen algemene richtlijnen aangaande de optimale strategie van follow-up van patiënten met een maagcarcinoom. In 2004 heeft Verschuur²²⁰ de gangbare follow-up zorg voor kanker van het maagdarmstelsel in Nederland in kaart gebracht. Van de patiënten met maagcarcinoom werd 96% vervolgd in hetzelfde ziekenhuis. Het was gangbaar om in het eerste jaar na de operatie 3 tot 4 consulten te hebben (80%) en daarna ten minste 2 per jaar (77%). Tijdens die consulten werd veelvuldig lichamelijk onderzoek gedaan en relatief weinig bloedtesten, echografieën en CT-scans. In 65% van de ziekenhuizen werd de arts geconfronteerd met psychosociale problemen. De ESMO (European Society for Medical Oncology) richtlijnen beschrijven dat er geen bewijs is dat regelmatige intensieve follow-up na een initiële therapie de uitkomsten verbetert en dat 'symptom-driven' bezoeken daarom in de meeste gevallen aan te bevelen zijn. Aanbevolen wordt om anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedtesten uit te voeren indien er symptomen optreden van recidief⁴⁶. De SIGN²⁶² richtlijn beveelt aan om bij patiënten na behandeling voor een maagcarcinoom algemene symptomen te monitoren en de voedingsstatus, maar vonden geen

bewijs om dit te onderbouwen. De richtlijn van het Belgische Federaal Kenniscentrum ¹⁷⁰ beveelt een meer intensieve follow-up aan gebaseerd op literatuur over met name het oesofaguscarcinoom. Tevens zouden patiënten die een subtotale resectie hebben ondergaan levenslang endoscopische controles moeten krijgen vanwege het risico op maagstompcarcinoom ²⁰⁰. Evidence hiervoor is echter niet gevonden.

Veelal is het doel van follow-up het opsporen van recidieven en hiervoor kunnen endoscopie, beeldvormende technieken en bloedtesten worden gebruikt. Het gebruik van tumormarkers wordt steeds vaker toegepast. Ondanks intensieve follow-up zijn de mogelijkheden om asymptomatische recidieven te vinden laag. Het aantal recidieven dat wordt gevonden varieert van 22 tot 45% ²²⁷. Op basis van een niet-systematische review concludeert Whiting dat er geen bewijs bestaat voor duur, frequentie en type van follow-up ²²⁷. Belangrijke pijlers van de conclusie zijn de beperkte mogelijkheden om recidieven vroeg op te sporen, de hoge kosten, de hoge kans op vals positieve of vals negatieve uitslagen met grote impact op het psychologisch welbevinden van de patiënten en het feit dat er geen bewijs is dat een intensieve follow-up de overlevingsduur verbetert.

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

De centrale uitkomstmaat in deze paragraaf is de overleving of de kwaliteit van leven van de patiënt.

Resultaten follow-up

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

Bennett analyseerde gegevens van patiënten die in de periode 1985 tot 2000 een curatieve maagresectie hadden ondergaan en vergeleek uitkomsten tussen patiënten met een symptomatisch versus een asymptomatisch recidief ¹⁶. Van alle patiënten (n=1172) had 48% een recidief. Na een mediane tijd van

11,8 maanden trad het recidief op; hierbij was er geen verschil tussen beide groepen patiënten.

Patiënten met een asymptomatisch recidief hadden een langere post-recidief overleving ($p<0,01$) en een langere ziekte-specifieke overleving (vanaf resectie) ($p<0,05$). De auteurs concluderen dat de aanwezigheid van symptomen bij een recidief indicatief is voor de agressiviteit van de tumor.

Tan vergeleek retrospectief de resultaten van intensieve en standaard follow-up, waarbij de intensieve follow-up gekenmerkt werd door het gebruik van CT scans vaker dan 1x per jaar ²⁰⁷.

Recidieven werden eerder gediagnosticeerd in de intensieve follow-up groep (11,5 versus 19,2 maanden, $p=0,02$), maar er was geen verschil in duur van totale overleving.

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

Het gebruik van beeldvormend onderzoek bij follow-up maagcarcinoom

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

benadrukt het belang van de deskundigheid van de radioloog en zijn bekendheid met de gebruikelijke patronen waarin recidief voorkomt als voorwaarde voor de effectiviteit van de CT-scan ²⁴¹. Eén studie was gedaan over de waarde van fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) bij de diagnose van recidief bij maagcarcinoom ⁵³. De nauwkeurigheid bleek niet hoog.

Tumor markers en follow-up

Tumor markers worden bij verschillende soorten kanker gebruikt voor het stellen van een vroege diagnose, om het stadium van de ziekte vast te stellen, om de effectiviteit van een behandeling te bepalen en om te screenen op recidieven na een ogenschijnlijk succesvolle behandeling. Tumor markers zouden mogelijk ook bij de follow-up van maagcarcinoom gebruikt kunnen worden. Zes Aziatische studies en een Europese studie rapporteren over het gebruik van tumor markers bij de follow-up van maagcarcinoom patiënten. De enige Europese studie, van matige methodologische kwaliteit, evalueerde de effectiviteit van serum tumor markers CEA, CA 19-9, and CA 72-4 om vroegtijdig een recidief van het maagcarcinoom te kunnen vaststellen ¹⁴⁰. Er werden 133 patiënten die een curatieve resectie van een primair maagcarcinoom hadden gehad onderzocht. Hiervan hadden 75 een recidief. De sensitiviteit van de markers om een recidief op te sporen was: 44% voor CEA, 56% voor CA 19-9, en 51% voor CA 72-4. De sensitiviteit nam toe tot 87% bij gecombineerd gebruik van de drie markers.

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

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

Conclusies:

Er zijn geen kwalitatief goede onderzoeken die de waarde van beeldvormend onderzoek of van tumor markers bij de follow-up van patiënten met een maagcarcinoom op overleving hebben aangetoond. [Niveau 2](#): B Kodera 2003¹¹⁸; Tan 2007²⁰⁷; Bohner 2000²¹

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

[Niveau 3](#): B Moon 2007¹⁵³

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

[Niveau 2](#): B Bohner 2000²¹; Kodera 2003¹¹⁸

Overwegingen:

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

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

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

Module 10 Recidief en metastasen

Inleiding (2009)

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

Update versie 2.1 2016

Bij de revisie van 2016 is het onderdeel over palliatieve systemische behandeling geheel (samenvatting literatuur, conclusies, overwegingen, aanbevelingen) vernieuwd. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen eerste- en tweedelijnsbehandeling.

Daarnaast is bij deze revisie een geheel nieuwe module over HIPEC toegevoegd.

Module 10.1 Eerstelijns systemische behandeling

Uitgangsvraag

Welke eerstelijnsbehandeling - systeemtherapie (chemo- en/of targeted therapie) of standaard chemotherapie - zorgt voor de beste uitkomst bij patiënten met een gemetastaseerd of voortgeschreden irresectabel of een recidief carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang, in termen van kwaliteit van leven, progressievrije en algehele overleving?

Aanbevelingen

Bij patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom in goede conditie die in aanmerking willen komen voor palliatieve systeemtherapie dient een behandeling met chemotherapie te worden gegeven.

Bij patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom bij wie behandeling met chemotherapie wordt overwogen, dient overexpressie van HER2 te worden bepaald.

Bij HER2 overexpressie en het ontbreken van contra-indicaties dient trastuzumab aan de behandeling met fluoropyrimidines en platinum te worden toegevoegd.

Samenvatting literatuur

1 Eerstelijns S-1 gebaseerde therapie versus S-1 monotherapie

Beschrijving van de studies

Een systematische review evalueerde op S-1 gebaseerde therapie vs. S-1 monotherapie bij patiënten met een voortgeschreden maagcarcinoom [Liu, 2014]. Er werd tot maart 2013 gezocht in databases; vier trials met 790 patiënten werden geïnccludeerd; alle trials waren uit Azië afkomstig; verdere patiëntkarakteristieken werden niet beschreven. S-1 gebaseerde therapie bestond uit S-1 in combinatie met cisplatine of irinotecan of paclitaxel.

Naast deze systematische review werden twee nieuwere gerandomiseerde trials geselecteerd. De eerste van deze twee trials, een fase II studie, vergeleek S-1 + oxaliplatin met alleen S-1 bij 94 Chinese patiënten met een voortgeschreden irresectabel of gemetastaseerd maagcarcinoom [Lu, 2014]. De mediane leeftijd van de patiënten was 65-63 jaar en 78-73% was man. De tweede van deze trials, een fase III trial, vergeleek S-1 + docetaxel vs. S-1 bij 639 Japanse of Koreaanse patiënten met een voortgeschreden irresectabel of recidief maagcarcinoom of carcinoom van de gastro-oesophageale overgang. De mediane leeftijd was 65 jaar; 72% vs. 71% was man; en het % patiënten met een primair carcinoom van de gastro-oesophageale overgang was niet gegeven.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode vanwege een hoog risico op bias voor de uitkomst progressievrije overleving (geen van de geïnccludeerde studies waren dubbelblind of het was onduidelijk of de studie dubbelblind was opgezet: hoog risico op detectie bias).

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

De progressievrije overleving was hoger na S-1 combinatietherapie, in vergelijking met S-1 monotherapie in een meta-analyse van twee studies (HR progressie of sterfte 0,58; 95%BI: 0,46 tot 0,72) [Liu, 2014]. Er werden geen westerse patiënten geïnccludeerd.

Na een onbekende mediane follow-up was de kans op progressie of sterfte lager in de S-1 + oxaliplatin groep, in vergelijking met de S-1 groep (HR 0,57, 95%BI: 0,36 tot 0,91; mediane progressievrije overleving 6,5 vs. 4,0 maanden) [Lu, 2014].

Na een mediane follow-up van 11,4 maanden was de kans op progressie of sterfte lager in de S-1 + docetaxel groep, in vergelijking met de S-1 groep (HR 0,77; 95%BI: 0,65 tot 0,90; mediane progressievrije overleving 5,3, 95%BI: 4,5 tot 5,9 vs. 4,2, 95%BI: 0,65 tot 0,90)[Koizumi, 2014]

Tabel 1 Progressievrije overleving in studies die eerstelijns chemotherapie met een S-1 combinatietherapie vergeleken met chemotherapie met alleen S-1

Studie	Vergelijking	Aantal studies in meta-analyse (aantal patiënten)	HR progressie of sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Liu 2014 [Liu, 2014]	S-1 combinatietherapie vs. S-1 monotherapie	2 (ng)	0,58 (0,46-0,72)	geen

Afkortingen: BI betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Koizumi 2014 [Koizumi, 2014]	S-1 + docetaxel vs. S-1	316 vs. 323	5,3 (4,5-5,9) vs. 4,2 (0,65-0,90)	0,77 (0,65-0,90)	geen
Lu 2014 [Lu, 2014]	S-1 + oxaliplatin vs. S-1	47 vs. 47	6,5 (ng) vs. 4,0 (ng)	0,57 (0,36-0,91)	geen

Afkortingen: BI betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

Niet beschreven.

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

De overleving was hoger na S-1 combinatietherapie, in vergelijking met S-1 monotherapie in een meta-analyse van drie studies (HR sterfte 0,77; 95%BI: 0,66 tot 0,91) [Liu, 2014]. Er werden geen

westerse patiënten geïnccludeerd.

Na een onbekende mediane follow-up was de kans op sterfte lager in de S-1 + oxaliplatin groep, in vergelijking met de S-1 groep (HR 0,60, 95%BI: 0,39 tot 0,94; mediane overleving 14,0 vs. 11,0 maanden) [Lu, 2014].

Na een mediane follow-up van 11,4 maanden was het sterfterisico lager in de S-1 + docetaxel groep, in vergelijking met de S-1 groep (HR sterfte 0,84; 95%BI: 0,71 tot 0,99; mediane overleving 12,5; 95%BI: 11,4 tot 14,8 vs. 10,8; 95%BI: 9,5 tot 11,8 maanden) [Koizumi, 2014]. In deze studie zaten geen westerse patiënten.

Tabel 2 Overleving in studies die eerstelijns chemotherapie met een S-1 combinatietherapie vergeleken met chemotherapie met alleen S-1

Studie	Vergelijking	Aantal studies in meta-analyse (aantal patiënten)	HR sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Liu 2014 [Liu, 2014]	S-1 combinatietherapie vs. S-1 monotherapie	3 (ng)	0,77 (0,66- 0,91)	geen

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Koizumi 2014 [Koizumi, 2014]	S-1 + docetaxel vs. S-1	316 vs. 323	12,5 (11,4-14,8) vs. 10,8 (9,5-11,8)	0,84 (0,71-0,99)	geen
Lu 2014 [Lu, 2014]	S-1 + oxaliplatin vs. S-1	47 vs. 47	14,0 (ng) vs. 11,0 (ng)	0,60 (0,39-0,94)	geen

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

2 Eerstelijns targeted therapie vs. standaard chemotherapie: bevacizumab

Beschrijving van de studies

Eén internationale studie (de AVAGAST-studie, een fase III trial) includeerde 774 patiënten met een voortgeschreden, irresectabel of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang en een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status van 0 tot 2 [Ohtsu A, 2011]. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 59-59 jaar; ongeveer twee derde was man; 32% van de patiënten kwam uit Europa en 49% van de patiënten uit Azië; 13-14% van de primaire tumoren zat in de gastro-oesophageale overgang. Patiënten werden gerandomiseerd tussen bevacizumab + fluoropyrimidine + cisplatine (n=387) en placebo + fluoropyrimidine + cisplatine (n=387).

Een Chinese fase III studie (AVATAR) evalueerde bevacizumab + capecitabine + cisplatine vs. placebo + capecitabine + cisplatine bij 202 patiënten met een irresectabel voortgeschreden of gemetastaseerd carcinoom van de maag of van de gastro-oesophageale overgang [Shen, 2015]. Patiënten waren gemiddeld 56 vs. 54 jaar oud; 73% vs. 68% was man; 0% was van westerse afkomst; en 20% vs. 15% van de primaire tumoren was een tumor van de gastro-oesophageale overgang.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode omdat er sprake was van imprecisie (het hoogste c.q. het laagste 95%BI zouden in een andere aanbeveling resulteren); en omdat de resultaten van de twee verschillende trials in verschillende richtingen wezen voor wat betreft de uitkomstmaat overleving.

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 9,4-11,4 maanden was het risico op sterfte of progressie kleiner in de bevacizumab groep (HR 0,80 (95%BI: 0,68 tot 0,93)) [Ohtsu A, 2011]. De mediane progressievrije overleving was 6,7 maanden (95%BI: 5,9 tot 7,1) vs. 5,3 maanden (95%BI: 4,4 tot 5,6). In Europese patiënten was het risico op progressievrije overleving vergelijkbaar (HR 0,71; 95%BI: 0,54 tot 0,93). Na een mediane follow-up van 10-11 maanden was het risico op progressie of sterfte lager in de bevacizumab groep, in vergelijking met placebo (HR 0,89; 95%BI: 0,66 tot 1,21; mediane progressievrije overleving 6,3; 95%BI: 5,7 tot 7,4 vs. 6,0; 95%BI: 4,9 tot 7,4 maanden) [Shen, 2015]. In deze studie waren geen westerse patiënten geïnccludeerd.

Tabel 3 Progressievrije overleving in studies die eerstelijns bevacizumab + standaard chemotherapie vergelijken met placebo + standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Ohtsu 2011 [Ohtsu A, 2011]	Bevacizumab + fluoropyrimidine + cisplatine vs. placebo + fluoropyrimidine + cisplatin	387 vs. 387	6,7 vs. 5,3	0,80 (0,68-0,93)	0,71 (0,54-0,93)
Shen 2015 [Shen, 2015]	Bevacizumab + capecitabine + cisplatine vs. placebo + capecitabine + cisplatin	100 vs. 102	6,3 (5,7-7,4) vs. 6,0 (4,9-7,4)	0,89 (0,66-1,21)	geen

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

Op de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) C30 en Stomach 22 kwaliteit van leven vragenlijsten werd geen verschil gezien tussen behandelgroepen (data niet gerapporteerd) [Ohtsu A, 2011].

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 9,4-11,4 maanden was het sterfterisico kleiner in de bevacizumab groep (HR 0,87 (95%BI: 0,73 tot 1,03)) [Ohtsu A, 2011]. De mediane overleving was 12,1 (95%BI: 11,1 tot 13,8) vs. 10,1 (95%BI: 9,0 tot 11,3) maanden. Het sterfterisico onder patiënten uit Europa was gelijkaardig kleiner na behandeling met bevacizumab (HR 0,85; 95%BI 0,63 to 1,14). Daarentegen was het sterfterisico hoger in de bevacizumab groep in de andere trial (HR sterfte 1,11; 95%BI: 0,79 tot 1,56; mediane overleving 10,5; 95%BI: 8,9 tot 14,1 vs. 11,4; 95%BI: 8,6 tot 16,0 maanden) [Shen, 2015]. In deze trial waren geen westerse patiënten geïnccludeerd.

Tabel 4 Overleving in studies die eerstelijns bevacizumab + standaard chemotherapie vergelijken met placebo + standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Ohtsu 2011 [Ohtsu A, 2011]	Bevacizumab + fluoropyrimidine + cisplatine vs. placebo + fluoropyrimidine + cisplatin	387 vs. 387	12,1(11,1-13,8) vs. 10,1 (9,0-11,3)	0,87 (0,73-1,03)	0,85 (0,63-1,14)
Shen 2015 [Shen, 2015]	Bevacizumab + capecitabine + cisplatine vs. placebo + capecitabine	100 vs. 102	10,5 (8,9-14,1) vs. 11,4 (8,6-16,0)	1,11 (0,79-1,56)	geen

	+ cisplatin				
--	-------------	--	--	--	--

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

3 Eerstelijns targeted therapie vs. standaard chemotherapie: cetuximab en panitumumab

Beschrijving van de studies

Eén fase III studie randomiseerde patiënten met een voortgeschreden irresectabel maagcarcinoom (3%) of een gemetastaseerd maagcarcinoom/carcinoom van de gastro-oesophageale overgang (97%) tussen cetuximab + capecitabine + cisplatine (n=455) en capecitabine + cisplatine (n=449) [Lordick, 2013]. Patiënten waren gemiddeld ongeveer 60 jaar; driekwart was man; 53%-55% was blank; en 16% had een primaire tumor van de gastro-oesophageale overgang.

Een tweede studie waarvan niet werd gerapporteerd of het een fase II of III studie betrof, randomiseerde 56 Chinese patiënten met een irresectabel of recidief maagcarcinoom tussen cetuximab + S-1 + oxaliplatin en S-1 + oxaliplatin [Zhang Z.-D, 2014]. Patiënten waren gemiddeld 66 jaar oud en 21% had een resectie van de primaire tumor ondergaan.

Eén fase III studie uit het Verenigd Koninkrijk evalueerde de toevoeging van panitumumab aan epirubicine, oxaliplatin en capecitabine [Waddell, 2013]. Patiënten (n=336) hadden irresectabel voortgeschreden (10%) of gemetastaseerd (90%) carcinoom van de oesophagus, gastro-oesophageale overgang of maag. Patiënten waren 62-63 jaar oud; 82-83% was man; en na een geplande interim analyse werd de trial stopgezet omdat de toevoeging van panitumumab de overleving niet verbeterde.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode vanwege een hoog risico op bias (het was onduidelijk of er sprake was van selectiebias in één studie); en vanwege imprecisie (het hoogste c.q. het laagste 95%BI zouden in een andere aanbeveling resulteren).

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van bijna twee jaar was de mediane progressievrije overleving in de cetuximab + capecitabine + cisplatine groep 4,4 maanden (95%BI: 4,2 tot 5,5), vs. 5,6 maanden (95%BI: 5,1 tot 5,7) in de capecitabine + cisplatine groep (HR progressievrije overleving 1,09; 95%BI: 0,92 tot 1,29) [Lordick, 2013]. In de subgroep blanke patiënten werd een gelijkaardig resultaat gevonden.

Na een onbekende lengte van follow-up was de mediane progressievrije overleving langer in de cetuximab + S-1 + oxaliplatin groep, in vergelijking met de S-1 + oxaliplatin groep (12,8 vs. 10,1 maanden; p=0,007) [Zhang Z.-D, 2014]. HR niet gegeven. Deze studie betrof alleen Chinese patiënten.

Tabel 5 Progressievrije overleving in studies die eerstelijns cetuximab + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	HR blanke patiënten (95%BI)
Lordick 2013 [Lordick, 2013]	cetuximab + capecitabine + cisplatine vs. capecitabine + cisplatin	455 vs. 449	4,4 (4,2-5,5) vs. 5,6 (5,1-5,7)	1,09 (0,92-1,29)	1,15 (0,92-1,45)
Zhang 2014 [Zhang Z.-D,	cetuximab + S-1 + oxaliplatin vs. S-1 +	30 vs. 26	12,8 (ng) vs. 10,1 (ng)	Ng	geen

2014]	oxaliplatin				
-------	-------------	--	--	--	--

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

Over kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Er was geen verschil in overleving tussen beide behandelgroepen (HR: 1,0; 95%BI: 0,87 tot 1,17; mediane overleving 9,4; 95%BI: 8,3 tot 10,6 vs. 10,7; 95%BI: 9,4 tot 11,3 maanden) [Lordick, 2013]. In de subgroep blanke patiënten werd een gelijkaardig resultaat gevonden.

Na een onbekende lengte van follow-up was de mediane overleving langer in de cetuximab + S-1 + oxaliplatin groep, in vergelijking met de S-1 + oxaliplatin groep (14,0 vs. 12,2 maanden; p=0,043) [Zhang Z.-D, 2014]. HR niet gegeven. Deze studie betrof alleen Chinese patiënten.

In de groep patiënten met een maagcarcinoom leidde de toevoeging van panitumumab na een mediane follow-up van 4,6-5,3 maanden tot een slechtere overleving (HR sterfte 1,64; 95%BI: 1,04 tot 2,58), alsook in de groep patiënten met een carcinoom van de gastro-oesophageale overgang (HR sterfte 1,27; 95%BI: 0,78 tot 2,07) [Waddell, 2013]. Alle patiënten in deze studie waren van westerse afkomst.

Tabel 6 Overleving in studies die eerstelijns cetuximab of panitumumab + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Lordick 2013 [Lordick, 2013]	cetuximab + capecitabine + cisplatine vs. capecitabine + cisplatin	455 vs. 449	9,4 (8,3-10,6) vs. 10,7 (9,4-11,3)	1,0 (0,87-1,17)	1,15 (0,92-1,45)
Wadell 2013 [Waddell, 2013]	panitumumab + epirubicin + oxaliplatin + capecitabine vs. epirubicin + oxaliplatin + capecitabine	172 vs. 164	ng	subgroep maagcarcinoom: 1,64 (1,04-2,58) subgroep gastro-oesophageale overgang: 1,27 (0,78-2,07)	alle
Zhang 2014 [Zhang Z.-D, 2014]	cetuximab + S-1 + oxaliplatin vs. S-1 + oxaliplatin	30 vs. 26	14,0 (ng) vs. 12,2 (ng)	Ng	geen

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

4 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: orantinib

Beschrijving van de studies

Eén Japanse fase II studie randomiseerde 93 patiënten tussen orantinib + S1 + cisplatine of S1 + cisplatine [Koizumi, 2013]. Patiënten hadden een inoperabel voortgeschreden of recidief maagcarcinoom; 42% was ouder dan 65 jaar; en 70% was man.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode vanwege een hoog risico op bias (het was onduidelijk hoe de toewijzing van behandelarm verborgen werd gehouden); vanwege imprecisie (het hoogste c.q. het laagste 95%BI zouden in een andere aanbeveling resulteren); en omdat er slechts één trial werd geselecteerd.

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

De mediane progressievrije overleving was korter in de orantinib groep (208 dagen; 95%BI: 141 tot 274) vs. 213 dagen; 95%BI: 178 tot 309; HR progressie of sterfte 1,23; 95%BI: 0,74 tot 2,05) [Koizumi, 2013]. Er waren geen westerse patiënten geïncludeerd in deze studie.

Tabel 7 Progressievrije overleving in studies die eerstelijns orantinib + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane progressievrije overleving in dagen (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Koizumi 2013 [Koizumi, 2013]	orantinib + S1 + cisplatine vs. S1 + cisplatine (N=47)	46 vs. 47	208 (141-274) vs. 213 (178-309)	1,23 (0,74-2,05)	geen

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

Niet gerapporteerd.

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

De mediane overleving was langer in de orantinib groep (497 dagen; 95%BI: 371 tot 635 vs. 464; 95%BI: 359 tot 554; HR voor sterfte 0,74; 95%BI: 0,46 tot 1,19) [Koizumi, 2013]. Er waren geen westerse patiënten geïncludeerd in deze studie.

Tabel 8 Overleving in studies die eerstelijns orantinib + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane overleving in dagen (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Koizumi 2013 [Koizumi, 2013]	orantinib + S1 + cisplatine vs. S1 + cisplatine (N=47)	46 vs. 47	497 (371-635) vs. 464 (359-554)	0,74 (0,46-1,19)	geen

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

5 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: rilotumumab

Beschrijving van de studies

Eén fase II studie randomiseerde 121 patiënten met een irresectabel voortgeschreden of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang tussen rilotumumab 7,5 of 15 mg/kg + cisplatine + capecitabine + epirubicin (n=82) vs. placebo + cisplatine + capecitabine + epirubicin (n=39) [Iveson T, 2014]. Patiënten met een carcinoom van de distale oesophagus (tot 5 cm van de gastro-oesophageale overgang) werden toegelaten (11% van de patiënten). De mediane leeftijd lag rond de 60 jaar; 69-79% was man; en 69-83% was blank.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode omdat er of een hoog risico was op bias (voor de progressievrije overleving werd alleen het 80%BI gerapporteerd); en/of vanwege imprecisie (het hoogste c.q. het laagste 95%BI zouden in een andere aanbeveling resulteren); en omdat er slechts één trial werd geselecteerd.

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 21, 7 maanden was de progressievrije overleving in de rilotumumab groep iets langer dan in de placebogroep (mediaan 5,7 maanden; 95%BI: 4,5 tot 7,0 vs. 4,2 ; 95%BI: 2,9 tot 4,9; HR progressie of sterfte: 0,60; 80%BI 0,45 tot 0,79) [Iveson T, 2014].

Tabel 9 Progressievrije overleving in studies die eerstelijns rilotumumab + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (80%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Iveson 2014 [Iveson T, 2014]	rilotumumab 7,5 or 15 mg/kg + cisplatine + capecitabine epirubicin vs. placebo + cisplatine + capecitabine epirubicin	82 vs. 39	5,7 (4,5-7,0) vs. 4,2 (2,9-4,9)	0,60 (0,45-0,79)*	alle

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

* 95%BI niet gerapporteerd

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

Over kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd [Iveson T, 2014].

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

De mediane overleving was iets langer na rilotumumab, in vergelijking met placebo, na een mediane follow-up van 21, 7 maanden (mediaan 10,6; 95%BI: 9,2 tot 12,5 vs. 8,9; 95%BI: 5,5 tot 11,2; HR sterfte 0,70; 95%BI: 0,45 tot 1,09) [Iveson T, 2014].

Tabel 10 Overleving in studies die eerstelijns rilotumumab + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Iveson 2014 [Iveson T, 2014]	rilotumumab 7,5 or 15 mg/kg + cisplatine + capecitabine epirubicin vs. placebo + cisplatine + capecitabine epirubicin	82 vs. 39	10,6 (9,2-12,5) vs. 8,9 (5,5-11,2)	0,70 (0,45-1,09)	alle

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

6 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: trastuzumab

Beschrijving van de studies

Eén fase III studie includeerde 594 patiënten met een voortgeschreden irresectabel, recidief of gemetastaseerd carcinoom van de maag (80-83% van de patiënten) of gastro-oesophageale overgang [Bang Y.-J, 2010, Satoh T, 2014]. Bij alle tumoren was er sprake van HER2 overexpressie. 298 Patiënten kregen trastuzumab toegevoegd aan chemotherapie (capecitabine + cisplatine of fluorouracil + cisplatin), en 296 patiënten kregen alleen chemotherapie. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 59 jaar; 75-77% was man; en 36-39% was blank.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode omdat er sprake was van slechts één trial met een positief resultaat.

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 17-19 maanden was de mediane progressievrije overleving langer in de groep patiënten die trastuzumab + chemotherapie kreeg (6,7 maanden; 95%BI: 6 tot 8 vs. 5,5; 95%BI: 5 tot 6; HR progressie of sterfte: 0,71; 95%BI: 0,59 tot 0,85) [Bang Y.-J, 2010]. De progressievrije overleving werd niet apart voor de subgroep westerse patiënten gerapporteerd.

Tabel 11 Progressievrije overleving in studies die eerstelijns trastuzumab + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Bang 2010 [Bang Y.-J, 2010]	trastuzumab + capecitabine + cisplatine or fluorouracil + cisplatine vs. capecitabine + cisplatine or fluorouracil + cisplatin	298 vs. 296	6,7 (6-8) vs. 5,5 (5-6)	0,71 (0,59-0,85)	ng

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

In de trastuzumab + chemotherapie groep duurde het langer voordat er een 10% verslechtering van de kwaliteit van leven optrad (6,4 vs. 10,2 maanden; log-rank test $p < 0,001$) [Bang Y.-J, 2010].

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 17-19 maanden was de mediane overleving langer in de groep patiënten die trastuzumab + chemotherapie kreeg (13,8 maanden; 95%BI: 12 tot 16 vs. 11,1; 95%BI: 10 tot 13; HR sterfte: 0,74; 95%BI: 0,60 tot 0,91) [Bang Y.-J, 2010]. Het sterfterisico in Europa was vergelijkbaar (HR 0,63; 95%BI: 0,44 tot 0,89) alsook de sterfterisico's in de subgroepen maagcarcinoom (HR 0,76 ;95%BI: 0,60 tot 0,96) en carcinoom van de gastro-oesophageale overgang (HR 0,67; 95%BI: 0,42 tot 1,08).

Tabel 12 Overleving in studies die eerstelijns trastuzumab + standaard chemotherapie vergelijken met standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Bang 2010 [Bang Y.-J,	trastuzumab + capecitabine + cisplatine	298 vs.	13,8 (12-16) vs.	0,74 (0,60-	0,63 (0,44-

2010]	or fluorouracil + cisplatine vs. capecitabine + cisplatine or fluorouracil + cisplatin	296	11,1 (10-13)	0,91)	0,89)
-------	---	-----	--------------	-------	-------

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

7 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: trebanabib

Beschrijving van de studies

Eén fase II studie randomiseerde 171 patiënten met een ECOG status ≤ 1 en een gemetastaseerd maagcarcinoom of carcinoom van de gastro-oesophageale overgang (82%), of een gemetastaseerd carcinoom van de distale oesophagus (18%) tussen trebanabib + cisplatine + capecitabine (n=115) vs. placebo + cisplatine + capecitabine (n=56) [Eatock, 2013]. Patiënten in de trebanabib groep hadden vaker drie of meer metastasen, en een langere duur tussen de diagnose van metastasen en start van de therapie. Patiënten waren 57-62 jaar oud; 73-80% was man; en 95-100% was blank.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode vanwege imprecisie (het hoogste c.q. het laagste 95%BI zouden in een andere aanbeveling resulteren).

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 32 maanden verschilden de progressievrije overleving niet tussen de beide behandelgroepen (HR progressie of sterfte: 0,98; 95%BI: 0,67 tot 1,43; mediane progressievrije overleving 4,2-4,9 vs. 5,2 maanden) [Eatock, 2013]. Bijna alle patiënten waren blank.

Tabel 13 Progressievrije overleving in studies die eerstelijns trebanabib + standaard chemotherapie vergelijken met placebo + standaard chemotherapie

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Eatock 2013 [Eatock, 2013]	trebanabib 3 or 10 mg/kg + cisplatine + capecitabine vs. placebo + cisplatine + capecitabine	115 vs. 56	4,2-4,9 vs. 5,2	0,98 (0,67-1,43)	95-100%

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

Over kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd [Eatock, 2013].

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Overleving was geen uitkomstmaat en werd niet als HR gerapporteerd [Eatock, 2013].

Conclusies

1 Eerstelijns S-1 gebaseerde therapie versus S-1 monotherapie

Er is bewijs van matige kwaliteit dat S-1 combinatietherapie een betere progressievrije overleving geeft, en bewijs van hoge kwaliteit dat S-1 combinatie therapie een betere overleving geeft dan S-1 alleen, bij patiënten met een voortgeschreden irresectabel maagcarcinoom [Koizumi, 2014, Liu, 2014, Lu, 2014].

Algehele kwaliteit van bewijs = matig

2 Eerstelijns targeted therapie vs. standaard chemotherapie: bevacizumab

Er is bewijs van matige kwaliteit dat bevacizumab + fluoropyrimidine + cisplatine leidt tot een langere progressievrije overleving bij patiënten met een irresectabel voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom, in vergelijking met fluoropyrimidine + cisplatine, terwijl er geen verschil is in kwaliteit van leven, en tegengesteld bewijs van lage kwaliteit voor wat betreft de overleving [Ohtsu A, 2011, Shen, 2015].

Algehele kwaliteit van bewijs bevacizumab = laag

3 Eerstelijns targeted therapie vs. standaard chemotherapie: cetuximab en panitumumab

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de toevoeging van cetuximab aan standaard chemotherapie de progressievrije overleving verbetert, en bewijs van matige kwaliteit dat de overleving niet verbetert, bij patiënten met een voortgeschreden irresectabel of een gemetastaseerd carcinoom van de maag of van de gastro-oesophageale overgang [Lordick, 2013, Waddell, 2013, Zhang Z.-D, 2014].

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

4 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: orantinib

Er is bewijs van lage kwaliteit dat orantinib de progressievrije overleving verslechtert, en bewijs van zeer lage kwaliteit dat orantinib de overleving verbetert, bij patiënten met een voortgeschreden inoperabel of recidief maagcarcinoom [Koizumi, 2013].

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

5 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: rilotumumab

Er is bewijs van lage kwaliteit dat rilotumumab + cisplatine + capecitabine + epirubicin de progressievrije en algehele overleving verbetert, bij patiënten met een irresectabel voortgeschreden of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang [Iveson T, 2014].

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

6 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: trastuzumab

Bij patiënten met een voortgeschreden irresectabel, recidief of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang en HER2 overexpressie is er bewijs van matige kwaliteit dat de toevoeging van trastuzumab aan standaard chemotherapie de progressievrije en algehele overleving en de kwaliteit van leven verbetert, ten opzichte van alleen standaard chemotherapie [Bang Y.-J, 2010].

Algehele kwaliteit van bewijs = matig

7 Eerstelijns targeted therapie versus standaard chemotherapie: trebanabib

Er is bewijs van matige kwaliteit dat de toevoeging van trebanabib aan cisplatine + capecitabine geen verandering van de progressievrije overleving geeft, bij patiënten met een gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang [Eatock, 2013].

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

Overwegingen

Uit het literatuuroverzicht blijkt dat de kwaliteit van de bewijsvoering voor de behandeling van lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom over het algemeen laag tot zeer laag is. Bij de bespreking van de studies en het maken van de aanbevelingen wordt enkel gebruik gemaakt van de studies van ten minste matige kwaliteit.

Het standaardbeleid bij lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom bij patiënten in een goede conditie die in aanmerking willen komen voor een behandeling met systeemtherapie, bestaat uit chemotherapie, eventueel gecombineerd met doelgerichte therapie. Op grond van het Cochrane review van Wagner weten we dat chemotherapie de overleving verbetert ten opzichte van best supportive care (HR 0.37) [Wagner, 2010]. Bij patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom gaat response op therapie meestal gepaard met een verbetering in kwaliteit van leven [Al-Batran, 2010]. De fluoropyrimidine 5-fluorouracil (5-FU) is het meest gebruikte en meest onderzochte cytostaticum bij deze ziekte en vormt de basis van de meeste combinatie chemotherapie regimes. Naast intraveneus 5-FU zijn de fluoropyrimidines capecitabine en S1 beschikbaar, die qua effectiviteit vergelijkbaar zijn, met een net iets ander bijwerkingenprofiel [Cunningham, 2008, Xu, 2013].

Combinatie chemotherapie verbetert de overleving ten opzichte van fluoropyrimidine monotherapie, maar gaat gepaard met toegenomen toxiciteit [Wagner, 2010]. In termen van overleving is een combinatie van drie middelen ('triplet') superieur ten opzichte van een combinatie met twee middelen ('doublet'), maar met een triplet neemt de toxiciteit verder toe. De relatieve winst moet dan ook afgewogen worden tegen de grotere kans op toxiciteit. Voor lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom is onbekend of met sequentiële therapie eenzelfde resultaat bereikt kan worden als met combinatietherapie, zoals beschreven voor colorectaal carcinoom [Koopman, 2007].

Gebruikelijk is om bij combinatietherapie in ieder geval een fluoropyrimidine en een platinum te gebruiken, waarbij de voorkeur uitgaat naar oxaliplatin boven cisplatin gezien het gunstiger bijwerkingen profiel en de mogelijkheid tot poliklinische behandeling [Cunningham, 2008]. Er is daarnaast bewijs van matige kwaliteit dat een fluoropyrimidine gecombineerd met paclitaxel tot betere uitkomsten leidt dan een fluoropyrimidine gecombineerd met cisplatin [Mochiki, 2012]. Er zijn op dit moment nog geen direct vergelijkende studies van matige of hoge kwaliteit beschikbaar op grond waarvan een voorkeur kan worden uitgesproken voor de toevoeging van een specifiek derde middel aan triplet therapie. Aangetekend moet worden dat juist voor de vaak gebruikte triplet waarin epirubicine aan een fluoropyrimidine en platinum wordt toegevoegd de analyse in het review van Wagner aan kritiek onderhevig is, doordat in die analyse niet alleen triplets met doublets, maar ook een triplet met een triplet is vergeleken [Wagner, 2010].

Bij patiënten bij wie de tumor HER2 tot overexpressie brengt, is er bewijs van matige kwaliteit dat de toevoeging van trastuzumab aan fluoropyrimidine met platinum de progressievrije en algehele overleving en de kwaliteit van leven verbetert, ten opzichte van alleen chemotherapie [Bang, 2010]. Aangetekend moet worden dat in de oorspronkelijke studie cisplatinum als platinum is gebruikt. Gezien de equivalentie van cisplatinum aan oxaliplatin voor patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom en de effectiviteit van trastuzumab met een verscheidenheid aan chemotherapie-backbones inclusief oxaliplatin [Ryu, 2015], ziet de werkgroep geen bezwaar tegen het gebruik van de combinatie trastuzumab met een fluoropyrimidine en oxaliplatin.

Module 10.2 Tweedelijns systemische behandeling

Uitgangsvraag

Welke tweedelijnsbehandeling - best supportive care of systeem therapie (chemo- en/of targeted therapie) - zorgt voor de beste uitkomst bij patiënten met een gemetastaseerd of voortgeschreden irresectabel of een recidief carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang, in termen van kwaliteit van leven en progressievrije en algehele overleving?

Aanbevelingen

Bij patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom in goede conditie die progressief zijn op eerstelijns behandeling met (ten minste) een fluoropyrimidine en die in aanmerking willen komen voor tweedelijnsbehandeling dient paclitaxel met ramucirumab te worden gegeven.

Samenvatting literatuur

1 Tweedelijns chemotherapie versus best supportive care

Beschrijving van de studies

Een Koreaanse fase III trial evalueerde het effect van docetaxel of irinotecan vs. best supportive care bij patiënten (n=202) met een gemetastaseerd maagcarcinoom, die al één of twee eerdere chemotherapie kuren hadden ondergaan met zowel een fluoropyrimidine als een platinum verbinding [Kang J.H, 2012]. De behandelend arts maakte de keuze tussen docetaxel of irinotecan. De mediane leeftijd van patiënten was 56 jaar; 68% was man; 27% had eerder twee verschillende chemokuren ondergaan; en 21% had eerder chirurgie ondergaan. Meer patiënten in de chemotherapie arm kregen naast de chemotherapie nog andere therapie, in vergelijking met de best supportive care arm (44% vs. 22%, p=0,011). 77% van de patiënten in de chemotherapie arm die nog andere therapie kregen, kregen experimentele middelen zoals everolimus of sunitinib, meestal in onderzoeksverband.

Een andere, Duitse, fase III trial evalueerde het effect van irinotecan vs. best supportive care bij patiënten (n=40) met een voortgeschreden, irresectabel of gemetastaseerd maagcarcinoom of carcinoom van de gastro-oesophageale overgang, die ziekteprogressie hadden na een eerdere chemotherapie kuur zonder irinotecan [Thuss-Patience, 2011]. De studie werd voortijdig gestopt omdat te weinig patiënten werden gerekruteerd. De mediane leeftijd was 55-58 jaar; 86% vs. 58% van de patiënten was een man; 42-43% van de tumoren waren tumoren van de gastro-oesophageale overgang; en 29-32% van de patiënten onderging eerder een curatieve gastrectomie.

Een Engelse fase III trial evalueerde het effect van docetaxel + best supportive care vs. best supportive care alleen, bij patiënten met een voortgeschreden of gemetastaseerd carcinoom van de maag of van de gastro-oesophageale overgang (n=137) en tumor progressie binnen zes maanden na behandeling met een fluoropyrimidine + platinum verbinding [Ford, 2014]. De mediane leeftijd was 65-66 jaar; 69% vs. 67% van de patiënten was een man; 87-88% had gemetastaseerd carcinoom; en 23% van de patiënten had een carcinoom van de gastro-oesophageale overgang.

Daarnaast werd een systematische review geselecteerd die de resultaten van deze drie trials in een meta-analyse samenvoegde [Kim, 2013].

Kwaliteit van het bewijs

Er werd niet afgewaardeerd volgens de GRADE-methode.

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat
Niet beschreven.

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat
Niet beschreven.

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 20 maanden in de Koreaanse studie was de mediane overleving in de chemotherapie groep 5,3 maanden (95%BI: 4,1 tot 6,5) vs. 3,8 maanden (95%BI: 3,1 tot 4,5) in de best supportive care groep (HR sterfte 0,66; 95%BI: 0,49 tot 0,90) [Kang J.H, 2012]. In deze studie werden geen westerse patiënten behandeld.

Na een follow-up waarin alle patiënten waren gestorven in de Duitse studie was de mediane overleving in de irinotecan groep 4,0 maanden (95%BI: 3,6 tot 7,5) vs. 2,4 maanden (95%BI: 1,7 tot 4,9) in de best supportive care groep (HR sterfte 0,48; 95%BI: 0,25 tot 0,92) [Thuss-Patience, 2011]. In deze studie werden alleen westerse patiënten behandeld. Lokalisatie van de tumor (maag vs. gastro-oesophageale overgang) was geen factor die de overleving beïnvloedde in een univariate analyse.

Na een mediane follow-up van 12 maanden in de Engelse studie was het sterfterisico kleiner in de docetaxel groep, zowel in de patiënten met een primair maagcarcinoom (HR sterfte 0,73; 95%BI: 0,45 tot 1,17) als in de patiënten met een primair carcinoom van de gastro-oesophageale overgang (HR 0,56; 95%BI: 0,32 tot 0,98) [Ford, 2014]. Als alle patiënten in deze studie werden meegenomen (inclusief 33 patiënten met een primair oesophagus carcinoom) was het sterfterisico in de docetaxel groep ook kleiner (HR 0,67; 95%BI: 0,49 tot 0,92; mediane overleving 5,2; 95%BI: 4,1 tot 5,9 vs. 3,6; 95%BI: 3,3 tot 4,4 maanden). In deze studie werden alleen westerse patiënten behandeld.

In een meta-analyse van deze drie trials was het sterfterisico kleiner na chemotherapie (HR sterfte 0,64; 95%BI: 0,52 tot 0,79) [Kim, 2013]. Dit gold zowel voor irinotecan (HR sterfte 0,55; 95%BI: 0,40 tot 0,77) als voor docetaxel (HR sterfte 0,71; 95%BI: 0,56 tot 0,90); alsook voor alleen Europese patiënten (HR sterfte 0,63; 95%BI: 0,47 tot 0,84).

Tabel 1 Overleving in studies die tweedelijs chemotherapie vergeleken met best supportive care

Studie	Vergelijking	Aantal patiënten	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	HR Westerse patiënten (95%BI)
Ford 2014 [Ford, 2014]	docetaxel + best supportive care vs. best supportive care	84 vs. 84 *	5,2 (4,1-5,9) vs. 3,6 (3,3-4,4) *	0,67 (0,49-0,92) *	alle
Kang 2012 [Kang J.H, 2012]	docetaxel / irinotecan vs. best supportive care	133 vs. 69	5,3 (4,1-6,5) vs. 3,8 (3,1-4,5)	0,66 (0,49-0,90)	geen
Thuss-Patience 2011 [Thuss-Patience, 2011]	irinotecan vs. best supportive care	21 vs. 19	4,0 (3,6-7,5) vs. 2,4 (1,7-4,9)	0,48 (0,25-0,92)	alle
Kim 2013 [Kim, 2013]	Meta-analyse genoemde 3 trials	238 vs. 172	ng	0,64 (0,52-0,79)	ng

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

* Inclusief 33 (18%) patiënten met een primair oesophagus carcinoom

2 Tweedelijns chemotherapie versus tweedelijns chemotherapie type b

Beschrijving van de studies

Een Japanse fase III studie evalueerde het effect van irinotecan + cisplatine vs. irinotecan, bij 130 patiënten met een recidief of gemetastaseerd maagcarcinoom, niet reagerend op eerstelijns therapie met S-1 [Higuchi, 2014]. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 66 vs. 67 jaar; 77% vs. 87% was man; geen van de patiënten was van westerse afkomst en 0% had een primaire tumor van de gastro-oesophageale overgang.

Een andere Japanse fase III studie evalueerde het effect van paclitaxel vs. irinotecan bij 223 patiënten met een recidief of gemetastaseerd maagcarcinoom, die niet gereageerd hadden op chemotherapie met fluoropyrimidine + platinum, maar nog geen paclitaxel of irinotecan hadden gekregen [Hironaka, 2013]. De mediane leeftijd van de patiënten was 65 jaar; 78% was man; geen van de patiënten was van westerse afkomst; 0% van de primaire tumoren was een tumor van de gastro-oesophageale overgang.

Een fase II studie onder 135 Europese en Aziatische patiënten met een voortgeschreden of gemetastaseerd carcinoom van de maag of van de gastro-oesophageale overgang, en progressie na een eerdere chemotherapie, evalueerde het effect van irinotecan vs. docetaxel [Roy 2013]. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 56 vs. 62 vs. 58 jaar; 78% was man; 54% kwam uit Europa; en 16% vs. 20% vs. 32% had een primaire tumor van de gastro-oesophageale overgang.

Een Koreaanse fase II studie evalueerde het effect van irinotecan vs. irinotecan + 5-fluorouracil bij 59 patiënten met een gemetastaseerd of recidief carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang, en ziekteprogressie binnen zes maanden na eerstelijns chemotherapie zonder irinotecan [Sym, 2013]. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 60 of 61 jaar; 69% vs. 47% was man; er waren geen westerse patiënten geïnccludeerd; en 7-10% van de tumoren was primair een tumor van de gastro-oesophageale overgang.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methodologie omdat sommige studies een hoog risico hadden op bias (er was mogelijk sprake van selectie bias, detectie bias of attrition bias); en vanwege imprecisie (het hoogste c.q. het laagste 95%BI zouden in een andere aanbeveling resulteren).

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

Na een minimale follow-up van één jaar gaf behandeling met irinotecan + cisplatine een iets langere progressievrije overleving, vergeleken met irinotecan alleen (mediane progressievrije overleving 3,8 maanden; 95%BI: 3,0 tot 4,7 vs. 2,8; 95%BI 2,1 tot 3,3; HR progressie of sterfte 0,68; 95%BI: 0,47 tot 0,98) [Higuchi, 2014]. In deze studie waren geen westerse patiënten geïnccludeerd.

Wanneer paclitaxel met irinotecan werd vergeleken na een mediane follow-up van 17,6 maanden was de kans op progressievrije overleving iets hoger in de paclitaxel groep (HR geen progressie of overleving 1,14; 95%BI: 0,88 tot 1,49; mediane progressievrije overleving 3,6; 95%BI: 3,3 tot 3,8 vs. 2,3; 95% BI: 2,2 tot 3,1 maanden) [Hironaka, 2013]. In deze studie werden geen westerse patiënten behandeld.

Na een onbekende follow-up was de mediane progressievrije overleving gelijk voor irinotecan (2,6; 95%BI: 1,5 tot 4,3) vs. docetaxel (2,7; 95%BI: 1,4 tot 5,5) (HR niet gerapporteerd) [Roy 2013]. Aparte resultaten voor Europese patiënten werden niet gegeven.

Na een onbekende follow-up had behandeling met irinotecan alleen een iets hoger risico op sterfte of progressie dan behandeling met irinotecan + 5-fluorouracil (mediane progressievrije overleving 2,2 maanden, 95%BI: 0,2 tot 4,3 vs. 3,0 maanden, 95%BI: 2,0 tot 3,7; HR sterfte of progressie 1,20; 95%BI: 0,72 tot 2,02) [Sym, 2013]. In deze studie werden geen westerse patiënten behandeld.

Tabel 2 Progressievrije overleving in studies die tweedelijns chemotherapie type a vergeleken met tweedelijns chemotherapie type b

Studie	Vergelijking	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Higuchi 2014 [Higuchi, 2014]	irinotecan + cisplatine vs. irinotecan	3,8 (3,0-4,7) vs. 2,8 (2,1-3,3)	0,68 (0,47-0,98)	geen
Hironaka 2013 [Hironaka, 2013]	paclitaxel vs. irinotecan	3,6 (3,3-3,8) vs. 2,3 (2,2-3,1)	0,88 (0,67-1,14)	geen
Roy 2013 [Roy 2013]	docetaxel vs. irinotecan	2,7 (1,4-5,5) vs. 2,6 (1,5-4,3)	ng	ng
Sym 2013 [Sym, 2013]	irinotecan vs. irinotecan + 5-fluorouracil	2,2 (0,2-4,3) vs. 3,0 (2,0-3,7)	1,20 (0,72-2,02)	geen

Afkortingen: BI betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat
Niet gerapporteerd.

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Het sterfterisico lag gelijk bij behandeling met irinotecan + cisplatine vs. behandeling met alleen irinotecan, na een follow-up van minimaal één jaar (HR sterfte 1,00; 95%BI: 0,69-1,44) [Higuchi, 2014]. In deze studie waren geen westerse patiënten geïnccludeerd.

In de vergelijking tussen paclitaxel en irinotecan lag het overlevingsrisico iets hoger na een mediane follow-up van 17,6 maanden in de paclitaxel groep (HR overleving 1,13; 95%BI: 0,86 tot 1,49; mediane overleving 9,5; 95%BI: 8,4 tot 10,7 vs. 8,4; 95%BI: 7,6 tot 9,8 maanden) [Hironaka, 2013]. In deze studie werden geen westerse patiënten behandeld.

Na een onbekende follow-up was de mediane overleving gelijk voor irinotecan (7,8; 95%BI: 4,9 tot 9,2) vs. docetaxel (7,7; 95%BI: 5,3-12,3) (HR niet gerapporteerd) [Roy 2013]. Aparte resultaten voor Europese patiënten werden niet gegeven.

Na een onbekende follow-up lag het sterfterisico iets hoger bij behandeling met irinotecan alleen, in vergelijking met behandeling met irinotecan + 5-fluorouracil (mediane overleving 5,8 maanden; 95%BI: 3,0 tot 8,7 vs. 6,7; 95%BI: 5,3 tot 8,2; HR sterfte 1,21; 95%BI: 0,69 tot 2,11) [Sym, 2013]. In deze studie werden geen westerse patiënten behandeld.

Tabel 3 Overleving in studies die tweedelijs chemotherapie type a vergeleken met tweedelijs chemotherapie type b

Studie	Vergelijking	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Higuchi 2014 [Higuchi, 2014]	irinotecan + cisplatine vs. irinotecan	10,7 (ng) vs. 10,1 (ng)	1,00 (0,69-1,44)	geen
Hironaka 2013 [Hironaka, 2013]	paclitaxel vs. irinotecan	9,5 (8,4-10,7) vs. 8,4 (7,6-9,8)	0,88 (0,67-1,16)	geen
Roy 2013 [Roy 2013]	docetaxel vs. irinotecan	7,7 (5,3-12,3) vs. 7,8 (4,9-9,2)	ng	ng
Sym 2013 [Sym, 2013]	irinotecan vs. irinotecan + 5-fluorouracil	5,8 (3,0-8,7) vs. 6,7 (5,3-8,2)	1,21 (0,69-2,11)	geen

2013]	+ 5-fluorouracil	8,2)		
-------	------------------	------	--	--

Afkortingen: BI betrouwbaarheidsinterval; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

3 Tweedelijns targeted therapie versus best supportive care en systemische therapie

Beschrijving van de studies

Een Aziatische fase III studie evalueerde het effect van lapatinib + paclitaxel vs. paclitaxel bij 261 patiënten met een HER2-positief maagcarcinoom en progressie na eerdere behandeling [Satoh, 2014]. Patiënten waren gemiddeld 61-60 jaar oud; 77-82% was man; geen van de patiënten was van westerse afkomst; en 0% van de patiënten had een carcinoom van de gastro-oesophageale overgang. Een internationale fase III studie evalueerde het effect van everolimus + best supportive care vs. placebo + best supportive care [Ohtsu, 2013]. Er werden 656 patiënten met een voortgeschreden carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang en ziekteprogressie na één of twee chemokuren gerandomiseerd. De mediane leeftijd van de patiënten was 62 jaar; 74% was man; 35-38% was blank; en 32-37% had een carcinoom van de gastro-oesophageale overgang. Twee internationale fase III studies evalueerden het effect van ramucirumab. De eerste studie evalueerde ramucirumab + best supportive care vs. placebo + best supportive care [Fuchs, 2014]. Ze randomiseerde 355 patiënten met een voortgeschreden, irresectabel, recidief of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang én ziekteprogressie na chemotherapie met platinum of fluoropyrimidine. Patiënten waren gemiddeld 60 jaar oud; rond de 70% was man; rond de 70% was een westerse populatie; en rond de 25% had een primaire tumor van de gastro-oesophageale overgang. De tweede studie evalueerde ramucirumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel [Wilke, 2014]. Ze randomiseerde 665 patiënten met een voortgeschreden, irresectabel, recidief of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang én ziekteprogressie binnen vier maanden na chemotherapie met platinum of fluoropyrimidine. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 61 jaar; rond de 70% was man; rond de 60% was een westerse populatie; en rond de 20% had een primaire tumor van de gastro-oesophageale overgang. Een Koreaanse fase II studie evalueerde het effect van sunitinib + docetaxel vs. docetaxel, bij 107 patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd maagcarcinoom en progressie na eerstelijns behandeling met een fluoropyrimidine + platinum verbinding [Yi, 2012]. De mediane leeftijd van de patiënten was 53 jaar; 70% was man; geen van de patiënten was van westerse afkomst; 0% van de primaire tumoren was van de gastro-oesophageale overgang.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE methodologie vanwege een hoog risico op bias òf vanwege imprecisie (het hoogste c.q. het laagste 95%BI zouden in een andere of in een tegengestelde aanbeveling resulteren, of er was sprake van tegengestelde resultaten), en/of omdat het slechts één trial met positieve resultaten betrof.

Effect op progressievrije overleving: kritische uitkomstmaat

De progressievrije overleving na 12 maanden follow-up was langer na lapatinib + paclitaxel in vergelijking met paclitaxel alleen (5,4 vs. 4,4 maanden, 95%BI niet gegeven; HR progressie of sterfte 0,85; 95%BI: 0,63 tot 1,13) [Satoh, 2014]. In deze studie waren geen westerse patiënten geïncordeerd.

De mediane progressievrije overleving na een mediane follow-up van 14,3 maanden was iets langer na everolimus, in vergelijking met placebo (1,7; 95%BI: 1,5 tot 1,9 vs. 1,4; 95%BI: 1,4 tot 1,5 maanden; HR voor progressie of sterfte 0,66; 95%BI: 0,56 tot 0,78) [Ohtsu, 2013].

Voor wat betreft ramucirumab was de mediane progressievrije overleving (na een onbekende follow-up) langer na ramucirumab in de eerste internationale studie (2,1; inter quartile range (IQR): 1,3 tot 4,2 vs. 1,3 maanden; IQR: 1,1 tot 2,1) (HR voor progressie of sterfte 0,48; 95%BI: 0,38 tot 0,62) [Fuchs, 2014]. De HR voor progressie of sterfte was 0,45 (95%BI: 0,34 tot 0,60) voor blanke patiënten; en 0,47 (95%BI: 0,35 tot 0,64) voor patiënten uit Europa, Noord Amerika of Australië.

In de tweede ramucirumab studie was de mediane progressievrije overleving - na een mediane follow-up van 7,9 maanden - ook langer na ramucirumab (4,4 maanden, 95%BI: 4,2 tot 5,3 vs. 2,9; 95%BI: 2,8 tot 3,0; HR progressie of sterfte 0,64; 95%BI: 0,54 tot 0,75) [Wilke, 2014]. Resultaten in de subgroep westerse patiënten waren vergelijkbaar (HR 0,63; 95%BI: 0,51 tot 0,79).

Tabel 4 Progressievrije overleving in studies die tweedelijs targeted therapie vergeleken met tweedelijs chemotherapie of best supportive care

Studie	Vergelijking	Mediane progressievrije overleving in maanden (95%BI)	HR progressie of sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Li 2013 [Li, 2013]	apatinib 1 dd 850 mg vs. apatinib 2 dd 425 mg vs. placebo	3,7 (2,2-6,8) vs. 3,2 (2,4-4,5) vs. 1,4 (1,2-1,8)	0,18 (0,10-0,34) en 0,21 (0,11-0,38)	geen
Satoh 2014 [Satoh, 2014]	lapatinib + paclitaxel vs. paclitaxel	5,4 (ng) vs. 4,4 (ng)	0,85 (0,63-1,13)	geen
Ohtsu 2013 [Ohtsu, 2013]	everolimus + best supportive care vs. best supportive care	1,7 (1,5-1,9) vs. 1,4 (1,4-1,5)	0,66 (0,56-0,78)	ng
Fuchs 2014 [Fuchs, 2014]	ramucirumab + best supportive care vs. placebo + best supportive care	2,1 (IQR: 1,3-4,2) vs. 1,3 (1,1-2,1)	0,48 (0,38-0,62)	0,47 (0,35-0,64)
Wilke 2014 [Wilke, 2014]	ramucirumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel	4,4 (4,2-5,3) vs. 2,9 (2,8-3,0)	0,64 (0,54-0,75)	0,63 (0,51-0,79)

Afkortingen: BI betrouwbaarheidsinterval; IQR: interquartile range; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Effect op kwaliteit van leven: belangrijke uitkomstmaat

Voor apatinib vs. placebo werden er geen significante verschillen gevonden in de EORTC-QoL-C30 vragenlijsten (data niet gerapporteerd) [Li, 2013]. In deze studie waren geen westerse patiënten geïncludeerd.

De mediane tijd tot aan een verslechtering van de ECOG performance status bedroeg 2,3 maanden in de everolimus groep vs. 2,2 maanden in de placebogroep (HR 0,96; 95%BI: 0,76 tot 1,20) [Ohtsu, 2013]. De mediane tijd tot aan een verslechtering van 5% of meer op een globale kwaliteit van leven schaal was iets korter in de everolimus groep (1,51 vs. 1,45 maanden; HR 0,84; 95%BI: 0,69 tot 1,03). Voor wat betreft ramucirumab was de mediane tijd tot aan een verslechtering van de ECOG performance status tot een score van 2 of lager 5,1 maanden (IQR: 1,9 tot 16,8) in de ramucirumab groep vs. 2,4 maanden (IQR: 1,3 tot niet beschikbaar) in de best supportive care groep (HR: 0,59; 95%BI: 0,41 tot 0,83) [Fuchs, 2014]. In de ramucirumab + paclitaxel groep verschilden de scores op de EORTC QLQ-C30 en op de EQ-5D vragenlijsten aan het einde van de behandeling nauwelijks van de scores in de placebo + paclitaxel groep (49,0; standaard deviatie (SD): 23,0 vs. 48,3; SD: 23,9 respectievelijk 0,61; SD: 0,32 vs. 0,60; SD: 0,35) [Wilke, 2014].

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Apatinib verlengde de mediane overleving, in vergelijking tot placebo (1 x 850 mg 4,8 maanden; 95%BI: 4,0 tot 6,0 vs. 2 x 425 mg 4,3; 95%BI: 3,8 tot 4,8 vs. placebo 2,5; 95%BI: 1,9 tot 3,7) [Li, 2013]. Het sterfterisico was kleiner na apatinib (HR sterfte 0,37; 95%BI: 0,22 tot 0,62 voor apatinib 1 x 850 mg vs. placebo; HR sterfte 0,41; 95%BI: 0,24 tot 0,72 voor apatinib 2 x 425 mg vs. placebo. In

deze studie waren geen westerse patiënten geïncludeerd.

Lapatinib + paclitaxel verlaagde het sterfterisico in vergelijking met paclitaxel alleen (mediane overleving 11,0 vs. 8,9 maanden, 95%BI niet gegeven; HR sterfte 0,84; 95%BI: 0,64 tot 1,11) [Satoh, 2014]. In deze studie waren geen westerse patiënten geïncludeerd.

De mediane overleving in de everolimus groep was iets langer, in vergelijking met de placebo groep (5,4 vs. 4,3 maanden; HR sterfte 0,90; 95%BI: 0,75 tot 1,08) [Ohtsu, 2013]. De overleving in blanke of Europese subgroepen was gelijkaardig.

De mediane overleving in de ramucirumab groep was 5,2 maanden (IQR: 2,3 tot 9,9) vs. 3,8 maanden (IQR: 1,7 tot 7,1) in de best supportive care groep (HR sterfte 0,78; 95%BI: 0,60 tot 1,00; p=0,047) [Fuchs, 2014]. De HR voor sterfte was gelijkaardig onder alleen blanke patiënten (HR 0,78; 95%BI: 0,59 tot 1,04) en onder bewoners uit Europa, Noord Amerika of Australië (HR 0,90; 95%BI: 0,67 tot 1,21).

In de andere ramucirumab studie was de mediane overleving in de ramucirumab + paclitaxel groep 9,6 maanden (95%BI: 8,5 tot 10,8) vs. 7,4; 95%BI: 6,3 tot 8,4) in de placebo + paclitaxel groep (HR sterfte 0,81; 95%BI: 0,68 tot 0,96) [Wilke, 2014]. Het sterfterisico in de westerse populatie was gelijkaardig (HR 0,73; 95%BI: 0,58 tot 0,91).

Het sterfterisico was nagenoeg gelijk na sunitinib + docetaxel, in vergelijking met docetaxel alleen (HR sterfte 1,06; 95%BI: 0,67 tot 1,67) [Yi, 2012].

Tabel 5 Overleving in studies die tweedelijs targeted therapie vergeleken met tweedelijs chemotherapie of best supportive care

Studie	Vergelijking	Mediane overleving in maanden (95%BI)	HR sterfte (95%BI)	Westerse patiënten
Satoh 2014 [Satoh, 2014]	lapatinib + paclitaxel vs. paclitaxel	11,0 (ng) vs. 8,9 (ng)	0,84 (0,64-1,11)	geen
Ohtsu 2013 [Ohtsu, 2013]	everolimus + best supportive care vs. best supportive care	5,4 (4,8-6,0) vs. 4,3 (3,8-5,5)	0,90 (0,75-1,08)	ng
Fuchs 2014 [Fuchs, 2014]	ramucirumab + best supportive care vs. placebo + best supportive care	5,2 (IQR: 2,3-9,9) vs. 3,8 (1,7-7,1)	0,78 (0,60-1,00)	0,90 (0,67-1,21)
Wilke 2014 [Wilke, 2014]	ramucirumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel	9,6 (8,5-10,8) vs. 7,4 (6,3-8,4)	0,81 (0,68-0,96)	0,73 (0,58-0,91)
Yi 2012 [Yi, 2012]	sunitinib + docetaxel vs. docetaxel	ng	1,06 (0,67-1,67)	geen

Afkortingen: BI betrouwbaarheidsinterval; IQR: interquartile range; ng: niet gerapporteerd; HR: hazard ratio

Conclusies

1 Tweedelijs chemotherapie versus best supportive care

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat chemotherapie met docetaxel of irinotecan een langere overleving geeft dan best supportive care, bij patiënten met een voortgeschreden irresectabel of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang en ziekteprogressie na eerdere chemotherapie [Ford, 2014, Kang J.H, 2012, Kim, 2013, Thuss-Patience, 2011].

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog

2 Tweedelijns chemotherapie versus tweedelijns chemotherapie type b

Er is bewijs van lage kwaliteit dat irinotecan + cisplatine de progressievrije overleving verbetert, maar niet de overleving, bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd maagcarcinoom, niet reagerend op eerstelijns therapie met S-1 [Higuchi, 2014].

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

Er is bewijs van lage kwaliteit dat paclitaxel of docetaxel vs. irinotecan een betere progressievrije overleving geeft dan irinotecan, en bewijs van matige kwaliteit dat het een betere overleving geeft, bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd maagcarcinoom die niet gereageerd hadden op eerdere chemotherapie [Hironaka, 2013, Roy 2013].

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

Er is bewijs van lage kwaliteit dat behandeling met irinotecan + fluorouracil de progressievrije en algehele overleving verbetert, in vergelijking met irinotecan bij patiënten met een gemetastaseerd of recidief carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang, en ziekteprogressie binnen zes maanden na eerstelijns chemotherapie zonder irinotecan [Sym, 2013].

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

3 Tweedelijns targeted therapie versus best supportive care en systemische therapie

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de toevoeging van lapatinib aan paclitaxel in de tweedelijns behandeling van HER2-positief maagcarcinoom de progressievrije en algehele overleving verbetert [Satoh, 2014].

Algehele kwaliteit van bewijs lapatinib = laag

Er is bewijs van matige kwaliteit dat de progressievrije overleving verbetert, en bewijs van lage kwaliteit dat de overleving verbetert, met tweedelijns everolimus in vergelijking met placebo, en bewijs van zeer lage kwaliteit dat de kwaliteit van leven verbetert, bij patiënten met een voortgeschreden carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang en ziekteprogressie. [Ohtsu, 2013].

Algehele kwaliteit van bewijs everolimus = laag

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat de progressievrije overleving, en bewijs van matige kwaliteit dat de overleving van patiënten met voortgeschreden, irresectabel, recidief of gemetastaseerd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang én ziekteprogressie na chemotherapie met platinum of fluoropyrimidine, beter is na ramucirumab, in vergelijking met best supportive care, evenals met paclitaxel gecombineerd met ramucirumab in vergelijking met paclitaxel met placebo [Fuchs, 2014, Wilke, 2014]. Er is tegengesteld bewijs over of de kwaliteit van leven verbetert met de toevoeging van ramucirumab of niet.

Algehele kwaliteit van bewijs ramucirumab = matig

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de overleving nagenoeg gelijk is met tweedelijns sunitinib + docetaxel, in vergelijking met docetaxel alleen, bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd maagcarcinoom [Yi, 2012].

Algehele kwaliteit van bewijs sunitinib = zeer laag

Overwegingen

Uit het literatuuroverzicht blijkt dat de kwaliteit van de bewijsvoering voor de behandeling van lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom over het algemeen laag tot zeer laag is. Bij de bespreking van de studies en het maken van de aanbevelingen wordt enkel gebruik gemaakt van de studies van ten minste matige kwaliteit.

Het standaardbeleid bij patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom in de tweede lijn bestond tot voor kort vaak uit enkel best supportive care. Inmiddels is er bewijs van hoge kwaliteit dat chemotherapie met docetaxel of irinotecan bij deze patiëntengroep een langere overleving geeft dan best supportive care [Ford, 2014, Kang, 2012, Kim, 2013, Thuss-Patience, 2011]. Aangetekend moet worden dat niet aan alle PASKWIL criteria voldaan wordt. De HR is weliswaar $< 0,7$, maar voor de absolute overleving is niet meer dan 2 maanden verschil aangetoond.

Referenties

Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer*. 2010;116(11):2511-8
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301114>.

Bang Y.-J, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51039493>

Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncology*. 2009;10(11):1063-9#
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boku+N%2C+Yamamoto+S%2C+Fukuda+H+et+al.+Fluorouracil+versus+combination>

Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;358(1):36-46
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>.

Curran D, Pozzo C, Zaluski J et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Quality of Life Research*. 2009;18(7):853-61#
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Curran+D%2C+Pozzo+C%2C+Zaluski+J+et+al.+Quality+of+life+of+palliative+chemotherapy+naive+patients+with+advanced+adenocarcinoma>

Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(8):1450-7
#<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.annonc.2008.06.006>

Eatock MM, Tebbutt NC, Bampton CL et al. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of AMG 386 (trebananib) in combination with cisplatin and capecitabine in patients with metastatic gastro-oesophageal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for*

Medical Oncology / ESMO. 2013;24(3):710-8

#<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/799/CN-00869799/frame.html>

Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):78-86 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>.

Fuchs CS, Tomasek J, Yong C.J et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-9

#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52799562>

Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520-6

#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600461021>

Higuchi K, Tanabe S, Shimada K et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *European Journal of Cancer*. 2014;50(8):1437-45#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Higuchi+K%2C+Tanabe+S%2C+Shimada+K+et+al.+Biweekly+irinotecan+plus+cisplatin+versus+irinotecan+alone+as+second-line+treatment+for>

Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4438-44#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hironaka+S%2C+Ueda+S%2C+Yasui+H+et+al.+Randomized%2C+open-label%2C+phase+III+study+comparing+irinotecan+with+paclitaxel+in+patients+with+advanced+gastric+cancer+without+severe+peritoneal+metastasis+after+failure+of+prior+combination>

Iveson T, Donehower R.C, Davidenko I et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: An open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. *Lancet Oncology*. 2014;15(9):1007-18

#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53204140>

Kang J.H, Lee S.I, Lim D.H et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-8

#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365265620>

Kim HJ, Kim SY, Kim TY et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2013;24(11):2850-4 #

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim+HJ%2C+Kim+SY%2C+Kim+TY+et+al.+Second-line+chemotherapy+versus+supportive+cancer+treatment+in+advanced+gastric+cancer>

Koizumi W, Kim YH, Fujii M et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*. 2014;140(2):319-28#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koizumi+W%2C+Kim+YH%2C+Fujii+M+et+al.+Addition+of+docetaxel+to+S-1+without+platinum+prolongs+survival+of+patients+with+advanced+gastric+cancer>

1+without+platinum+prolongs+survival+of+patients+with+advanced+gastric+cancer

Koizumi W, Yamaguchi K, Hosaka H et al. Randomised phase II study of S-1/cisplatin plus TSU-68 vs S-1/cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *British Journal of Cancer*. 2013;109(8):2079-86#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koizumi+W%2C+Yamaguchi+K%2C+Hosaka+H+et+al.+Randomised+phase+II+study+of>

Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9582):135-42

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036>.

Li J, Qin S, Xu J et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3219-25#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li+J%2C+Qin+S%2C+Xu+J+et+al.+Apatinib+for+chemotherapy>

Liu G-F, Tang D, Li P et al. S-1-based combination therapy vs S-1 monotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(1):310-8

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886025/pdf/WJG-20-310.pdf>.

Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2013;14(6):490-9#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594786>

Lu Y, Liu Z, Zhang J. S-1 plus oxaliplatin vs. S-1 as first-line treatment in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a randomized phase II study. *Journal of Chemotherapy*. 2014;26(3):159-64#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lu+Y%2C+Liu+Z%2C+Zhang+J.+S-1+plus+oxaliplatin+vs.+S>

Mochiki E, Ogata K, Ohno T et al. Phase II multi-institutional prospective randomised trial comparing S-1+paclitaxel with S-1+cisplatin in patients with unresectable and/or recurrent advanced gastric cancer. *British journal of cancer*. 2012;107(1):31-6#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mochiki+E%2C+Ogata+K%2C+Ohno+T+et+al.+Phase+II+multi-institutional+prospective+randomised+trial+comparing>

Moehler M, Kanzler S, Geissler M et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2010;21(1):71-7#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605504>

Ohtsu A, Shah M.A, Van Cutsem E et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(30):3968-76

#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362770792>

Ohtsu A, Ajani JA, Bai Y-X et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3935-43#

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ohtsu+A%2C+Ajani+JA%2C+Bai+Y-X+et+al.+Everolimus+for+previously+treated+advanced+gastric+cancer%3A>

Roy AC, Park SR, Cunningham D et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan

or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):1567-73#
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roy++AC%2C+Park+SR%2C+Cunningham+D+et+al.+A+randomized+phase+II+study+of>

Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(4):482-8 #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661103>.

Satoh T, Bang Y.-J, Gotovkin E.A et al. Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. *Oncologist*. 2014;19(7):712-9
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373437211>

Satoh T, Xu R-H, Cheol Chung H et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(19):2039-49#
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lapatinib+plus+paclitaxel+versus+paclitaxel+alone+in+th+e+second-line+treatment+of+HER2-amplified+advanced+gastric+cancer+in+Asian+populations>

Shen L, Li J, Xu J et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer*. 2015;18(1):168-76
#http://download.springer.com/static/pdf/226/art%253A10.1007%252Fs10120-014-0351-5.pdf?auth66=1427194869_69e4283b3fd6421a45b9ddd230ddaa2a&ext=.pdf.

Shirao K, Boku N, Yamada Y et al. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013;43(10):972-80

Sym SJ, Hong J, Park J et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 2013;71(2):481-8# <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192279>

Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European Journal of Cancer*. 2011;47(15):2306-14 #<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/807/CN-00810807/frame.html>.

Waddell T, Chau I, Cunningham D et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial.[Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):e254 Note: Frances, Alicia [corrected to Okines, Alicia Frances Clare]]. *Lancet Oncology*. 2013;14(6):481-9#
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594787>

Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):Cd004064#
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wagner+AD%2C+Unverzagt+S%2C+Grothe+W+et+al.+C+hemo+therapy+for+advanced+gastric>

Wilke H, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma

(RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncology. 2014;15(11):1224-35
#[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70420-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70420-6/abstract).

Xu RH, Sun G, Lu HS. A phase III study of S-1 plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Clin Oncol 2013;31:4025

Yi JH, Lee J, Park SH et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. British Journal of Cancer. 2012;106(9):1469-74#
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yi+JH%2C+Lee+J%2C+Park+SH+et+al.+Randomised+phase+II+trial+of+docetaxel+and+sunitinib+in+patients+with+metastatic+gastric+cancer+who+were>

Zhang Z.-D, Kong Y, Yang W et al. Clinical evaluation of cetuximab combined with an S-1 and oxaliplatin regimen for Chinese patients with advanced gastric cancer. World J Surg Oncol. 2014;12(1)
#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373061777>.

Module 10.3 HIPEC

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom of een lokaal vergevorderd maagcarcinoom?

Aanbevelingen

De toepassing van HIPEC bij het lokaal vergevorderde en/of peritoneaal gemetastaseerde maagcarcinoom dient alleen in studieverband plaats te vinden.

Samenvatting literatuur

Beschrijving van de studies

Er werden twee systematische reviews geselecteerd [Coccolini F, 2014, Sun J, 2012], en daarnaast twee RCTs, beschreven in drie artikelen [Li, 2011],[Kerkar, 2009, Rudloff, 2014]].

De systematische review van Coccolini includeerde 20 RCTs met 2145 patiënten met een vergevorderd maagcarcinoom, met of zonder peritoneale metastasen [Coccolini F, 2014]. Patiënten hadden een lokaal vergevorderd maagcarcinoom met macroscopische invasie van de serosa, en/of peritoneale metastasen, maar geen andere metastasen op afstand. Chirurgie én intraperitoneale chemotherapie (n=1152) werd steeds vergeleken met chirurgie alleen (n=993). Coccolini vat noch de karakteristieken van de patiënten in de 20 RCTs noch de karakteristieken van de intraperitoneale chemotherapie samen. Vijftien van de 20 RCTs werden langer dan tien jaar geleden gepubliceerd. Er werd niet beschreven hoeveel studies in Aziatische versus westerse landen werden gedaan. Het lijkt waarschijnlijk dat het overgrote deel van de studies in Azië werd verricht aangezien bij 18 van de 20 studies enkel auteurs met Aziatische namen betrokken waren.

De systematische review van Sun includeerde 10 RCTs met 1062 patiënten met een vergevorderd maagcarcinoom zonder peritoneale metastasen [Sun J, 2012]. Patiënten hadden een lokaal vergevorderd maagcarcinoom met macroscopische invasie van de serosa, zonder metastasen op afstand. Chirurgie én hypertherme intraperitoneale chemotherapie (n=518) werd steeds vergeleken met chirurgie alleen (n=544). De karakteristieken van de patiënten in de 10 RCTs werden niet samengevat, behoudens dat de meerderheid (niet nader gespecificeerd) een curatieve resectie onderging. Zeven van de 10 RCTs werden langer dan tien jaar geleden gepubliceerd; alle RCTs werden in Aziatische landen verricht.

De RCT van Li (als samenvatting gepubliceerd) randomiseerde 68 patiënten met een maagcarcinoom en peritoneale metastasen, zonder metastasen op afstand, tussen chirurgie + HIPEC (n=34) en chirurgie alleen (n=34) [Li, 2011]. De karakteristieken van de patiënten werden niet gerapporteerd.

De interim-analyse van de RCT van Rudloff randomiseerde 17 patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom tussen gastrectomie én metastasectomie én HIPEC én systemische chemotherapie (n=9) en systemische chemotherapie alleen (n=8) [Kerkar, 2009, Rudloff, 2014]. Zowel synchrone als metachrone metastasen van de long, het peritoneum en/of de lever waren toegestaan, mits er werd gedacht dat een complete resectie mogelijk was. Patiënten waren 31 tot 68 jaar oud; 3 patiënten hadden eerder een gastrectomie ondergaan; bij één patiënt was de peritoneaal vloeistof negatief voor tumorcellen; bij 14 patiënten positief, en bij twee patiënten was dit onbekend.

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd vanwege risico op bias (de randomisatie en/of allocatie procedure werd niet

of niet goed beschreven voor alle vergelijkingen); vanwege inconsistentie (er was sprake van statistische heterogeniteit voor één vergelijking); vanwege ernstige imprecisie (voor één vergelijking zouden de effect schattingen van het laagste vs. hoogste 95% betrouwbaarheidsinterval resulteren in tegenovergestelde aanbevelingen); en vanwege een risico op publicatiebias voor één vergelijking.

Effect op overleving: kritische uitkomstmaat

Patiënten met een lokaal vergevorderd maagcarcinoom zonder peritoneale metastasen:

De uitkomsten van twee meta-analyses die (hypertherme) intraperitoneale chemotherapie én chirurgie vergeleken met chirurgie alleen staan in Tabel 1. In subgroep analyses werden vergelijkbare risk ratio's gevonden wanneer alleen RCTs van goede kwaliteit werden meegenomen; ofwel in RCTs waar intraperitoneaal gespoeld werd met mytomyne; ofwel in RCTs waar intraperitoneaal gespoeld werd met 5-fluorouracil; ofwel in RCTs waar systemische chemotherapie werd gegeven; ofwel in RCTs waarin geen systemische chemotherapie werd gegeven (steeds na de langst beschikbare follow-up: risk ratio's 0,69 tot 0,75) [Sun J, 2012].

Tabel 1 Uitkomsten twee meta-analyses naar intraperitoneale chemotherapie én chirurgie vs. chirurgie alleen bij patiënten met een lokaal vergevorderd maagcarcinoom zonder peritoneale metastasen [Coccolini F, 2014, Sun J, 2012]

Mortaliteit	Odds ratio	95% betrouwbaarheidsinterval	Aantal RCTs in meta-analyse	Aantal patiënten in meta-analyse
1 jaar [Coccolini F, 2014]	0,34	0,18-0,62	7	276 vs. 215
2 jaar [Coccolini F, 2014]	0,24	0,08-0,76	2	116 vs. 88
3 jaar [Coccolini F, 2014]	0,31	0,20-0,47	6	217 vs. 186
5 jaar [Coccolini F, 2014]	0,89	0,49-1,63	4	271 vs. 212
Langst beschikbare follow-up [Sun J, 2012]	0,73*	0,64-0,83	10	511 vs. 535

* Risk ratio

Patiënten met een lokaal vergevorderd maagcarcinoom met peritoneale metastasen:

De uitkomsten van een meta-analyse waarin intraperitoneale chemotherapie én chirurgie vergeleken is met chirurgie alleen staan in Tabel 2. De resultaten van één individuele RCT (niet meegenomen in deze meta-analyse) zijn vergelijkbaar: na een mediane follow-up van drie jaar was de mediane overleving 11,3 vs. 6,5 maanden (p=0.002) [Li, 2011].

Tabel 2 Uitkomsten meta-analyse naar intraperitoneale chemotherapie én chirurgie vs. chirurgie alleen bij patiënten met een lokaal vergevorderd maagcarcinoom met peritoneale metastasen [Coccolini F, 2014]

Mortaliteit	Odds ratio	95% betrouwbaarheidsinterval	Aantal RCTs in meta-analyse	Aantal patiënten in meta-analyse
1 jaar	0,25	0,12-0,51	2	67 vs. 68
2 jaar	0,29	0,17-0,51	3	161 vs. 161
3 jaar	0,25	0,14-0,47	3	123 vs. 125
5 jaar	1,05	0,67-1,55	2	168 vs. 167

Patiënten met een maagcarcinoom met resectabele peritoneale, lever- en/of longmetastasen:

De mediane overleving na gastrectomie én metastasectomie én HIPEC én systemische chemotherapie was 11,3 maanden (n=9), vergeleken met 4,3 maanden na alleen systemische chemotherapie (n=8) [Rudloff, 2014]. Er werd geen statistische analyse gedaan omdat men het

aantal patiënten te klein vond. In de HIPEC groep overleefden vier patiënten langer dan één jaar, twee patiënten bijna twee jaar en één patiënt langer dan vier jaar. In de systemische chemotherapiegroep overleefde geen van de patiënten de twaalf maanden.

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Geen van de geïncludeerde studies evalueerde het effect van (H)IPEC op kwaliteit van leven.

Conclusies

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de sterfte van patiënten met een lokaal vergevorderd maagcarcinoom zonder peritoneale metastasen lager is na chirurgie en intraperitoneale chemotherapie, in vergelijking met alleen chirurgie.

[Li 2011, Sun 2012]

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de sterfte van patiënten met een lokaal vergevorderd maagcarcinoom met peritoneale metastasen lager is na chirurgie en intraperitoneale chemotherapie, in vergelijking met alleen chirurgie, 3 jaar na de interventie.

[Coccolini 2014]

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de sterfte van patiënten met een voortgeschreden maagcarcinoom met peritoneale metastasen gelijk is na chirurgie en intraperitoneale chemotherapie, in vergelijking met alleen chirurgie, 5 jaar na de interventie.

[Sun 2012]

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

Overwegingen

Studies op basis waarvan meta-analyses zijn verricht, zijn in het algemeen van (zeer) slechte kwaliteit. Er bestaat onduidelijkheid over de samenstelling van studiegroepen, over de selectie van patiënten, over het al dan niet toepassen van hyperthermie en over de toevoeging van (neo)adjuvante systemische chemotherapie. Daarbij zijn de studies zeer heterogeen in de gebruikte methode van intraperitoneale spoelingen, de keuze van de toegepaste cytostatica en de doseringen.

Referenties

Coccolini F, Cotte E, Glehen O et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014;40(1):12-26

#<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52888582>

[http://www.ejso.com/article/S0748-7983\(13\)00867-6/pdf](http://www.ejso.com/article/S0748-7983(13)00867-6/pdf).

Kerker SP, Kemp CD, Duffy A et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *Trials*. 2009;10:121

#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030854>.

Li Y, Yang X, Yang G et al. An evaluation of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on patients with peritoneal carcinomatosis: Final results of a phase II prospective and randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15 SUPPL. 1)

#<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1479-2139.1111>

Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;110(3):275-84 #<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.23633/abstract>.

Sun J, Song Y, Wang Z et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC cancer*. 2012;12 #<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52310292>.

Module 11 Voeding

Inleiding:

Patiënten met een maagcarcinoom kunnen reeds in de diagnostische fase obstructieve klachten hebben. Dit kan leiden tot voedingsproblemen en patiënten kunnen ondervoed raken. Ondervoeding wordt in Nederland getypeerd als een BMI < 18,5 en/of een gewichtsverlies van > 10% in de laatste 6 maanden of > 5% in de laatste maand. Screenen maakt tijdige behandeling van ondervoeding mogelijk. Screenen op ondervoeding vindt bij voorkeur in de diagnostische fase plaats, maar moet zeker plaatsvinden wanneer een chirurgische behandelmogelijkheid bestaat. Deze module behandelt voornamelijk postoperatieve voedings- en/of vitamine ondersteuning bij patiënten met maagcarcinoom. Het preoperatieve voedingsbeleid wordt samengevat vanuit de richtlijn [perioperatief voedingsbeleid](#). Voor meer informatie over ondersteunende voeding wordt verwezen naar [Richtlijn Voeding en Dieet / Maagcarcinoom](#) van de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie en naar het [Handboek Voeding bij Kanker 2016](#).

Module 11.1 Preoperatief beleid

Uitgangsvraag:

Welk preoperatief voedingsbeleid wordt aanbevolen bij patiënten die in aanmerking komen voor een maagresectie?

Aanbevelingen:

Voedingzorg start preoperatief door routinematig screenen op ondervoeding. Indien er sprake is van ondervoeding geeft optimale voedingsinterventie van 7-10 dagen preoperatief een verminderde postoperatieve morbiditeit.

Literatuurbespreking:

In maart 2008 is de richtlijn perioperatieve voeding in definitieve versie verschenen. Ondervoeding komt vooral voor bij patiënten die in aanmerking komen voor grote abdominale chirurgie. Onder deze groep vallen ook de patiënten die in aanmerking komen voor een partiële of totale maagresectie. Om deze reden is hier gekozen voor een samenvatting uit de richtlijn [perioperatief voedingsbeleid](#) 2007.

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

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

Module 11.2 Postoperatief beleid

Uitgangsvraag (versie 1.0 2009)

Welke voedings- en/of vitamineondersteuning wordt aanbevolen na een maagresectie?

Uitgangsvraag (versie 2.1 2016)

Is er bij patiënten met een partiële of totale maagresectie een verschil in mate van vitamine B12 deficiëntie bij oraal/nasaal toediening vergeleken met intramusculaire toediening?

Aanbevelingen (versie 1.0 2009)

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

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

Aanbevelingen (versie 2.1 2016)

Om een vitamine B12 deficiëntie te voorkomen is het aanbevolen vitamine B12 intramusculair te suppleren. Indien tweemaandelijks injecties om logistieke of om andere persoonlijke redenen bezwaarlijk zijn, kan overwogen worden om vitamine B12 in hoge dosis per os te suppleren en regelmatig te controleren.

Literatuurbespreking (versie 1.0 2009):

Vitamine- en mineralenstatus na gastrectomie

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

Sakuta onderzocht de status van homocysteïne, vitamine B12 en folaat ¹⁸⁵. De hoeveelheid homocysteïne, vitamine B12 en folaat werd gemeten in het plasma van 31 gezonde mannen en in het plasma van 31 mannen die een gastrectomie hadden ondergaan. De plasma vitamine B12-waarden van mannen met een gastrectomie waren lager ($p=0.010$) en de homocysteïne waarden hoger ($p=0.009$) dan die van de controlegroep. Plasmawaarden voor folaat waren vergelijkbaar tussen de twee groepen. 22,6% van de patiënten tegenover 3,2% van de controlegroep hadden een te hoog gehalte aan homocysteïne, wat een risicofactor is voor hart- en vaatziekten. Van vitamine B1 deficiëntie is het bekend dat het zich kan voordoen na een restrictieve chirurgische ingreep bij morbide obesitas. Iwase onderzocht of vitamine B1 (thiamine) deficiëntie ook voorkomt bij patiënten die een gastrectomie hebben ondergaan voor de behandeling van maagcarcinoom ⁹⁹. De serum gehalten vitamine B1 werden voor en na de operatie gemeten bij 25 patiënten. Een groep van 26 patiënten met een radicale operatie voor colorectale kanker diende als controlegroep. Een verlaagd vitamine B1 werd gevonden bij 13% van de patiënten met een subtotale en 16% met een totale maagresectie. Zelfs na het hervatten van de normale dagelijkse activiteiten bleef het postoperatief gehalte aan vitamine B1 in het serum van patiënten met een gastrectomie significant lager dan voor de operatie ($p<0,05$). Er waren geen significante verschillen in de pre- en postoperatieve waarden van de controlegroep. De resultaten suggereren dat zonder ondersteunende voeding het gehalte aan vitamine B1 achter kan blijven, vooral in de eerste 6 maanden na de operatie.

Naast vitaminedeficiënties zouden er mogelijk ook mineraaldeficiënties kunnen optreden door verslechterde opname van voedingsstoffen na een gastrectomie. Kang vergeleek de absorptie van

mineralen bij patiënten (n=20) voor en na een gastrectomie om te onderzoeken of er mineraaldeficiënties optreden na een gastrectomie ¹⁰⁷. De resultaten suggereren dat er vlak na een gastrectomie geen ernstige mineraaldeficiënties optreden. Het is niet duidelijk of er grotere tekorten kunnen ontstaan na een langere periode na de operatie. Opgemerkt moet worden dat de studie erg klein is.

Een Koreaanse studie van kleine omvang vergeleek de voedingsstatus van 20 patiënten met maagcarcinoom die een totale maagresectie hadden ondergaan met die van 6 gezonde personen en vonden een lagere inname van calorieën ¹². Er werd een malnutritie van voornamelijk vetten gevonden; er was een lager lichaamsgewicht bij de patiënten en een grotere uitscheiding van vetten via feces. De auteurs suggereren dat de vet-malnutritie verband houdt met een relatieve pancreas insufficiëntie.

In de RCT van Bragelmann werd het effect van pancreasenzym-suppletie op de absorptie van vet uit de voeding door de darmen onderzocht. 27 patiënten met een totale gastrectomie ontvingen gedurende 14 dagen pancreasenzym-suppletie ³⁰. Vijfentwintig andere patiënten kregen een placebo. De behandeling met enzymen leidde niet tot betere opname en verwerking van vetten.

Samenstelling voeding

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

In zes RCT's werd het effect van enterale immunonutritie bij patiënten met een operatie aan het maag-darmstelsel onderzocht. De term immunonutritie wordt gebruikt voor voedingsstoffen die het immuunsysteem kunnen beïnvloeden. Twee RCT's waren van goede kwaliteit ^{130 91}. Lobo vergeleek een enterale immunonutritie met een standaard voeding bij 108 patiënten en vond geen verschil in het aantal opnamedagen, het aantal complicaties of overleving ¹³⁰. Heslin vergeleek enterale voeding (via jejunostomie) verrijkt met RNA, visolie en arginine versus glucose-infuus bij 195 patiënten (waarvan 75 patiënten met maagcarcinoom) en vond geen verschil tussen beide groepen in het aantal complicaties, mortaliteit en duur van ziekenhuisopname ⁹¹. Echter het voedingsdoel werd in de interventiegroep niet gehaald als gevolg van gastro-intestinale klachten bij het geven van enterale voeding. De vier andere RCT's zijn van matige methodologische kwaliteit, drie kleine studies suggereren dat immunonutritie het herstel bevordert maar geen van deze studies beschreven klinisch relevante uitkomstmaten ^{6 5 4 1 1 94}. De laatste RCT vond een kortere opnameduur in de immunonutritie groep ⁷⁴.

Route van toediening

Na een gastrectomie kan een patiënt op verschillende manieren gevoed worden: enteraal of parenteraal. In de richtlijn perioperatief voedingsbeleid wordt de voorkeur gegeven aan enterale voeding boven parenterale voeding na een operatie aan het maag-darmstelsel. Een van de belangrijkste voordelen van enterale voeding zijn het behoud van darmintegriteit en minder catheter-gerelateerde complicaties. In vijf RCT's, waarvan 1 van goede methodologische kwaliteit werd het verschil tussen enterale en parenterale voeding onderzocht. Uit deze studies blijkt dat enterale voeding goed wordt getolereerd.

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

Uit de RCT van Kamei bleek geen verschil in albumine en retinol bindend eiwit tussen de patiënten met parenterale of enterale voeding ¹⁰⁶. De duur van de ziekenhuisopname was korter bij de patiënten met enterale voeding dan bij patiënten met parenterale voeding (p=0.0345) en de

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

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

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

Literatuurbespreking (versie 2.1 2016)

Samenvatting literatuur

Beschrijving van de studies

Eén vergelijkende cohort studie evalueerde orale vitamine B12 suppletie vs. intramusculaire vitamine B12 suppletie, bij mensen met een vitamine B12 deficiëntie na een totale gastrectomie vanwege maagcarcinoom [Kim, 2011]. De groep patiënten die een oraal preparaat kreeg ($n = 30$) werd twee jaar eerder gevolgd dan de groep die een intramusculair preparaat kreeg ($n = 30$).

Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd omdat er een hoog risico op selectie bias was (geen randomisatie, geen blinding van toewijzing aan de groep); er geen sprake was van een intention to treat analysis; het een zeer klein aantal patiënten betrof; en patiënten slechts gedurende drie behandelmaanden werden gevolgd [Kim, 2011].

Effect op % patiënten met een vitamine B12 deficiëntie: kritische uitkomstmaat

Na één, twee en drie behandelmaanden waren er in beide behandelgroepen geen patiënten meer met een vitamine B12 deficiëntie [Kim, 2011].

Conclusies (versie 1.0 2009):

Vitamine status

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

[Niveau 3](#): B Sakuta 2005¹⁸⁵

Er zijn aanwijzingen dat een verlaagd B1 gehalte vaak voorkomt bij patiënten met een maagresectie. [Niveau 3](#): B Iwase 2002⁹⁸

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

[Niveau 3](#): B Kang 2007¹⁰⁷

Samenstelling

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

[Niveau 2](#): A2 Lobo 2006¹³⁰; Heslin 1997⁹¹

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

Niveau 3: B Bragelmann 1999³⁰

Route van toediening

Het is aannemelijk dat enterale en parenterale voeding leiden tot vergelijkbare klinische uitkomstmaten (zoals opnameduur, complicaties en mortaliteit). Daarbij is enterale voeding aanzienlijk goedkoper. Niveau 2: A2 Braga 2001²⁹; B Kamei 2005¹⁰⁶; Sand 1997¹⁸⁶; Reynolds 1997¹⁷⁵; Gianotti 1997⁷⁴

Conclusies (versie 2.1 2016)

Bij patiënten met een vitamine B12-deficiëntie na een totale maagresectie vanwege maagcarcinoom, is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat orale vitamine B12 suppletie (in vergelijking met intramusculaire vitamine B12 suppletie) leidt tot evenveel patiënten zonder een vitamine B12 deficiëntie.

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

Overwegingen (versie 1.0 2009)

Hoewel de voedingstoestand wel als parameter meegenomen wordt in studies naar bijvoorbeeld kwaliteit van leven na een maagresectie wordt niet vaak beschreven op welke manier de voedingstoestand gemeten is. Een uitzondering is Kiyama ¹¹⁵. Hij beschrijft de verandering in lichaamssamenstelling gemeten met een impedantiemeter (indirecte methode om vetvrije massa en vetmassa te kunnen bepalen) bij 108 patiënten die een maagresectie hebben ondergaan. Alleen bij de groep die een totale maagresectie hadden ondergaan (n=45) werd 6 maanden na de operatie een verschil gevonden ten aanzien van de preoperatieve uitgangssituatie. Het gewicht was 6 maanden na de operatie 8,9 (SD 4,9) kilo lager, waarbij naast vetmassa ook de vetvrije massa afnam. Een subtotale maagresectie leidde in deze studie niet tot een significant lager gewicht, en vooral niet tot een lagere vetvrije massa.

Vooraf na een maagresectie kunnen dumpingklachten ontstaan. Dumpingklachten zijn te verdelen in vroege- en late dumping. Vroege dumping (tot 30 minuten postprandiaal) is een osmotische reactie van de dunne darm en geeft acute klachten zoals buikkrampen, misselijkheid, braken en een opgezet gevoel.

Door de hyperosmolaire dunne darminhoud wordt osmosevocht aan het vaatstelsel onttrokken hetgeen leidt tot cardiovasculaire verschijnselen zoals bloeddrukdaling, hartkloppingen, transpiratie, duizeligheid en een zwakte gevoel. Tenslotte kan diarree ontstaan als gevolg van toegenomen vocht in het colon welke de resorptiecapaciteit overschrijdt.

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

Enterale voeding heeft de voorkeur boven parenterale voeding. Er zijn geen studies waarbij de toegangsweg voor enterale voeding onderzocht is. In de studies van Heslin en Bagra werd een jejunostomie gegeven om enterale voeding toe te dienen ^{91, 28}. Er werden geen complicaties gerelateerd aan het plaatsen van de jejunostomiecatheter gevonden. In de literatuur wordt het plaatsen van een naaldjejunostomiecatheter beschreven als een relatief veilige toegangsweg voor enterale voeding ^{2, 67, 179}. Na een totale maagresectie is het risico op ondervoeding en verlies van vetvrije massa reëel. Dumpingklachten kunnen van mild tot ernstig aanwezig zijn. Wanneer adjuvante therapie nodig is kan ook deze tot verergering van de voedingsproblemen leiden. Goede voedingsbegeleiding met toepassing van klinische voeding is nodig om dumpingklachten te voorkomen en voedingstoestand te handhaven.

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

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

Overwegingen (update 2016):

In de [NHG-standaard](#) met betrekking tot diagnostiek van vitamine B-12 deficiëntie (september 2014) wordt van een vitamine B12 deficiëntie gesproken wanneer de waarde < 148 pmol/liter is, dit komt overeen met 200 pg/ml. Deze grenswaarden zijn hoger dan voorheen (59 pmol/liter), omdat deze beruiste op de aanwezigheid van anemie. De huidige grens is gebaseerd op voorkomen van de neuropathie als gevolg van vitamine B12 deficiëntie.

Naast de actieve opname van vitamine B12, waarbij de intrinsic factor noodzakelijk is, is opname van vitamine B12 ook via passieve diffusie door het slijmvlies van het darmkanaal mogelijk. Die opname is dus niet afhankelijk van de aanwezigheid van de intrinsic factor. Wel is deze opname veel minder efficiënt en is er dus een hogere dosis vitamine B12 nodig.

Voor het nasaal of sublinguaal toedienen van vitamine B12 is nog minder beschreven, daarnaast is deze vorm van toediening niet voor de Nederlandse markt als geregistreerd product beschikbaar.

Vanuit het patiëntenperspectief kunnen tweemaandelijks injecties om meerdere redenen bezwaarlijk zijn. Er kunnen logistieke bezwaren aan kleven, om iedere twee maanden bij de huisarts deze injectie te halen. Daarnaast kan er bijvoorbeeld prikangst bestaan. Het gebruik van een dagelijkse tablet kan voor deze groep patiënten een uitkomst bieden.

Net als uit de studie van Kim [Kim, 2011] blijkt uit een eerder uitgevoerde studie van Adachi [Adachi, 2000] dat bij patiënten die na een gastrectomie (vanwege een maligniteit) een vitamine B12 deficiëntie hadden ontwikkeld (n=31) een dagelijkse onderhoudsdosering van 750 µg per dag (n=10) of 1500 µg per dag (n=5) gedurende 3 maanden vergelijkbare verbetering van het serum vitamine B12 gaf als de parenterale toediening van maandelijks 500µg (n=6).

Langtermijn-studies naar orale B12 suppletie zijn niet bekend; evenmin is onderzocht in hoeverre de hoge dosis vitamine B12 per os de opname van andere micronutriënten beïnvloed.

Referenties (update 2016):

Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M et al. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency. *Annals of surgery*. 2000;232(2):199-201
#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903597>.

Kim H-I, Hyung WJ, Song KJ et al. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(13):3711-7

Bijlage 1

Deelnemende verenigingen

Versie 2.2 (2017)

De gedurende deze fase gereviseerde onderdelen zijn tijdens de consultatiefase voor commentaar voorgelegd aan alle eerder ook bij versie 2.1 betrokken (mandaterende) organisaties/instanties. Mede naar aanleiding van de ontvangen commentaren zijn de desbetreffende onderdelen vervolgens - met goedvinden van de overige - voor autorisatie alleen voorgelegd aan c.q. geautoriseerd door de inhoudelijk meest betrokken organisaties/instanties: Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Levenmetkanker (LMK) c.q. Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS) stemden in met de gereviseerde modules.

Versie 2.1 (2016)

Initiatief

Deze revisie kwam tot stand dankzij een gezamenlijke projectaanvraag (gealloceerd budget 2014) bij de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De NVMDL (maag-darm-leverartsen) fungeerde als indiener, met ondersteuning van NIV/NVMO (internisten/medisch oncologen), NVNG (nucleair geneeskundigen), NVRO (radiotherapeuten), NVvH (chirurgen), NVVP (pathologen) en IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland).

Organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Mandaterende verenigingen/instanties

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)

Levenmetkanker (LMK) / Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS)
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

Autoriserende verenigingen/instanties

De gereviseerde modules van de richtlijn werden geautoriseerd door:

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

Ook Levenmetkanker (LMK) c.q. Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS) stemden in met de gereviseerde modules.

Versie 1.0 (2009)

Initiatief

Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (LW GIT)

Organisatie

Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)

In samenwerking met

Pallas-health research and consultancy

Mandaterende verenigingen/instanties

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)

Bijlage 2

Maagresectietechniek

De lymfeklierdissectie wordt gedefinieerd volgens de richtlijnen van de Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer. Deze richtlijnen worden ook aanbevolen door de American Joint Committee on Cancer en door de International Union Against Cancer.

In deze richtlijnen worden 16 lymfeklier stations gedefinieerd die rond de maag liggen (Figuur 1). De perigastrische lymfeklieren langs de kleine (station 1, 3 en 5) en grote (station 2, 4 en 6) curvatuur worden gegroepeerd als N1, terwijl de lymfeklieren langs de arteria gastrica sinistra (station 7), de arteria hepatica communis (station 8), de truncus coeliacus (station 9), en de arteria lienalis (station 10 en 11) als N2 gegroepeerd worden. Lymfeklierstation 13 en 14 worden als N3 beschouwd, terwijl de para-aortale lymfeklieren (station 16) als N4 worden beschouwd.

Een D1 dissectie omvat het verwijderen van het aangedane deel van de maag (totaal of subtotaal) en de N1 lymfeklieren inclusief het omentum majus en minus. Bij een D2 dissectie worden ook de N2 klieren verwijderd. Bij de oorspronkelijke D2 dissectie werden ook de milt en pancreasstaart en bloc geresecteerd. Bij een gemodificeerde D2 dissectie worden deze organen gespaard. Bij een D3 en D4 dissectie worden ook de klierstations van respectievelijk N3 en N4 verwijderd.

Totale maagresectie

D1 = 1-7

D1+ = D1 + 8a, 9, 11p

D2 = D1+ + 10, 11d, 12a

Subtotale maagresectie

D1 = 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

D1+ = D1 + 8a, 9

D2 = D1+ + 11p, 12a

Een maagresectie kan worden verricht via een mediane bovenbuiklaparotomie of via laparoscopie.

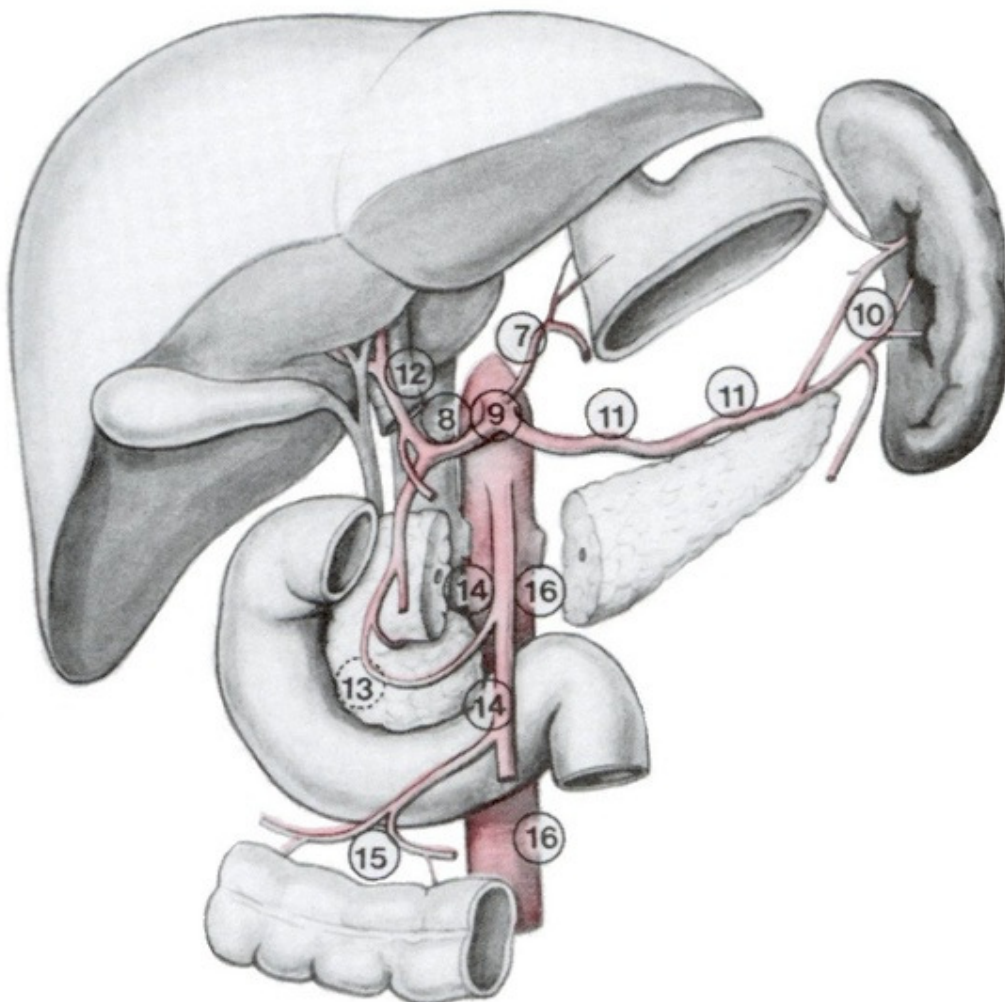
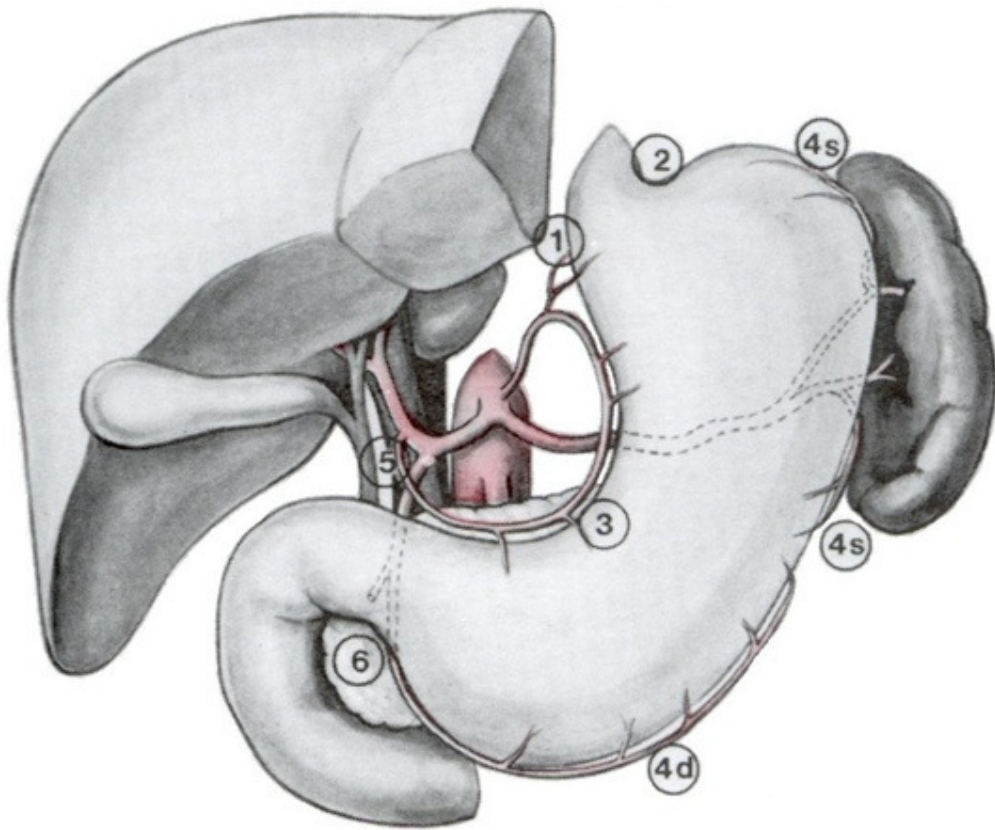
Open benadering

Eerst wordt het omentum majus los gemaakt van het colon transversum. Het omentum majus wordt en bloc met de maag verwijderd (station 4sb en 4d). De arteria gastricoepiploica dextra wordt aan zijn oorsprong doorgenomen (station 6). Het omentum minus wordt zo dicht mogelijk bij de lever doorgenomen en de arteria gastrica dextra geligeerd (station 3 en 5). Het duodenum ter hoogte van de arteria gastroduodenalis wordt vrij gemaakt en postpylorisch doorgenomen met een stapler. Nu

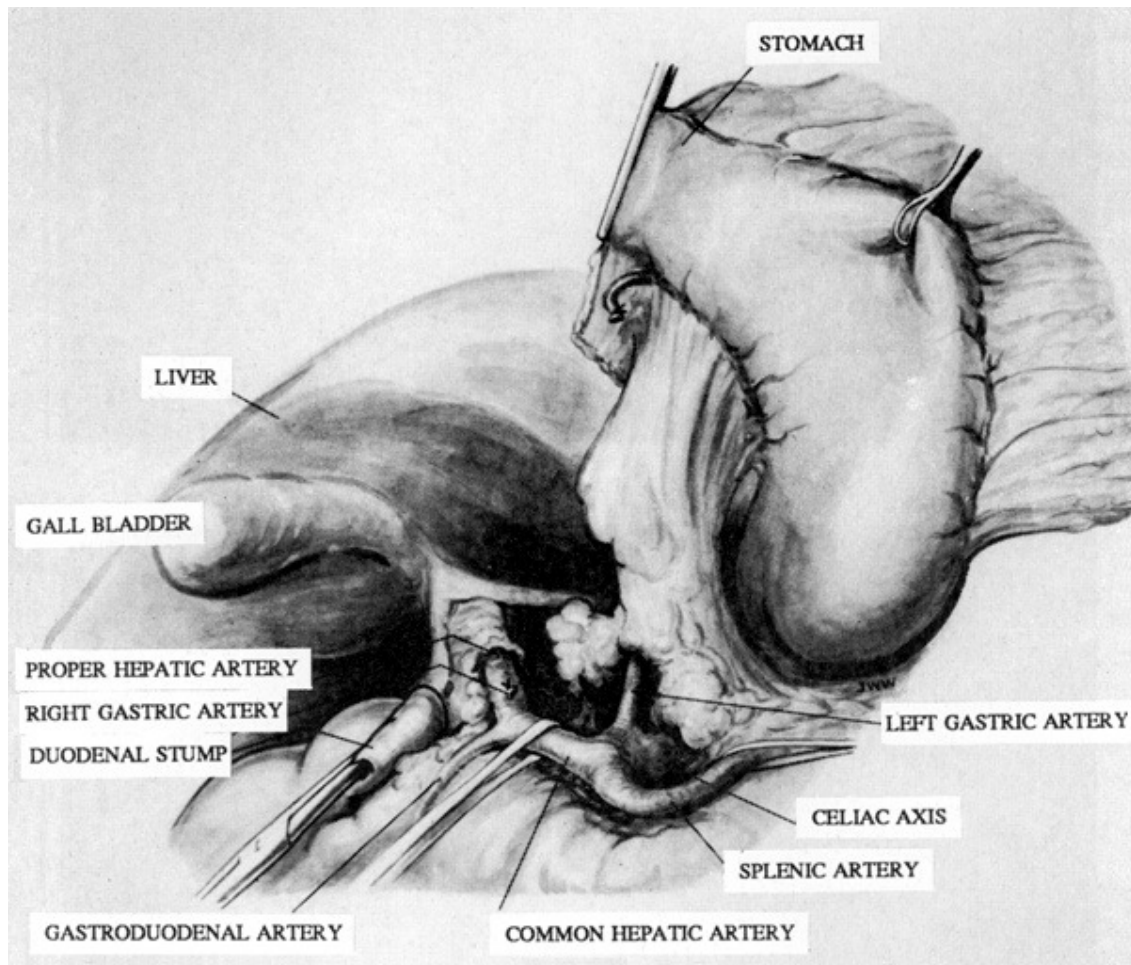
kunnen de lymfeklieren langs de arteria hepatica worden vrijgeprepareerd (station 8). De arteria hepatica wordt vervolgd richting het ligamentum hepatoduodenale, alwaar station 12 wordt geëxcideerd. De arteria hepatica volgend richting truncus coeliacus leidt naar de arteria gastrica sinistra, die aan zijn oorsprong wordt doorgenomen (station 7). De klieren langs de truncus coeliacus (station 9) kunnen nu worden vrijgeprepareerd (figuur 2). In geval van een subtotale gastrectomie worden alle takken van de arteria gastrica sinistra naar de maag vanaf de peritoneale omslagplooï tot aan de resectielijn geligeerd en doorgenomen (station 1 en 3; figuur 3). In het geval van een totale maagresectie worden deze stations en bloc geresecteerd. Vervolgens lymfadenectomie langs de arteria lienalis tot in de milthilus (station 10 en 11). Bij een totale maagresectie worden station 4sa en 2 geresecteerd, waarbij de fundus van de maag wordt gemobiliseerd. Vervolgens doornemen proximale maag of oesophagus en uitnemen preparaat. Anastomosereren met Roux-Y of, in het geval van een distale maagresectie kan BII-reconstructie overwogen worden. Er wordt een vriescoupe verricht indien geen marge van 6 cm (intestinaal type adenocarcinoom) of 8 cm (diffuus type adenocarcinoom) kan worden verkregen en een ruimere resectie mogelijk is.

Laparoscopische benadering

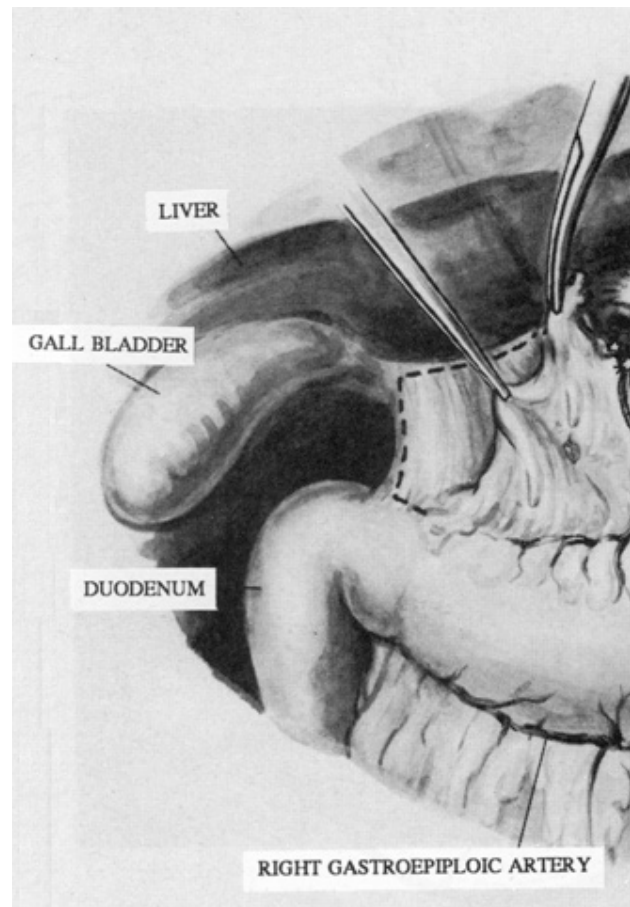
Open introductie supraumbilicaal en creëren pneumoperitoneum met een maximale druk van 15 mmHg. Onder zicht inbrengen van 3 of 4 werktroscars in de bovenbuik. De lever wordt opgespannen met een leverhandje of de Nathanson leverretractor, welke via een separate incisie wordt ingebracht. De dissectie is als in open chirurgie. Veelal wordt aangevangen met het openen van het ligamentum hepatogastrica dicht op de lever, waarbij de bursa omentalis wordt geopend. Vervolgens verrichten van de lymfadenectomie van station 1, 3, 5, 7-12 en ligeren a/v gastrica dextra en sinistra. Verrichten van de omentectomie, ligeren van de a/v gastro-epiploica dextra en sinistra aan de grote curvatuurzijde en eventueel de vasa brevia (totale maagresectie), lymfadenectomie station 4 en 6, afstapelen duodenum en oesophagus of proximale maag, evt. vriescoupe en anastomosereren zoals beschreven bij de open benadering.



Figuur 2



Figuur 3



Figuur 1

Lymfeklieren die de maag omgeven:

- 1 = rechter paracardiale lymfeklieren
- 2 = linker paracardiale lymfeklieren
- 3 = lymfeklieren langs de curvatura minor
- 4 = lymfeklieren langs de curvatura major
- 5 = suprapylorische lymfeklieren
- 6 = infrapylorische lymfeklieren
- 7 = lymfeklieren langs de arteria gastrica sinistra
- 8 = lymfeklieren langs de arteria hepatica communis
- 9 = lymfeklieren langs de truncus coeliacus
- 10 = lymfeklieren in de milthilus

TABLE 1: Regional lymph nodes.

No. 1	Right paracardial LN
No. 2	Left paracardial LN
No. 3a	LN along the left gastric vessels
No. 3b	LN along the right gastric vessels
No. 4sa	LN along the short gastric vessels
No. 4sb	LN along the left gastroepiploic vessels
No. 4d	LN along the right gastroepiploic vessels
No. 5	Suprapyloric LN
No. 6	Infrapyloric LN
No. 7	LN along the left gastric artery
No. 8a	LN along the common hepatic artery (anterosuperior group)
No. 8b	LN along the common hepatic artery (posterior group)
No. 9	LN along the celiac artery
No. 10	LN at the splenic hilum
No. 11p	LN along the proximal splenic artery
No. 11d	LN along the distal splenic artery
No. 12a	LN in the hepatoduodenal ligament (along the hepatic artery)
No. 12b	LN in the hepatoduodenal ligament (along the bile duct)
No. 12p	LN in the hepatoduodenal ligament (behind the portal vein)
No. 13	LN on the posterior surface of the pancreatic head
No. 14v	LN along the superior mesenteric vein
No. 14a	LN along the superior mesenteric artery
No. 15	LN along the middle colic vessels
No. 16a1	LN in the aortic hiatus
No. 16a2	LN around the abdominal aorta (from the upper margin of the celiac trunk to the lower margin of the left renal vein)
No. 16b1	LN around the abdominal aorta (from the lower margin of the left renal vein to the upper margin of the inferior mesenteric artery)
No. 16b2	LN around the abdominal aorta (from the upper margin of the inferior mesenteric artery to the aortic bifurcation)
No. 17	LN on the anterior surface of the pancreas head
No. 18	LN along the inferior margin on the pancreas
No. 19	Infradiaphragmatic LN
No. 20	LN in the esophageal hiatus of the diaphragm
No. 110	Paraesophageal LN in the lower thorax
No. 111	Supradiaphragmatic LN
No. 112	Posterior mediastinal LN

- 11 = lymfeklieren langs de arteria lienalis
- 12 = lymfeklieren in het ligamentum hepatoduodenale,
- 13 = lymfeklieren aan de achterzijde van de pancreaskop
- 14 = lymfeklieren aan de basis van het mesenterium
- 15 = lymfeklieren in het mesocolon transversum
- 16 = para-aortale lymfeklieren

Bijlage 4

Gebruikte definities pathologie

Tumor type

Het meest voorkomende tumortype in de maag is het adenocarcinoom. Deze kan worden onderverdeeld in het intestinale type en diffuse type, volgens de Lauren classificatie: het intestinale subtype vormt herkenbare klierbuizen (overwegend goed tot matig gedifferentieerd), terwijl diffuse carcinomen bestaan uit tumorcellen die weinig cohesie vertonen, deze zijn per definitie slecht gedifferentieerd. Wanneer beide componenten in gelijke mate aanwezig zijn wordt gesproken van mixed type. Daarnaast maakt de WHO classificatie onderscheid in tubulair, papillair, mucineus en “poorly cohesive adenocarcinoom” (inclusief zegelringcelcarcinoom) of een gemengd type. Voor diagnose mucineus carcinoom dient tenminste 50% van de tumor uit slijmmeren te bestaan. Daarnaast komen een aantal zeldzamere subtypen voor (WHO 2010).

Voor de verslaglegging van biopten is het zinvol om de Lauren classificatie toe te voegen, omdat het in sommige gevallen het type chirurgie mede kan bepalen.

Voor de verslaglegging van resectiepreparaten wordt gebruik van de Palga Protocol Module geadviseerd. Hierbij wordt zowel de Lauren classificatie als de WHO classificatie vermeld.

Differentiatiegraad

Gradering van adenocarcinomen geldt vooral bij tubulaire en papillaire adenocarcinomen en niet voor andere subtypes. Het “poorly cohesive adenocarcinoom” is per definitie slecht gedifferentieerd. Over de gradering van mucineuze adenocarcinomen is geen consensus. We maken onderscheid in goede/matige en slechte differentiatie. De tumor wordt gegradeerd op het slechtst gedifferentieerde gebied; de invasieve rand van de tumor moet echter buiten beschouwing worden gelaten.

Bijlage 5

Versie 2.1 (2016)/versie 2.2 (2017)

Ook voor deze revisie(s) van de richtlijn benoemde een kerngroep van de richtlijnwerkgroep vooraf (oktober 2014) een aantal mogelijke knelpunten/potentiële uitgangsvragen (zie tabel 2).

Tabel 2 Knelpunten benoemd door de kerngroep

Knelpunt	Omschrijving
1	Wanneer sprake van verhoogd risico op maagcarcinoom?
2	Wanneer screening geïndiceerd?
3	Hoe screening plaats vindt / plaats moet vinden?
4	Plaats van EUS/PET in diagnostisch traject?
5	Rol van routine laparoscopie bij operabel maagcarcinoom?
6	Verschil in kwaliteit van leven tussen partiële of totale maagresectie?
7	Rol van voeding tijdens pre- en postoperatieve fase van behandeling?
8	Waarde van bepaling <i>Helicobacter</i> bij patiënt en huisgenoten?
9	Postoperatieve mortaliteit bij palliatieve resectie?
10	Leverresectie bij metastasen?
11	Verslaglegging in pathologieverslag?
12	Bepaling Her2Neu receptorstatus?
13	Rol adjuvante chemoradiatie bij R1 resectie?
14	Meerwaarde radiotherapie bij behandeling curabel maagcarcinoom?
15	Rol adjuvante chemotherapie bij uitblijven pathologische respons op neoadjuvante therapie?
16	Waarde adjuvante therapie indien geen neoadjuvante therapie gegeven?
17	Beleid bij peritonitis carcinomatosa zonder meetbare laesie?
18	Plaatsbepaling HIPEC bij carcinomatosis en maagcarcinoom?
19	Rol systemische therapie bij behandeling gemetastaseerde ziekte?
20	Rol palliatieve radiotherapie bij behandeling gemetastaseerde ziekte?
21	Vraag of patiënten i.v.m. verlies van miltfunctie (na o.a. radiotherapie) gevaccineerd moeten worden?
22	Aanbevelingen m.b.t. suppletie ijzer, foliumzuur, calcium en vitamine D in hoofdstuk micronutriënten?
23	Meerwaarde centralisatie van zorg (maagkankerbehandelingen combineren met slokdarmkankerbehandelingen)?

In november 2014 is een multidisciplinaire knelpunteninventarisatie uitgevoerd waarin is gevraagd om deze knelpunten te prioriteren en knelpunten die in Nederland nog meer leven rond dit onderwerp aan te geven. Deze knelpunteninventarisatie is verstuurd naar: Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), Nederlandse Vereniging voor Gastro Intestinale Chirurgie (NVGIC), Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO), Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR), Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO), Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO), Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD), Vereniging voor Oncologieverpleegkundigen (VvOV, V&VN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Verenso (specialisten ouderengeneeskunde), KWF Kankerbestrijding, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland (Nefarma), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), Dutch Oesophageal Cancer Group (DOCG), Dutch Gastric Cancer Group (DGCG) en Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA).

Tevens is de inventarisatie voor verdere verspreiding onder patiënten(verenigingen) verstuurd naar Levenmetkanker (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisatie, NFK).

In totaal hebben 182 professionals de enquête gestart en deels ingevuld, vooral chirurgen (35), diëtisten (23), internisten en radiotherapeuten (elk 17), verpleegkundigen (16), MDL-artsen (14) en pathologen (13).

Van deze 182 respondenten hebben er 95 (52%) de knelpunten volledig geprioriteerd, met name chirurgen (29), internisten en radiotherapeuten (elk 13) en MDL-artsen (12).

De meerderheid van de respondenten (57,4% van de 182 respectievelijk 56,8% van de 95) werkte in perifere ziekenhuizen; de grootste groep (34,7 respectievelijk 31,6%) zag gemiddeld 1-5 patiënten met maagcarcinoom per jaar.

Hoogst geprioriteerde knelpunten (gebaseerd op de 95 respondenten die de enquête volledig invulden) waren achtereenvolgens: rol adjuvante chemoradiatie bij R1 resecties (knelpunt 13), rol adjuvante chemotherapie bij uitblijven pathologische respons op neoadjuvante therapie (knelpunt 15), meerwaarde centralisatie (knelpunt 23), plaatsbepaling HIPEC (knelpunt 18), meerwaarde radiotherapie bij behandeling curabel maagcarcinoom (knelpunt 14), verschil in kwaliteit van leven tussen partiële of totale maagresectie (knelpunt 6).

Budgettaire beperkingen en kosten van met name literatuuronderzoek dwingen tot keuzes. Naast de uitkomsten van de enquête heeft de werkgroep daarbij bijvoorbeeld ook rekening gehouden met de vooraf (door de werkgroep zelf) ingeschatte kwantiteit en kwaliteit van reeds beschikbare relevante literatuur (evidence); de eventuele beschikbaarheid van andere (bijvoorbeeld internationale) recente richtlijnen of qua functie mogelijk daarmee vergelijkbare documenten (bijvoorbeeld SONCOS normeringsrapport); spreiding van aandachtspunten over verschillende betrokken disciplines.

Knelpunteninventarisatie

Versie 1.0 (2009)

De kerngroep van de richtlijnwerkgroep heeft voor negen domeinen van zorg knelpunten benoemd, die als leidraad voor de Nederlandse richtlijn dienden. In juni 2007 is een multidisciplinaire knelpunteninventarisatie uitgevoerd waarin is gevraagd om deze twintig knelpunten (zie tabel 1) te prioriteren en knelpunten die in Nederland nog meer leven rond dit onderwerp aan te geven. Prioritering van de knelpunten door de respondenten gebeurde door de mate van belang van het knelpunt als 'hoog', 'gemiddeld', 'laag' of 'geen mening' aan te duiden.

Tabel 1 Knelpunten benoemd door de kerngroep

Knelpunt	Omschrijving
	Screening en surveillance
1	Zijn er risicogroepen te definiëren waarvoor screening of surveillance aan te bevelen is?
2	Hoe moet er gescreend worden en met welke frequentie?
	Diagnostiek
	Wat is de waarde van de verscheidene/verschillende diagnostische modaliteiten voor het preoperatief stadiëren van maagcarcinoom?

3	Wat is de rol van endo-echografie (EUS), al dan niet in combinatie met FNA t.a.v. diepte-invasie c.q. lymfklierstadiëring (T en N stadium)?
4	Wat is de rol van CT-thorax, CT of echo lever/abdomen?
5	Heeft X-thorax waarde?
6	Wat is de waarde van puncteren (lineair EUS)?
7	Is er plaats voor diagnostische laparoscopie in diagnostische work-up?
8	Wat is de rol van PET/CT?
	Chirurgische behandeling
9	Welke operatie verdient met de huidige stand van zaken de voorkeur bij in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom: D1 versus D2, (o.a. uitgebreidheid lymfklierdissectie, pancreasstaatresectie)?
10	Kan chirurgie overal plaatsvinden of zou chirurgie moeten worden geconcentreerd in gespecialiseerde centra?
	Lokaal palliatieve behandelingen
11	Is er plaats voor palliatieve resecties of zijn er alternatieven?
12	Waaruit zou palliatieve chirurgie moeten bestaan en welke patiënten komen hiervoor in aanmerking?
	Neo-adjuvante behandeling
13	Wat is de meerwaarde van multimodaliteitsbehandeling voor of na chirurgische behandeling, meer specifiek van respectievelijk (neo) adjuvante chemo en (neo)adjuvante chemoradiatie?
	Pathologie
14	Aan welke eisen moet het standaard PA-verslag en onderzoek (o.a. uitsnijtechniek) voldoen?
	Early gastric cancer
	Wat is de definitie en behandeling van early gastric cancer?
15	Classificatie en behandeling
16	Welke patiënt met early gastric cancer komt in aanmerking voor chirurgische resectie?
17	Wat is de beste behandeling voor early gastric cancer (endoscopische resectie lokaal versus chirurgische resectie)?
	Follow up
18	Is follow-up noodzakelijk, door wie, hoe en hoe vaak?
	Systemische behandeling
19	Wat is de rol van systemische behandeling bij het gemetastaseerd of inoperabel maagcarcinoom?
20	Welke systemische therapie?

De knelpunteninventarisatie is verstuurd naar Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Nederlandse Vereniging van Diëtisten, Nederlands Huisartsen Genootschap, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie, Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren, regionale IKC tumorwerkgroepen, patiëntenverenigingen (Stichting Doorgang; hiervoor is een aangepaste versie van de knelpunteninventarisatie gemaakt).

In totaal hebben 137 respondenten uit verschillende disciplines op de knelpunteninventarisatie voor professionals gereageerd, met name chirurgen (37), oncologieverpleegkundigen (20), medisch oncologen (19), MDL-artsen (18) en radiotherapeuten (10). De knelpunteninventarisatie voor patiënten werd door twee patiënten ingevuld.

Kort samengevat, werden de meeste vooraf door de kerngroep benoemde knelpunten van belang geacht om deze uit te werken, met als hoogste prioritering (in volgorde van percentage): meerwaarde multimodaliteitsbehandeling (knelpunt 13: 72,0%), beste behandeling early gastric cancer (knelpunt 17: 62,9%), rol CT (knelpunt 4: 61,7%), bij welke patiënt met early gastric cancer chirurgische resectie (knelpunt 16: 58,6%),

welke operatie (knelpunt 9: 57,3%), plaats palliatieve resecties/alternatieven (knelpunt 11: 55,8%) en rol van systemische behandeling (knelpunt 19: 55,2%).

Van de nieuwe knelpunten die uit de inventarisatie naar voren kwamen, werd een knelpunt betreffende indicatie voor voedings- en/of vitamine-ondersteuning aan de lijst van onderwerpen voor de richtlijn (zie bijlage 6 - Uitgangsvragen) toegevoegd. De andere nieuwe knelpunten kunnen mogelijk bij de revisie van de richtlijn worden meegenomen.

Bijlage 6

Uitgangsvragen

Versie 2.2 (2017)

Module Early gastric cancer

- Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van EMR in vergelijking met chirurgische maagresectie bij patiënten met een vroegcarcinoom?
- Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van ESD in vergelijking met chirurgische maagresectie bij patiënten met een vroegcarcinoom?
- Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van EMR in vergelijking met ESD bij patiënten met een vroegcarcinoom?

Module Chirurgie

- Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van beperkte lymfeklierdissectie in vergelijking met uitgebreide lymfeklierdissectie bij patiënten met in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom (bij totale maagresectie)?
- Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van totale omentectomie in vergelijking met partiële omentectomie bij patiënten met in opzet curatief te behandelen (maagresectie) maagcarcinoom?
- Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van laparoscopische techniek - in vergelijking met open chirurgische techniek - bij partiële respectievelijk totale maagresectie bij patiënten met in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom?

Versie 2.1 (2016)

Module Stadiëring van het maagcarcinoom

- Wat is de waarde van diagnostische laparoscopie bij patiënten met een op basis van imaging in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom?
- Wat zijn de diagnostische accuratesse en klinische impact van FDG-PET(/CT) vergeleken met (contrast)CT voor de detectie van metastasen bij patiënten met maagcarcinoom (primair of verdenking recidief)?

Module (Neo)adjuvante behandelingen

- Wat voegt adjuvante chemoradiatie toe aan de overall survival en lokale controle bij patiënten met (R0/R1) maagresectie?

Module Recidief en metastasen

- Welke eerstelijns behandeling - systeemtherapie (chemo- en/of targeted therapie) of standaard chemotherapie - zorgt voor de beste uitkomst bij patiënten met een gemetastaseerd of voortgeschreden irresectabel of een recidief carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang, in termen van kwaliteit van leven, progressievrije en algehele overleving?
- Welke tweedelijns behandeling - best supportive care of systeemtherapie (chemo- en/of targeted therapie) - zorgt voor de beste uitkomst bij patiënten met een gemetastaseerd of voortgeschreden irresectabel of een recidief carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang, in termen van kwaliteit van leven, progressievrije en algehele overleving?
- Wat is de waarde van hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom of een lokaal vergevorderd maagcarcinoom?

Module Voeding

- Is er bij patiënten met een partiële of totale maagresectie een verschil in mate van vitamine B12 deficiëntie bij oraal/nasaal toediening vergeleken met intramusculaire toediening?

Versie 1.0 (2009)

Screening en surveillance

- Wat zijn algemene aanvaarde risicofactoren voor het ontstaan van maagcarcinoom?
- Wat zijn predisponerende condities voor het ontstaan van maagcarcinoom?
- Wat is er bekend en welke aanbevelingen kunnen er worden gegeven voor screening op maagcarcinoom?

Diagnostiek

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

Chirurgische behandeling

- Welke operatie verdient met de huidige stand van zaken de voorkeur bij in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom (uitgebreidheid t.a.v. maag en belendende organen, o.a. uitgebreidheid lymfklierdissectie, pancreas- en miltresectie)?
- Kan chirurgie overal plaatsvinden of zou chirurgie moeten worden geconcentreerd in gespecialiseerde centra?

Lokaal palliatieve behandelingen

- Is er plaats voor palliatieve resecties of zijn er alternatieven?
- Waaruit zou palliatieve chirurgie moeten bestaan en welke patiënten komen hiervoor in aanmerking?

Neo-adjuvante behandeling

- Wat is de plaats van (neo-)adjuvante chemotherapie, radiotherapie dan wel chemoradiotherapie bij de chirurgische behandeling van het maagcarcinoom?

Early gastric cancer

- Definitie EGC en histologische terminologie?
- Welke patiënten komen in aanmerking voor lokale resectie?
 - klassieke indicatie voor endoscopische resectie?
 - uitbreiding van de indicatie voor endoscopische resectie?
- Welke work-up is noodzakelijk alvorens tot een EMR kan worden overgegaan?
- Endoscopische mucosale resectie of endoscopisch submucosale dissectie?
- Complicaties en maatregelen rondom een endoscopische resectie?
- Voorwaarden histologisch onderzoek resectiepreparaat?
- Wat te doen bij positieve resectievlakken na endoscopische resectie?
- Lange termijn uitkomsten en endoscopische follow-up?

Postoperatief beleid

- Follow-up. Is follow-up noodzakelijk en zo ja, hoe lang en hoe vaak?
- Voeding. Is er reden voor voedings- en/of vitamine-ondersteuning?

Systemische behandeling

- Wat is de rol van systemische behandeling bij gemetastaseerde of het niet resectabele maagcarcinoom?
- Welke therapie komt hiervoor in aanmerking?

Pathologie

- Wat zijn de minimaal vereiste klinische gegevens die door de chirurg vermeld moeten worden op het aanvraagformulier?
- Wat is de minimale dataset die vermeld moet worden in de conclusie van een pathologisch verslag?
- Wat is het minimale aantal lymfklieren dat onderzocht moet worden voor het vaststellen van het N stadium?
- Wat is er bekend over de invloed van neoadjuvante therapie op de histologie van het maagcarcinoom?

- Wat zijn de aanvullende eisen die aan de patholoog worden gesteld in het kader van de behandeling van Early Gastric Cancer?

Bijlage 7

Lijst met afkortingen

Versie 2.2 (2017)

Afkorting	betekenis
FISH	Fluorescence in situ hybridization
Her2Neu	Human epidermal growth factor receptor 2
IHC	Immunohistochemistry
ISH	In situ hybridization
KLASS	Korean laparoscopic gastrointestinal surgery study
OMEGA	Omentectomy in radical gastrectomy for gastric cancer
P1 / P2 / P3	P1: metastasen in aangrenzend peritoneum, maar niet in peritoneum op afstand P2: een paar metastasen in peritoneum op afstand P3: veel metastasen in peritoneum op afstand
SISH	Silver in situ hybridization
ToGA	Trastuzumab for gastric cancer

Versie 2.1 (2016)

Afkorting	betekenis
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
LMK	Levenmetkanker (eerder NFK)
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
PASKWIL	Palliatief, effectiviteit Adjuvant, effectiviteit Specifieke bijwerkingen Kwaliteit van Leven Impact van behandeling

	Level of evidence
SPKS	Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal

Versie 1.0 (2009)

Afkorting	betekenis
AFP	marker
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
b.h.i.	betrouwbaarheidsinterval
Big endothelin-1	marker
BMI	Body Mass Index
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
<i>CDH1 / E-cadherin-mutaties</i>	
CT-scan	computer tomografie scan
CPT-11	irinotecan
CT's	Controlled Trials (Gecontroleerde studies)
D0	
D1	D1 dissectie omvat het verwijderen van het aangedane deel van de maag (distaal of totaal) en de N1 lymfklieren inclusief het omentum majus
D2	D2 dissectie omvat naast D1 ook verwijderen van N2 lymfklieren
D3	D3 dissectie omvat naast D2 ook het verwijderen van de N3 lymfklieren
D4	D4 dissectie omvat naast D3 ook het verwijderen van de para-aortale klieren
DF	docetaxel en fluorouracil
DGCG	Dutch Gastric Cancer Group
EAP	Etoposide, adriamycin en cisplatinum

ECF	ECF (epirubicin, cisplatinum en 'protracted venous-infusion' FU,
ECF	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil
ECX	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil (ECF) of capecitabine ECX
EGC	Early Gastric Cancer
EOF	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil (ECF) of capecitabine ECX), of naar epirubicine en oxaliplatin met fluorouracil (EOF)
EOX	epirubicine met cisplatinum met of fluorouracil (ECF) of capecitabine ECX), of naar epirubicine en oxaliplatin met fluorouracil (EOF) of capecitabine (EOX).
ELFE	Epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil, etoposide
EMR	Endoscopische mucosale resectie
ESD	endoscopisch submucosale dissectie
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Endoscopic Ultra Sound (endosonografie)
FAMTX	pre-operatieve 5-Fluor-ouracil, doxorubicin en methotrexate
FEMTX	5-Fluor-ouracil, Epirubicine en methotrexate
FDG-PET	fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FU	fluorouracil
5-FU/LV	5-fluorouracil en leucovorin
GJJ	gastrojejunostomie
GOO	Gastric Outlet Obstruction
HE	<i>Haematoxyline-Eosine</i>
HP infectie	Helicobacter Pylori infectie
HR	Hazard Rate
IGCLC criteria	International Gastric Cancer Linkage Consortium criteria
ILF	irinotecan, leucovorin en fluorouracil

JGCA	Japanse Gastric Cancer Association
KWF Kankerbestrijding	Koningin Wilhelmina Fonds Kankerbestrijding
MAGIC trial	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial
MDCT	Multidetector Row Computed Tomography
MGC	metachronous gastric cancer
MMC	mitomycin
MMR defect	Mismatch Repair Defect
MPR-reconstructies	Multi Planaire Reconstructies
MRI	Magnetische Resonantie Imaging
M-stadium	Metastase-Stadium
NCR	National Cancer Registration
N-Stadium	Lymfklier-Stadium
OR	Odds Ratio
PELFW schema	cisplatinum, epidoxorubicin en glutathione met ondersteuning van filgrastim)
PET	positron emissie tomografie
PPIs	protompompremmers
RCT	Randomized Controlled Trials (Gerandomiseerde gecontroleerde studies)
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatief Risico
S-1	orale chemotherapie (een 5-FU-afgeleide
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
sm1	minimale submucosale ingroei
SWOG	Southwest Oncology Group
TC	docetaxel samen met cisplatinum

TCF	docetaxel samen met cisplatinum (TC) of samen met cisplatinum en 5-FU
TNM classificatie	Tumor (lymph) Nodes Metastasis classificatie
T-Stadium	Tumor-Stadium
VIKC	Vereniging van Integrale Kankercentra

Bijlage 8

Samenstelling werkgroep

Versie 2.1 (2016)/versie 2.2 (2017)

Voor deze revisies van de richtlijn is najaar 2014 een nieuwe multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Daarbij zijn enkele nieuwe mandaterende verenigingen toegevoegd (zie [bijlage 1](#)). Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zorgde voor de ondersteuning en begeleiding van de werkgroep.

Versie 1.0 (2009)

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is najaar 2007 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Medisch specialisten werkzaam bij de diagnostiek en behandeling van het maagcarcinoom zijn afgevaardigd namens de wetenschappelijke- en beroepsverenigingen (zie [bijlage 1](#)). Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen en vertegenwoordiging van de verschillende disciplines. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en hebben van hun verenigingen het mandaat voor hun inbreng gekregen. Een diëtist was verantwoordelijk voor het onderwerp 'indicaties voor voedings- en/of vitamine ondersteuning'. Medewerkers van onderzoeksbureau Pallas gaven methodologische ondersteuning aan de werkgroep. Twee medewerkers van de VIKC waren verantwoordelijk voor de secretariële ondersteuning en procesbegeleiding.

Bijlage 9

Werkgroepleden

Versie 2.1 (2016)/versie 2.2 (2017)

Kerngroepleden

Prof. dr. P.D. Siersema, voorzitter, maag-darm-leverarts (NVMDL)
Mw. dr. A. Cats, voorzitter, maag-darm-leverarts (NVMDL)
Mw. prof. dr. H.W.M. van Laarhoven, internist-oncoloog (NIV/NVMO)
Mw. dr. K.J. Neelis, radiotherapeut-oncoloog (NVRO)
Dr. E.J. Spillenaar-Bilgen, chirurg (NVvH)

Overige werkgroepleden

Mw. C.M.M. Acosta-van de Griendt, verpleegkundig specialist (V&VN)
Mw. dr. M.G.E.M. Ausems, klinisch geneticus (VKGN)
Dr. M.J. Deenen, klinisch farmacoloog/ziekenhuisapotheker (NVZA)
Mw. A. Droop, diëtist (NVD)
Mw. dr. S.S. Gisbertz, chirurg (NVvH)
Mw. dr. N.C.T. van Grieken, patholoog (NVVP)
Dr. H.H. Hartgrink, chirurg (NVvH)
Mw. prof. dr. G.A.P. Hospers, internist-oncoloog (NIV)
Dr. E.P.M. Jansen, radiotherapeut-oncoloog (NVRO)
Mw. drs. J.H.F. Leemhuis, patiëntenvertegenwoordiger (Lmk)
Dr. J. Nederend, radioloog (NVvR)
Drs. F.P.J. Peters, internist-oncoloog (NIV)
Mw. dr. J.W. van Sandick, chirurg-oncoloog (NVvH)
Dr. S.H. Sastrowijoto, patholoog (NVVP)
Mw. dr. E.M. Timmermans, patiëntenvertegenwoordiger (SPKS)
Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige (NVNG)
Mw. D. Westenberg, verpleegkundig specialist (V&VN)

Ondersteuning IKNL

Drs. J.J.F. de Groot, senior adviseur
Mw. N.J. Munneke, secretaresse
Mw. dr. L. Veerbeek, adviseur (tot 1 januari 2016)

Versie 1.0 (2009)

Dr. R.L.H. Jansen, voorzitter, internist-oncoloog,
Dr. J.J.G.H.M. Bergman, maag-darm-leverarts
Mw. A. Droop, diëtiste
Dr. M. Eeftinck Schattenkerk, chirurg
Mw. dr. N.C.T. van Grieken, patholoog
Dr. H.H. Hartgrink, oncologisch chirurg
Mw. dr. G.A.P. Hospers, internist-oncoloog
E.P.M. Jansen, radiotherapeut
Dr. F.M. Nagengast, maag-darm-leverarts
Mw. dr. I.D. Nagtegaal, patholoog
Mw. dr. E.L. van Persijn van Meerten, radioloog
Prof.dr. P.D. Siersema, maag-darm-leverarts
Dr. B.L.A.M. Weusten, maag-darm-leverarts
Mw. dr. I.M.A. Jounq, procesbegeleider

Redactie

Dr. H.H. Hartgrink, oncologisch chirurg

Dr. R.L.H. Jansen, internist-oncoloog

Mw. dr. I.M.A. Joung, procesbegeleider

Mw. S. Janssen-van Dijk, secretaresse

Bijlage 10

Wetenschappelijke bewijsvoering

Versie 2.2 (2017)

De evidence based aanpassingen m.b.t. onderdelen behandeling vroegcarcinoom, lymfadenectomie, omentectomie en laparoscopische versus open maagresectie zijn gebaseerd op systematische searches naar en beoordeling van relevante literatuur; daarbij is gebruik gemaakt van de GRADE methodiek. De aanpassingen m.b.t. de onderdelen Her2Neu (pathologie) en postoperatief beleid (voeding) zijn gebaseerd op elders ontwikkelde (inter)nationale richtlijnen.

Versie 2.1 (2016)

De evidence based aanpassingen van de richtlijn zijn gebaseerd op systematische searches naar en beoordeling van relevante literatuur. Zie bijlage 17, 18, 19, 20 21, 22 en 23 voor meer informatie over de gebruikte zoekstrategieën. Wat betreft de beoordeling is voor de gereviseerde 'diagnostische (sub)modules' (over respectievelijk diagnostische laparoscopie en FDG-PET) gebruik gemaakt van de EBRO methodiek. Voor de overige - 'therapeutische' - (sub)modules (over respectievelijk adjuvante chemoradiatie, systeemtherapie, HIPEC en vitamine B12 toediening) is gebruik gemaakt van de GRADE methodiek.

Versie 1.0 (2009)

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er is een goede, recente richtlijn beschikbaar van SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) over 'Management of oesophageal and gastric cancer' ¹⁹⁹. Voor deze richtlijn is op systematische wijze naar literatuur gezocht en is een beoordeling op basis van niveaus van bewijs aan de literatuur gegeven. Deze richtlijn was het uitgangspunt voor de huidige richtlijn, dat wil zeggen dat de huidige richtlijn gebaseerd is op de studies gebruikt in de SIGN richtlijn, aangevuld met meer recente studies. Om deze reden is de zoekactie beperkt tot de periode vanaf 2002. Recente studies (tot en met januari 2008) zijn hieraan toegevoegd. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

Er werd gezocht in de databases Medline en de Cochrane Library. Voor iedere vraag werd een aparte zoekstrategie gebruikt (zie zoekstrategie). Gezocht werd naar publicaties in de talen Nederlands, Engels, Duits en Frans. 'Case-reports' werden geëxcludeerd. Referentielijsten van andere richtlijnen aangaande maagcarcinomen (Earle 2003⁶²; NCCN 2008²⁶¹; Peeters 2008¹⁷⁰) werden gescreend op het voorkomen van nieuwe referenties. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen.

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'best evidence' en daarom werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht; 1. Meta-analyses en systematische reviews; 2. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's); 3. Gecontroleerde studies (CT's). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt controleonderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en geclassificeerd naar mate van bewijs, waarbij de indeling in tabel 1 is gebruikt (gebaseerd op Handleiding Richtlijnontwikkeling CBO²⁵⁸).

Indien er voor een bepaalde vraag voldoende kwalitatief goede studies van een hoger niveau beschikbaar

waren werd geen gebruik gemaakt van studies van een lager niveau. Bijvoorbeeld als er een goede systematische review beschikbaar was die de vraag beantwoordde is niet verder gezocht naar RCT's. Als er geen systematische review maar wel voldoende goed uitgevoerde RCT's waren is niet gezocht naar CT's.

De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

Bijlage 11

Actualisatie

Versie 2.1 (2016)/versie 2.2 (2017)

De bij deze revisie gewijzigde c.q. toegevoegde modules zijn in juni 2016 geautoriseerd. Naast deze modules is een eerste, voorlopige versie van een bijlage 11 *Onderhoudsplan* opgesteld. Het is de bedoeling dat een (nog in te stellen) richtlijnwerkgroep c.q. kerngroep met verlengd mandaat voortaan jaarlijks beoordeelt voor welke bestaande modules er nieuwe relevante evidence is gepubliceerd én of er nieuwe relevante knelpunten zijn. Op basis daarvan adviseert deze werkgroep c.q. kerngroep de betrokken verenigingen welke modules c.q. onderwerpen bij nieuw tussentijds onderhoud van de richtlijn de hoogste prioriteit hebben.

Versie 1.0 (2009)

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op 5 jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit het programmabureau VIKC bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2013 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een herziene versie van de richtlijn.

Bijlage 12

Houderschap richtlijn

Versie 2.1 (2016)/versie 2.2 (2017)

Met het oog op toekomstig onderhoud van de richtlijn (zie bijlage 11) heeft de NVMDL zich bereid verklaart voor deze richtlijn als coördinerend regiehouder op te willen treden.

Versie 1.0 (2009)

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. De VIKC is financieel verantwoordelijk en draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Bijlage 13

Juridische betekenis van richtlijnen

Een richtlijn is geen wettelijk voorschrift, maar een document met wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts

Bijlage 14

Verantwoording

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg. IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van kwaliteit en het faciliteren van samenwerkingsverbanden. Ons doel is de beste zorg voor iedere patiënt.

IKNL werkt volgens daarvoor geldende gangbare (inter)nationale kwaliteitscriteria (zoals AGREE, Richtlijn voor richtlijnen, Leidraad voor kwaliteitsstandaarden e.d.) aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het ontwikkelen c.q. reviseren van richtlijnen faciliteert IKNL ook de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

Bijlage 15

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site <http://www.oncoline.nl/> en afgeleide producten van deze website berusten bij IKNL of houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de VIKC of houder van de richtlijn. Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website <http://www.oncoline.nl/> of naar richtlijnen op deze website.

Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Bijlage 16

Implementatie

Versie 2.1 (2016)/versie 2.2 (2017)

Bij deze revisie(s) van de richtlijn heeft de richtlijnwerkgroep tevens een implementatieplan opgesteld. Dit plan bevat suggesties (van de werkgroep aan betrokken verenigingen respectievelijk zorginstellingen) voor mogelijke activiteiten c.q. interventies om het toepassen van de gereviseerde modules in de praktijk te bevorderen.

Een deel van deze suggesties betreft het - op basis van gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) - monitoren c.q. evalueren van naleving van specifieke aanbevelingen in de praktijk. Uitkomsten daarvan kunnen t.z.t. aanleiding geven tot (hernieuwde) heroverweging van de richtlijn zelf en/of de implementatie daarvan.

Versie 1.0 (2009)

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de regionale Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Daarnaast wordt de richtlijn beschikbaar gesteld op www.oncoline.nl (de website van de VIKC).

In principe worden voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn richtlijnindicatoren opgesteld. Middels een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject kan input leveren bij de revisie van de richtlijn.

Versie 1.0 (2009)

Zoekstrategie uitgangsvraag 1 - screening

2 maart 2008

Search	Most Recent Queries	Result	
#58	Search #38 NOT #57	181	Overige artikelen
#51	Search #50 NOT #49	124	Overige reviews
#56	Search #55 NOT (#49 OR #50 OR #52 OR #53)	106	Overige vergelijkend
#54	Search #53 NOT (#49 OR #51 OR #52)	21	Clinical trial
#52	Search #38 AND #43	8	RCT
#49	Search #38 AND (#41 OR #40)	5	Meta analyse/syste review
#57	Search #49 OR #50 OR #52 OR #53 OR #55	263	
#55	Search #38 AND (#46 OR #47 OR #48)	135	
#53	Search #38 AND (#44 OR #45)	27	
#50	Search #38 AND #42	125	
#48	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	686912	
#47	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	384818	
#46	Search comparative study [pt]	1359153	
#45	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-	44856	

	trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	
#44	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	524545
#43	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	253688
#42	Search review[pt]	1338084
#41	Search meta-analysis[pt]	17248
#40	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	40544
#38	Search #28 OR #36 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	444
#37	Search #28 OR #36	1431
#36	Search (#7 OR #8) AND #35 AND #27	849
#35	Search screen*[tiab] OR surveillance[tiab]	331115
#33	Search #28 OR #31 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	790
#32	Search #28 OR #31	2563
#31	Search (#7 OR #8) AND #11 AND #27	1987
#28	Search (#7 OR #8) AND (#9 OR #10)	718
#29	Search (#7 OR #8) AND #11 AND #28	472
#30	Search #29 OR #28	718
#27	Search #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #26	97968
#26	Search "hereditary gastric cancer"[tw]	15
#25	Search "E-cadherin[tiab] OR CDH1[tiab]	9654

#24	Search "E-cadherin[tw] OR CDH1[tw]	9815
#23	Search "Helicobacter pylori"[Mesh]	21297
#22	Search "Neoplastic Syndromes, Hereditary"[Mesh]	29649
#21	Search "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR HNPCC[tw]	2687
#20	Search "Anemia, pernicious"[Mesh] OR "Addison's anemia"[tw]	4901
#19	Search "Agammaglobulinemia"[Mesh] OR hypogammaglobulinaemia[tw] OR hypogammaglobulinemia[tw]	5890
#18	Search "adenomatous gastric polyp*[tw]	3
#17	Search "adenomatous gastric polyps"[tw]	7
#16	Search "Billroth II gastrectomy"[tw] OR "Billroth II procedure"[tw] OR "Billroth II operation"[tw]	336
#15	Search "gastrectomy"[Mesh] OR "Billroth II procedure"[tw] OR "Billroth II operation"[tw]	21256
#14	Search "intestinal metaplasia"[tw]	3079
#13	Search "gastritis, atrophic"[Mesh] OR "chronic atrophic gastritis"[tw]	2083
#12	Search "high-risk population*[tw] OR "high risk population*[tw] OR "high-incidence population*[tw] OR "high incidence population*[tw]	2395
#11	Search screen*[tiab] OR surveillance[tiab] OR follow-up[tiab] OR "follow up"[tiab]	689230
#10	Search "Mass Screening"[Mesh]	85139
#9	Search "Genetic Screening"[Mesh]	15991
#8	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54971
#7	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92619

Zoekstrategie 29 januari

	Queries	Results
#45	Search #44 OR #43 OR #39	186
#48	Search #45 NOT #47	164
#49	Search #22 NOT #46	107
#47	Search #38 NOT #37	39
#37	Search #22 AND #26	7
#36	Search #22 AND #25	110
#35	Search #22 AND (#23 OR #24)	4
#46	Search #45 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	297
#44	Search #22 AND #34	91
#43	Search #22 AND #33	63
#42	Search #22 AND #32	63
#41	Search #22 AND #31	88
#40	Search #22 AND #30	8
#39	Search #22 AND #29	86
#38	Search #22 AND (#27 OR #28)	45
#34	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	681434
#33	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381023
#32	Search "case-control studies"[Mesh]	368181
#31	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh]	637805
#30	Search "cohort" [tiab] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient- control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	141796
#29	Search comparative study [pt]	1354992

#28	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44510
#27	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521268
#26	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	251917
#25	Search review[pt]	1329052
#24	Search meta-analysis[pt]	17005
#23	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	39891
#22	Search #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	404
#21	Search #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1032
#20	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND #15	242
#19	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#13 OR #14)	355
#18	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#11 OR #12)	96
#17	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#9 OR #10)	83
#16	Search (#3 OR #6) AND (#4 OR #5) AND (#7 OR #8)	609
#15	Search "Laparoscopy"[Mesh]	42667
#14	Search "Endosonography"[Mesh]	4775
#13	Search "EUS" OR "endoscopic ultrasound" OR "endoscopic echography"	3403
#12	Search mr OR mri	237726
#11	Search "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	177643
#10	Search PET[tw]	28732
#9	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	7810
#8	Search (tomography[Text Word]OR CT[Text Word] OR cat[Text Word])	402784

#7	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	191728
#6	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92203
#5	Search staging[tw] OR TNM[tw]	95068
#4	Search "Neoplasm Staging"[Mesh]	74933
#3	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54724

uitgangsvraag 3 Chirurgie

Zoekstrategie 5 feb. 08

	Queries	Result	
#48	Search #27 NOT #47	1170	Overig
#47	Search #38 OR #39 OR #41 OR #43 OR #45	1539	
#46	Search #45 NOT (#38 OR #39 OR #41 OR #43)	861	Comp
#45	Search #27 AND (#35 OR #36 OR #37)	1110	
#44	Search #43 NOT (#38 OR #39 OR #41)	194	Ct
#43	Search #27 AND (#33 OR #34)	315	
#42	Search #41 NOT (#38 OR #39)	114	Rct
#41	Search #27 AND #32	121	
#40	Search #39 NOT #38	336	Review
#39	Search #27 AND #31	361	
#38	Search #27 AND #30	34	Meta
#37	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	682686	
#36	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381849	
#35	Search comparative study [pt]	1355844	

#34	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44605	
#33	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521938	
#32	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	252281	
#31	Search review[pt]	1330928	
#30	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview" OR meta-analysis[pt]	40052	
#29	Search review[pt] Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	355444	
#28	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview" OR meta-analysis[pt] Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	22114	
#27	Search #22 OR #23 OR #24 OR #25 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	2709	
#26	Search #22 OR #23 OR #24 OR #25	10525	
#25	Search #7 AND #21	910	
#24	Search #7 AND #10	3021	
#23	Search #7 AND #9	2421	
#22	Search #7 AND #8	6381	
#21	Search #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	688198	
#20	Search performance OR "learning curve"	339662	
#19	Search "Clinical Competence"[Mesh]	39888	
#18	Search "case load" OR caseload	1594	
#17	Search volume* AND case*	22398	

#16	Search volume* AND work*	17332	
#15	Search (hospital* OR physician* OR surgeon* OR doctor*) AND volume*	58035	
#14	Search "surgery department, Hospital"[Mesh]	2850	
#13	Search "surgery/manpower"[Mesh]	883	
#12	Search "workload"[Mesh]	9515	
#11	Search workload OR volume	327459	
#10	Search splenectomy OR pancreatectomy OR pancreatico-splenectomy OR pancreas OR spleen	268141	
#9	Search D1 OR D2 OR "node dissection" OR "Lymph Node Excision"[Mesh]	68450	
#8	Search partial OR subtotal OR total	1084484	
#7	Search ((#1 OR #2) AND #4) OR #3 Limits: Humans	34042	
#5	Search ((#1 OR #2) AND #4) OR #3	37700	
#4	Search surgery OR resect* OR operat* OR gastrectomy	2584971	
#3	Search "stomach neoplasms/surgery"[Mesh]	13099	
#2	Search "stomach neoplasms"[Mesh]	54772	
#1	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92348	

Zoekstrategie uitgangsvraag 4: palliatieve resectie

7 maart 2008

Search	Most Recent Queries	Result	
#32	Search #14 NOT (#24 OR #25 OR #27 OR #29 OR #31)	127	Overig
#31	Search #30 NOT (#24 OR #25 OR #27 OR #29)	165	Ov
			vergelijkend
#30	Search #14 AND (#21 OR #22 OR #23)	223	

#29	Search #28 NOT (#24 OR #25 OR #27)	45	Ov. Clinical trial
#28	Search #14 AND (#19 OR #20)	69	
#27	Search #14 AND #18	26	RCT
#26	Search #25 NOT #24	126	Ov. Review
#25	Search #14 AND #17	137	
#24	Search #14 AND (#15 OR #16)	12	Meta-anal. syst. review
#23	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	687782	
#22	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	385370	
#21	Search comparative study [pt]	1360083	
#20	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical- trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44929	
#19	Search "Clinical Trial"[pt]	525082	
#18	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	253938	
#17	Search review[pt]	1339498	
#16	Search meta-analysis[pt]	17285	
#15	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	40649	
#14	Search #9 AND #12 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	500	
#13	Search #9 AND #12	2452	

#12	Search #8 AND #2	25897
#11	Search #9 AND #10	34511
#10	Search #8 OR #2	2111652
#9	Search #5 OR #6	92689
#8	Search "palliative care"[Mesh] OR palliat*	46260
#7	Search "palliative care"[Mesh] OR palliat*[tw]	44788
#4	Search "Stents"[Mesh]	29119
#3	Search "Radiotherapy"[Mesh]	101087
#2	Search surgery[tw] OR resect*[tw] OR operat*[tw] OR bypass[tw] OR chemotherap*[tw] OR radiotherap*[tw] OR stent*[tw]	2091289
#6	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	55003
#5	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92689

Uitgangsvraag 5 - Multimodaliteitsbehandeling

Search 30 jan. 08

	Queries	Result	
#43	Search #16 NOT #42	494	Overig
#42	Search #29 OR #31 OR #32 OR #34 OR #41	848	
#46	Search #41 NOT (#29 OR #34 OR #32)	344	comp
#41	Search #40 OR #39 OR #36	444	
#40	Search #16 AND #28	226	
#39	Search #16 AND #27	186	
#36	Search #16 AND #23	155	

#34	Search #33 NOT #32	152	Ct
#33	Search #16 AND (#21 OR #22)	215	
#32	Search #16 AND #20	69	Rct
#31	Search #30 NOT #29	285	Review
#30	Search #16 AND #19	313	
#29	Search #16 AND (#17 OR #18)	41	Meta
#28	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	681926	
#27	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381341	
#23	Search comparative study [pt]	1355313	
#22	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44546	
#21	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521511	
#20	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	252042	
#19	Search review[pt]	1329693	
#18	Search meta-analysis[pt]	17025	
#17	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	39948	
#16	Search #14 AND #7 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, English, French, German, Dutch	1342	
#15	Search #14 AND #7	5306	
#14	Search #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	424223	
#13	Search chemoradiation OR chemotherap* OR chemoradiotherap* OR radiochemotherap* OR neoadjuvant OR neo-adjuvant	225865	

#12	Search "Preoperative Care"[Mesh]	45906	
#11	Search "Postoperative Care"[Mesh]	43344	
#10	Search "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]	17772	
#9	Search "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]	70742	
#8	Search ("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR ("Antineoplastic Agents/surgery"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents/therapy"[Mesh]))	175842	
#7	Search ((#1 OR #2) AND #3) OR #4 Limits: Humans	33474	
#6	Search ((#1 OR #2) AND #3) OR #4	36926	
#4	Search "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh]	13090	
#3	Search surgery OR resect* OR operat*	2581465	
#2	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92281	
#1	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54741	

Zoekstrategie zoals in Canadese richtlijn - 4 feb. 08

	Queries	Result	
#27	Search #21 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	251	Comp
#26	Search #20 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	327	Ct
#25	Search #19 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	67	Rct
#24	Search #18 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	208	Review
#23	Search #17 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	37	Meta
#21	Search #7 AND (#14 OR #15 OR #16)	747	

#20	Search #7 AND (#12 OR #13)	945	
#19	Search #7 AND #11	314	
#18	Search #7 AND #10	529	
#17	Search #7 AND (#8 OR #9)	70	
#16	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	682514	
#15	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381757	
#14	Search comparative study [pt]	1355779	
#13	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44581	
#12	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521869	
#11	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	252225	
#10	Search review[pt]	1330652	
#9	Search meta-analysis[pt]	17040	
#8	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	40010	
#7	Search #1 AND #6	3950	
#6	Search #2 OR #3 OR #4 OR #5	586347	
#5	Search "preoperative or neoadjuvant"[tw] OR "chemotherapy"[tw] OR "radiotherapy"[tw] OR "radiation therapy"[tw] OR "irradiation"[tw] OR "immunotherapy"[tw] OR "chemoimmunotherapy"[tw] OR "immunochemotherapy"[tw] OR "immunoradiotherapy"[tw] OR "radioimmunotherapy"[tw]	460102	
#4	Search immunotherapy[Mesh]	163157	
#3	Search radiotherapy, adjuvant[Mesh]	10097	

#2	Search chemotherapy, adjuvant [Mesh]	17801	
#1	Search "stomach neoplasm" [Mesh] OR "gastric cancer" [tw]	21373	

Zoekstrategie uitgangsvraag 7

search 29 januari 2008

	Queries	Result	Publ type
#40	Search #10 NOT #39	100	Overig
#39	Search #26 OR #28 OR #29 OR #30 OR #38	114	
#38	Search #37 OR #36 OR #32	81	Overig comparative
#37	Search #10 AND #25	44	
#36	Search #10 AND #24	44	
#32	Search #10 AND #20	27	
#30	Search #10 AND (#16 OR #18)	13	Clinical trial
#29	Search #10 AND #15	6	RCT
#28	Search #10 AND #27	32	Overig review
#27	Search review [pt]	1329180	
#26	Search #10 AND (#12 OR #13)	1	Meta- analysis/syst review
#25	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	681621	
#24	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient control" [tiab] OR "patient-control" [tiab]	381107	
#20	Search comparative study [pt]	1355049	
#18	Search clinical-trial [tiab] OR "clinical trial" [tiab] OR controlled-clinical-trial [tiab] OR "controlled clinical trial" [tiab]	44628	

#16	Search "clinical trial"[Publication Type]	521331	
#15	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	251959	
#13	Search meta-analysis[pt]	17010	
#12	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	39913	
#10	Search (#7 OR #3) AND (#4 OR #5) Limits: Publication Date from 2002 to 2008, English, French, German, Dutch	214	
#7	Search "gastric mucosa"[Mesh]	37884	
#6	Search (#4 OR #5) AND #3	199	
#5	Search ESD OR "endoscopic submucosal dissection"	1114	
#4	Search EMR OR "endoscopic mucosal resection"	2183	
#3	Search "early gastric cancer"	1930	

Zoekstrategie uitgangsvraag 8: follow up

11 februari 2008

Search	Most Recent Queries	Result
#32	Search #18 NOT (#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #31)	117 Overig
#31	Search #18 AND (#23 OR #24 OR #25) NOT (#26 OR #27 OR #28 OR #29)	225 Overig vergelijkend
#29	Search (#18 AND #22) NOT (#26 OR #27 OR #28)	25 Clinical trial
#28	Search #18 AND #21	12 RCT
#26	Search #18 AND #19	2 Meta-anal
#27	Search (#18 AND #20) NOT #19	43 Overig

		review	
#25	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	683895	
#24	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	382708	
#23	Search comparative study [pt]	1356681	
#22	Search "Clinical Trial"[Publication Type] OR clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	542476	
#21	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled- trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical- trial[tiab]	252584	
#20	Search review[pt]	1332779	
#19	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview" OR meta-analysis[pt]	40201	
#18	Search (#15 OR #16) AND #5 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	423	
#17	Search (#15 OR #16) AND #5	1030	
#16	Search #14 AND (#11 OR #12)	99396	
#15	Search #10 AND (#11 OR #12)	43899	
#14	Search "office visit*" [tiab] OR "physician visit*" [tiab] OR "physical examination*" [tiab] OR "imaging" [tiab] OR "marker*" [tiab] OR "laparoscop*" [tiab] OR frequency [tiab] OR length [tiab]	1031681	
#13	Search "office visit*" [tiab] OR "physician visit*" [tiab] OR "physical examination*" [tiab] OR "imaging" [tiab] OR "marker*" [tiab] OR "laparoscop*" [tiab] OR frequency [tiab] OR	1031681	

	length[tiab])			
#12	Search ("follow-up"[tiab] OR "followup"[tiab] OR "follow up"[tiab] OR monitoring[tiab] OR surveillance[tiab])	611361		
#11	Search "Follow-Up Studies"[Mesh]	351340		
#10	Search #6 OR #7 OR #8 OR #9	381924		
#9	Search (tomography[tiab] OR CT[tiab] OR cat[tiab])	282382		
#8	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	192262		
#7	Search PET[tiab]	28113		
#6	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	7934		
#5	Search (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	36986		
#4	Search surgery OR resect* OR operat*	2585765		
#3	Search "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh]	13109		
#2	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92410		
#1	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54805		

Zoekstrategie 8 - Follow up - Voeding

31-januari

	Queries	Result
#171	Search #170 NOT #169	351
#169	Search #168 NOT #167	38
#167	Search #166 NOT #165	93
#165	Search #153 AND #154	123
#164	Search #153 AND (#155 OR #156)	7
#173	Search #153 NOT #172	317

#172	Search #164 OR #165 OR #167 OR #169 OR #171	524
#170	Search #153 AND (#160 OR #161 OR #162)	372
#168	Search #153 AND (#158 OR #159)	130
#166	Search #153 AND #157	95
#162	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	682039
#161	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	381420
#160	Search comparative study [pt]	1355391
#159	Search clinical-trial[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44556
#158	Search "Clinical Trial"[Publication Type]	521583
#157	Search randomized-controlled-trial[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR randomized-controlled-trial[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial[tiab]	252083
#154	Search review[pt]	1329839
#156	Search meta-analysis[pt]	17028
#155	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	39961
#153	Search #151 AND #110 Limits: Publication Date from 1995 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	841
#152	Search #151 AND #110	2082
#151	Search #111 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150	685934
#150	Search "Enteral Nutrition"[Mesh] OR "enteral nutrition"[tw]	13150
#149	Search "Dumping Syndrome"[Mesh] OR "dumping syndrome"[tw]	2029
#148	Search "Vitamin B 12"[Mesh] OR "vitamin B12"[tw]	19965
#147	Search "Nutritional Status"[Mesh] OR "nutritional status"[tw]	22985

#146	Search "Jejunostomy"[Mesh] OR "needle jejunostomy"[tw] OR *jejunostomy[tiab]	2756
#145	Search nutrition* OR "vitamin*" OR diet* OR supplement*	681385
#144	Search "Diet Therapy"[Mesh] OR "diet therapy"[tw]	53419
#111	Search "Nutrition Therapy"[Mesh]	61382
#110	Search ((#106 OR #107) AND #109) OR #108	36926
#109	Search surgery OR resect* OR operat*	2581746
#108	Search "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh]	13090
#107	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp* OR metastas*))	92293
#106	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	54741

Zoekstrategie uitgangsvraag Recidief en Metastasen

7 maart 2008

Search	Most Recent Queries	Result	
#44	Search #37 NOT (#38 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43)	231	Overige
#43	Search (#37 AND #26) NOT (#38 OR #40 OR #41 OR #42)	129	Ov. Review
#42	Search (#37 AND (#30 OR #31 OR #32)) NOT (#38 OR #40 OR #41)	159	Ov. vergelijkend
#41	Search (#37 AND (#28 OR #29)) NOT (#38 OR #40)	107	Clinical trial
#40	Search (#37 AND #27) NOT #38	25	RCT
#38	Search #37 AND (#24 OR #25)	18	Meta- anal.
#32	Search prospective studies [Mesh] OR follow-up studies [Mesh] OR cohort studies [Mesh] OR "cohort" [tiab]	687782	
#31	Search case-control studies [Mesh] OR "case-control" [tiab] OR "case control" [tiab] OR "patient-control" [tiab] OR "patient control" [tiab]	385370	

#30	Search comparative study [pt]	1360083
#29	Search clinical-trial [tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR controlled-clinical-trial [tiab] OR "controlled clinical trial"[tiab]	44929
#28	Search "Clinical Trial" [Publication Type]	525082
#27	Search randomized-controlled-trial [pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR RCT [tiab] OR randomized-controlled-trial [tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR randomized-clinical-trial [tiab]	253938
#26	Search review [pt]	1339498
#25	Search meta-analysis [pt]	17285
#24	Search meta-anal* OR metaanal* OR "quantitative review" OR "quantitative overview" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR "methodologic* review" OR "methodologic* overview"	40649
#37	Search #21 AND #35 Limits: Publication Date from 2002 to 2008, Humans, English, French, German, Dutch	669
#36	Search #21 AND #35	2793
#35	Search (#9 OR #10) AND #34	15655
#34	Search #16 OR #17 OR #11 OR #12	259054
#21	Search #13 OR #14 OR #15	227422
#17	Search palliat*	46260
#16	Search "Palliative Care" [Mesh]	28073
#15	Search chemoradiation OR chemotherap* OR chemoradiotherap* OR radiochemotherap* OR neoadjuvant OR neo-adjuvant	227422
#14	Search "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols" [Mesh]	71324

#13	Search "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]	17992
#12	Search "Neoplasm Metastasis"[Mesh]	116525
#11	Search metastas* OR inopera*	216737
#10	Search ((gastr* OR stomach) AND (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR neoplasm* OR polyp*))	92660
#9	Search "stomach neoplasms"[Mesh]	55003

1 Key question 5

1. Key question

Wat is de waarde van diagnostische laparoscopie bij op basis van imaging in opzet curatief te behandelen patiënten met een resectabel maagcarcinoom?

P: Patiënten met resectabel maagcarcinoom

I: Diagnostische laparoscopie

C: Geen laparoscopie

O: Sensitiviteit, Specificiteit, Positief voorspellende waarde, Negatief voorspellende waarde, overall survival, kwaliteit van leven (percentage aanpassingen van behandelbeleid)

2. Search strategy

Search date: Jan 15, 2015

Databases: OVID Medline, Embase and the Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: 2008-present
- English and Dutch only;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT), observational comparative cohort studies

3. Search Results

Table 3. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	1330
OVID PreMedline	317
EMBASE.com	510
Cochrane Database of Systematic Reviews	1
DARE	9
HTA database	0
CENTRAL	50
Total hits	2217
N excluded (language, year, duplicates)	19
Total unique eligible hits	2198

2 Excluded studies

2198 unique hits were screened on title and abstract (Table 3). Of these, 2156 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Not on diagnostic laparoscopy, but on laparoscopic gastrectomy

2. Not on gastric cancer
3. No comparison of diagnostic laparoscopy with no laparoscopy

Of the remaining 42 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, an additional 24 studies were excluded. Table 4 provides an overview of these excluded studies.

§ Included studies

No systematic reviews were included.

The following 18 primary studies were included:

- 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.
- Dalal KM, Woo Y, Kelly K, Galanis C, Gonen M, Fong Y, et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of gastric cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Gastric Cancer.* 2008;11(4):206-13.
- Huang H, Jin J-J, Long Z-W, Wang W, Cai H, Liu X-W, et al. Three-port laparoscopic exploration is not sufficient for patients with T4 gastric cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp.* 2014;15(19):8221-4.
- Kakroo SM, Rashid A, Wani AA, Akhtar Z, Chalkoo MA, Laharwal AR. Staging Laparoscopy in Carcinoma of Stomach: A Comparison with CECT Staging. *International Journal of Surgical Oncology Print.* 2013;674965.
- Kapiev A, Rabin I, Lavy R, Chikman B, Shapira Z, Kais H, et al. The role of diagnostic laparoscopy in the management of patients with gastric cancer. *Isr. Med. Assoc. J.* 2010;12(12):726-8.
- Kikuchi H, Kamiya K, Hiramatsu Y, Miyazaki S, Yamamoto M, Ohta M, et al. Laparoscopic narrow-band imaging for the diagnosis of peritoneal metastasis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3954-62.
- Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Inoue M, Miyashiro I, Motoori M, et al. Staging laparoscopy using ALA-mediated photodynamic diagnosis improves the detection of peritoneal metastases in advanced gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2012;106(3):294-8.
- Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Motoori M, Sugimura K, Ohue M, et al. Diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic-acid-mediated photodynamic diagnosis enhances the detection of peritoneal micrometastases in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2014;87(5):257-65.
- Mahadevan D, Sudirman A, Kandasami P, Ramesh G. Laparoscopic staging in gastric cancer: An essential step in its management. *J.* 2010;6(4):111-3.
- Mezhir JJ, Posner MC, Roggin KK. Prospective clinical trial of diagnostic peritoneal lavage to detect positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(8):794-8.
- Muntean V, Oniu T, Lungoci C, Fabian O, Munteanu D, Molnar G, et al. Staging laparoscopy in digestive cancers. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009;18(4):461-7.
- Murayama Y, Ichikawa D, Koizumi N, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, et al. Staging fluorescence laparoscopy for gastric cancer by using 5-aminolevulinic acid. *Anticancer Res.* 2012;32(12):5421-7.

- Power D.G, Schattner M.A, Gerdes H, Brenner B, Markowitz A.J, Capanu M, et al. Endoscopic Ultrasound Can Improve the Selection for Laparoscopy in Patients with Localized Gastric Cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2009;208(2):173-8.
- Santa-Maria A.F, Valadao M, Iglesias A.C. The role of staging laparoscopy in treatment of locally advanced gastric cancer. *Surg. Laparoscopy Endosc. Percutaneous Tech.* 2014.
- Shelat VG, Thong JF, Seah M, Lim KH. Role of staging laparoscopy in gastric malignancies - our institutional experience. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4(9):214-9.
- Tourani SS, Cabalag C, Link E, Chan ST, Duong CP. Laparoscopy and peritoneal cytology: important prognostic tools to guide treatment selection in gastric adenocarcinoma. *ANZ J Surg.* 2013.
- Tsuchida K, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Cho H, Kobayashi O. Indications for staging laparoscopy in clinical T4M0 gastric cancer. *World J Surg.* 2011;35(12):2703-9.
- Yamagata Y, Amikura K, Kawashima Y, Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H, et al. Staging laparoscopy in advanced gastric cancer: Usefulness and issues requiring improvement. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(124):751-5.

Table 4. Key question 1: overview of excluded studies based on full-text evaluation.

Author	Reference	Title	Reason
Bhatti AB	Indian J Cancer. 2014;51(1):15-7.	Staging laparoscopy in gastroesophageal and gastric adenocarcinoma: first experience from Pakistan.	No results on diagnostic accuracy or clinical impact
Cardona K	Ann. Surg. Oncol. 2013 20(2):548-554	Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy	About repeat laparoscopy after neoadjuvant treatment
Chang L	Surg Endosc 2009;23:231-241	The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review	Not a systematic review
De Andrade J.P	J. Surg. Oncol. 2014;110(3):291-7.	The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: An evidence-based review.	Not a systematic review
Hassan H	Surg Endosc 2009 23(7):1552-8	Initial experience with a new laparoscopic ultrasound probe for guided biopsy in the staging of upper gastrointestinal cancer	No separate analysis for gastric cancer
Inoue K	Surg. Endosc. Interv. Tech. 2009 23(10):2307-2313	Feasibility and accuracy of second-look laparoscopy after gastrectomy for gastric cancer	About second look laparotomy
Ishigami 2014	World Journal of Surgical Oncology; 12:350	Clinical utility of perioperative staging laparoscopy for advanced gastric cancer	No results on diagnostic accuracy or clinical impact (no control group)
Kanetaka K	Surgery 2013 154(3):563-72	Clinical significance of carcinoembryonic antigen in peritoneal lavage from patients with gastric cancer	About laparotomy
La Torre M	Minerva Gastroenterol Dietol 2011 57(1):43-51	Peritoneal washing cytology in gastric cancer. How, when and who will get a benefit? A review	No full-text available
Leake PA	Gastric Cancer. 2012;15(1).	A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer.	Systematic review without quality appraisal
Leake PA	Gastric Cancer. 2013;15(SUPPL.1):S38-S47.	A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer.	Systematic review without quality appraisal
Lee SD	Br J Surg 2012 99(3):397-403	Prognostic significance of peritoneal washing cytology in patients with gastric cancer	Prognostic study
Makino T	Surgery 2010 148(1):96-102	The utility of pre-operative peritoneal lavage examination in serosa-invading gastric cancer patients	Preoperative lavage (before laparoscopy)
Munasinghe A	Surg Endosc 2013 27(11):4049-53	The incremental benefit of two quadrant lavage for peritoneal cytology at staging laparoscopy for oesophagogastric adenocarcinoma	No separate analysis for gastric cancer
Muntean V	J 2009 18(2):189-95	Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy	Double
Nair C.K	J. Minimal Access Surg. 2012 8(2):45-49	Role of diagnostic laparoscopy in assessing operability in borderline resectable gastrointestinal cancers	No separate analysis for gastric cancer
Nath 2008	Br J Surg 2008;95:721-726	Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma	No results on diagnostic accuracy or clinical impact (no control group)
Oida T	Hepatogastroenterology 2012 59(113):164-7	Technical considerations in laparoscopic staging for advanced gastric cancer	No 2x2 tables possible; no impact on management
Ozer I	Hepatogastroenterology 2012 59(117):1657-60	Presence of free cancer cells in the peritoneal cavity of patients who underwent curative gastrectomy with lymph node dissection	No full-text available
Richardson JRC	International Journal Of Surgery.	In patients with radiologically-staged resectable oesophago-gastric junctional tumours, is diagnostic	Not a systematic review

	2012;10(4):198-202.=	laparoscopy useful as an additional staging procedure?	
Rossi Del Monte S	J Surg Oncol 2012 106(1):17-23	Free peritoneal tumor cells detection in gastric and colorectal cancer patients	About laparotomy
Samee 2009	Surg Endosc ;23:2061–2065	Evaluation of the role of laparoscopic ultrasonography in the staging of oesophagogastric cancers	Comparison of staging laparoscopy versus staging laparoscopy + laparoscopic ultrasound
Shim JH	Surg Endosc 2011 25(10):3338-44	Use of laparoscopy as an alternative to computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) scans for the detection of recurrence in patients with gastric cancer: a pilot study	About recurrence
Shimizu H	Surgery Today 2010 40(2):119-24	Usefulness of staging laparoscopy for advanced gastric cancer	Not really about impact on management

4 Search strings Question 1

1. medline (ovid)

- 1 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (721)
- 2 (stomach adj5 cancer\$).tw. (9944)
- 3 (stomach adj5 carcin\$).tw. (4108)
- 4 (stomach adj5 tumo\$).tw. (3417)
- 5 (stomach adj5 metasta\$).tw. (922)
- 6 (stomach adj5 malig\$).tw. (1076)
- 7 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (1692)
- 8 (gastric adj5 cancer\$).tw. (38424)
- 9 (gastric adj5 carcin\$).tw. (16017)
- 10 (gastric adj5 tumo\$).tw. (7612)
- 11 (gastric adj5 metasta\$).tw. (4825)
- 12 (gastric adj5 malig\$).tw. (2794)
- 13 stomach neoplasms/ (75082)
- 14 or/1-13 (89753)
- 15 exp Laparoscopy/ (70503)
- 16 laparoscop\$.mp. (89300)
- 17 Peritoneal Cavity/ (8967)
- 18 (peritoneal adj3 (lavage or cytolog*)).mp. (4141)
- 19 15 or 16 or 17 or 18 (100965)
- 20 14 and 19 (2549)
- 21 limit 20 to yr="2008 -Current" (1330)

2. PreMedline (OVID)

- 1 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (29)
- 2 (stomach adj5 cancer\$).tw. (418)
- 3 (stomach adj5 carcin\$).tw. (176)
- 4 (stomach adj5 tumo\$).tw. (180)

- 5 (stomach adj5 metasta\$).tw. (60)
- 6 (stomach adj5 malig\$).tw. (42)
- 7 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (148)
- 8 (gastric adj5 cancer\$).tw. (3549)
- 9 (gastric adj5 carcin\$).tw. (896)
- 10 (gastric adj5 tumo\$).tw. (668)
- 11 (gastric adj5 metasta\$).tw. (485)
- 12 (gastric adj5 malig\$).tw. (206)
- 13 stomach neoplasms/ (0)
- 14 or/1-13 (4848)
- 15 exp Laparoscopy/ (0)
- 16 laparoscop\$.mp. (7643)
- 17 Peritoneal Cavity/ (0)
- 18 (peritoneal adj3 (lavage or cytolog*)).mp. (148)
- 19 15 or 16 or 17 or 18 (7766)
- 20 14 and 19 (328)
- 21 limit 20 to yr="2008 -Current" (317)

3. EMBASE (via embase.com)

#1	(stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti	90906
#2	'stomach cancer'/exp	76360
#3	#1 OR #2	112319
#4	'laparoscopy'/exp	105166
#5	laparoscop*:ab,ti	126504
#6	#4 OR #5	148557
#7	#3 AND #6	3512
#8	'locally advanced':ab,ti OR operable:ab,ti OR resectable:ab,ti OR curative*:ab,ti OR early:ab,ti OR localised:ab,ti OR localized:ab,ti	1674165
#9	#7 AND #8	1360
#10	#9 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2008-2015]/py	510

4. cochrane library (via wiley)

- #1 ((stomach or gastric) and (neoplas* or cancer\$ or tumo* or carcin* or metasta* or malig*)):ti,ab
- #2 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] 1 tree(s) exploded
- #3 #1 or #2
- #4 (locally-advanced or operable or resectable or curative* or early or localized or localised):ti,ab
- #5 laparoscop*:ti,ab
- #6 MeSH descriptor: [Laparoscopy] 1 tree(s) exploded
- #7 #5 or #6
- #8 #3 and #4 and #7

5 Key question 1

5. Key question

Wat is de diagnostische accuratesse van FDG-PET(/CT) vergeleken met (CE)CT voor de detectie van metastasen op afstand en lymfekliermetastasen bij patienten met maagcarcinoom?

P: Patiënten met maagcarcinoom die in aanmerking komen voor curatieve behandeling (zowel primaire stadiëring als restadiëring bij verdenking op recidief)

I: FDG-PET(/CT) vs. (CE)CT

C: Histologie, follow up

O: Sensitiviteit, Specificiteit, Positief voorspellende waarde, Negatief voorspellende waarde, klinische impact (percentage patienten waarbij het behandelbeleid wordt aangepast adhv de PET)

6. Search strategy

Search date: Jan 7 and 8, 2015

Databases: OVID Medline, Embase and the Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: 2007-present
- English and Dutch only;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT), observational comparative cohort studies

7. Search Results

Table 5. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	280
OVID PreMedline	30
EMBASE.com	355
Cochrane Database of Systematic Reviews	0
DARE	1
HTA database	0
CENTRAL	4
Total hits	670
N excluded (language, year, duplicates)	29
Total unique eligible hits	641

6 Excluded studies

641 unique hits were screened on title and abstract (Table 3). Of these, 618 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

4. Case series
5. Not on gastric cancer
6. No comparison of FGD-PET/(CT) with (CE)CT

Of the remaining 23 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, an additional 14 studies were excluded. Table 4 provides an overview of these excluded studies.

7 Included studies

The following 3 systematic reviews were included:

- Kwee R.M, Kwee T.C. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6-22.
- Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2013;15(SUPPL.1):S3-S18.
- Wang Z, Chen J.-Q. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11.

The following 6 primary studies were included:

- Choi JY, Shim KN, Kim SE, Jung HK, Jung SA, Yoo K. 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.
- Ha TK, Choi YY, Song SY, Kwon SJ. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer. *J Korean Surg Soc*. 2011;81(2):104-10.
- Kim EY, Lee WJ, Choi D, Lee SJ, Choi JY, Kim B-T, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):183-8.
- Jeong J, Cho I, Kong E, Chun K, Jang B, Kim T, et al. Evaluation of hybrid PET/CT gastrography in gastric cancer. *Nuclear Medizin*. 2013;52(3):107-12.
- Yang Q-M, Kawamura T, Itoh H, Bando E, Nemoto M, Akamoto S, et al. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? *Hepatogastroenterology*. 2008;55(82-83):782-5.
- Park K, Jang G, Baek S, Song H. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014;100(2):201-6.

Table 6. Key question 1: overview of excluded studies based on full-text evaluation.

Author	Reference	Title	Reason
Coupe NA	Ann. Nucl. Med. 2014;28(2):128-35.	Metabolic information on staging FDG-PET-CT as a prognostic tool in the evaluation of 97 patients with gastric cancer.	No results on diagnostic accuracy or clinical impact
Gananadha S	Dis. Esophagus. 2008;21(5):389-94	The utility of FDG-PET in the preoperative staging of esophageal cancer.	Not on gastric cancer
Hur H	World J. Surg. Oncol. 2010;8.	The efficacy of preoperative PET/CT for prediction of curability in surgery for locally advanced gastric carcinoma.	No results on diagnostic accuracy or clinical impact
Lee S.J	Eur. J. Radiol. 2013;82(6):935-42.	Regional PET/CT after water gastric inflation for evaluating loco-regional disease of gastric cancer.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT
Nakamoto Y	Jpn. J. Clin. Oncol. 2009;39(5):297-302.	Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: A multicenter study.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT
Namikawa T	Int J Clin Oncol. 2014;19(4):649-55.	Assessment of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in the preoperative management of patients with gastric cancer.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT
Oh HH	J Surg Oncol. 2011;104(5):530-3.	The peak-standardized uptake value (P-SUV) by preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is a useful indicator of lymph node metastasis in gastric cancer.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT
Ozkan E	World J. Surg. Oncol. 2011;9.	The role of 18F-FDG-PET/CT in the preoperative staging and posttherapy follow up of gastric cancer: Comparison with spiral CT.	No results on diagnostic accuracy or clinical impact
Sharma P	Nucl Med Commun. 2012;33(9):960-6.	18F-FDG PET-CT for detecting recurrent gastric adenocarcinoma: results from a Non-Oriental Asian population.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT
Shimada H	Gastric Cancer. 2011;14(1):13-21.	Japanese Gastric Cancer Association Task Force for Research Promotion: Clinical utility of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature.	Systematic review without quality assessment of included studies
Smyth E	Cancer. 2012;118(22):5481-8.	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.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT
Yoon NR	Korean J Gastroenterol. 2012;59(5):347-53.	Usefulness of 8F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in evaluation of gastric cancer stage.	In Korean
Youn SH	J. 2012;12(3):179-86.	18F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography: Computed Tomography for Preoperative Staging in Gastric Cancer Patients.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT
Zhang Y	Nucl. Med. Commun. 2013;34(7):694-700.	18F-FLT PET/CT imaging is not competent for the pretreatment evaluation of metastatic gastric cancer: A comparison with 1818F-FDG PET/CT imaging.	Primary study without direct comparison of FGD-PET and CT

8 Search strings Question 1

8. medline (ovid)

Search 1

- 1 deoxyglucose/ or deoxyglucose.tw. or desoxyglucose.tw. or deoxy-glucose.tw. or desoxy-glucose.tw. or deoxy-d-glucose.tw. or desoxy-d-glucose.tw. or 2deoxyglucose.tw. or 2deoxy-d-glucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluorodesoxyglucose.tw. or fludeoxyglucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluordesoxyglucose.tw. or 18fluorodeoxyglucose.tw. or 18fluorodesoxyglucose.tw. or 18fluordeoxyglucose.tw. or fdg*.tw. or 18fdg*.tw. or 18f-dg*.tw. (36017)
- 2 (fluor or 2fluor* or fluoro or fluorodeoxy or fludeoxy or fluorine or 18f or 18flu*).tw. (33092)
- 3 glucose.tw. (326554)
- 4 3 and 2 (6047)
- 5 1 or 4 (36519)
- 6 (pet or petscan*).tw. or tomography, emission-computed/ (66257)
- 7 emission.tw. (97337)
- 8 (tomograph or tomographs or tomographic* or tomography or tomographies).tw. (244191)
- 9 8 and 7 (49062)
- 10 6 or 9 (85610)
- 11 5 and 10 (21839)
- 12 animals/ not humans/ (4004886)
- 13 deoxyglucose/ (10775)
- 14 Fluorodeoxyglucose F18/ (20250)
- 15 14 or 5 (39345)
- 16 Positron-Emission Tomography/ (35776)
- 17 10 or 16 (92627)
- 18 17 and 15 (24738)
- 19 18 not 12 (23429)
- 20 exp Tomography, X-Ray Computed/ (315697)
- 21 Tomography Scanners, X-Ray Computed/ (1983)
- 22 20 or 21 (317063)
- 23 ((CT or CTs or CAT) adj3 (scan* or x-ray* or cine or helical or spiral or volume* or cone

beam*)).ti,ab. (78478)

24 (compute* adj3 tomograph*).ti,ab. (183386)

25 (tomodensitometr* or electron beam tomograph* or tomograph* scan* or EBCT or MDCT).ti,ab. (29500)

26 (x ray* adj3 (microtomograph* or microcomput*)).ti,ab. (460)

27 or/22-26 (408103)

28 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (742)

29 (stomach adj5 cancer\$).tw. (10286)

30 (stomach adj5 carcin\$).tw. (4211)

31 (stomach adj5 tumo\$).tw. (3522)

32 (stomach adj5 metasta\$).tw. (950)

33 (stomach adj5 malig\$).tw. (1106)

34 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (1749)

35 (gastric adj5 cancer\$).tw. (39696)

36 (gastric adj5 carcin\$).tw. (16467)

37 (gastric adj5 tumo\$).tw. (7845)

38 (gastric adj5 metasta\$).tw. (4931)

39 (gastric adj5 malig\$).tw. (2889)

40 stomach neoplasms/ (77484)

41 or/28-40 (92631)

42 19 and 27 and 41 (184)

43 limit 42 to yr="2007 -Current" (147)

Search 2

1 deoxyglucose/ or deoxyglucose.tw. or desoxyglucose.tw. or deoxy-glucose.tw. or desoxy-glucose.tw. or deoxy-d-glucose.tw. or desoxy-d-glucose.tw. or 2deoxyglucose.tw. or 2deoxy-d-glucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluorodesoxyglucose.tw. or fludeoxyglucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluorodesoxyglucose.tw. or 18fluorodeoxyglucose.tw. or 18fluorodesoxyglucose.tw. or fdg*.tw. or 18fdg*.tw. or 18f-dg*.tw. (36017)

2 (fluor or 2fluor* or fluoro or fluorodeoxy or fludeoxy or fluorine or 18f or 18flu*).tw. (33092)

3 glucose.tw. (326554)

4 3 and 2 (6047)

5 1 or 4 (36519)
6 (pet or petscan*).tw. or tomography, emission-computed/ (66257)
7 emission.tw. (97337)
8 (tomograph or tomographs or tomographic* or tomography or tomographies).tw. (244191)
9 8 and 7 (49062)
10 6 or 9 (85610)
11 5 and 10 (21839)
12 animals/ not humans/ (4004886)
13 deoxyglucose/ (10775)
14 Fluorodeoxyglucose F18/ (20250)
15 14 or 5 (39345)
16 Positron-Emission Tomography/ (35776)
17 10 or 16 (92627)
18 17 and 15 (24738)
19 18 not 12 (23429)
20 exp Tomography, X-Ray Computed/ (315697)
21 Tomography Scanners, X-Ray Computed/ (1983)
22 20 or 21 (317063)
23 ((CT or CTs or CAT) adj3 (scan* or x-ray* or cine or helical or spiral or volume* or cone beam*)).ti,ab. (78478)
24 (compute* adj3 tomograph*).ti,ab. (183386)
25 (tomodensitometr* or electron beam tomograph* or tomograph* scan* or EBCT or MDCT).ti,ab. (29500)
26 (x ray* adj3 (microtomograph* or microcomput*)).ti,ab. (460)
27 or/22-26 (408103)
28 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (742)
29 (stomach adj5 cancer\$).tw. (10286)
30 (stomach adj5 carcin\$).tw. (4211)
31 (stomach adj5 tumo\$).tw. (3522)
32 (stomach adj5 metasta\$).tw. (950)
33 (stomach adj5 malig\$).tw. (1106)

- 34 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (1749)
- 35 (gastric adj5 cancer\$).tw. (39696)
- 36 (gastric adj5 carcin\$).tw. (16467)
- 37 (gastric adj5 tumo\$).tw. (7845)
- 38 (gastric adj5 metasta\$).tw. (4931)
- 39 (gastric adj5 malig\$).tw. (2889)
- 40 stomach neoplasms/ (77484)
- 41 or/28-40 (92631)
- 42 deoxyglucose/ or deoxyglucose.tw. or desoxyglucose.tw. or deoxy-glucose.tw. or desoxy-glucose.tw. or deoxy-d-glucose.tw. or desoxy-d-glucose.tw. or 2deoxyglucose.tw. or 2deoxy-d-glucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluorodesoxyglucose.tw. or fludeoxyglucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluordesoxyglucose.tw. or 18fluorodeoxyglucose.tw. or 18fluorodesoxyglucose.tw. or fdg*.tw. or 18fdg*.tw. or 18f-dg*.tw. (36017)
- 43 (fluor or 2fluor* or fluoro or fluorodeoxy or fludeoxy or fluorine or 18f or 18flu*).tw. (33092)
- 44 glucose.tw. (326554)
- 45 44 and 43 (6047)
- 46 42 or 45 (36519)
- 47 (pet or petscan*).tw. or tomography, emission-computed/ (66257)
- 48 emission.tw. (97337)
- 49 (tomograph or tomographs or tomographic* or tomography or tomographies).tw. (244191)
- 50 49 and 48 (49062)
- 51 47 or 50 (85610)
- 52 46 and 51 (21839)
- 53 animals/ not humans/ (4004886)
- 54 deoxyglucose/ (10775)
- 55 Fluorodeoxyglucose F18/ (20250)
- 56 55 or 46 (39345)
- 57 Positron-Emission Tomography/ (35776)
- 58 51 or 57 (92627)
- 59 58 and 56 (24738)
- 60 59 not 53 (23429)

- 61 exp Tomography, X-Ray Computed/ (315697)
- 62 Tomography Scanners, X-Ray Computed/ (1983)
- 63 61 or 62 (317063)
- 64 ((CT or CTs or CAT) adj3 (scan* or x-ray* or cine or helical or spiral or volume* or cone beam*)).ti,ab. (78478)
- 65 (compute* adj3 tomograph*).ti,ab. (183386)
- 66 (tomodensitometr* or electron beam tomograph* or tomograph* scan* or EBCT or MDCT).ti,ab. (29500)
- 67 (x ray* adj3 (microtomograph* or microcomput*)).ti,ab. (460)
- 68 or/63-67 (408103)
- 69 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (742)
- 70 (stomach adj5 cancer\$).tw. (10286)
- 71 (stomach adj5 carcin\$).tw. (4211)
- 72 (stomach adj5 tumo\$).tw. (3522)
- 73 (stomach adj5 metasta\$).tw. (950)
- 74 (stomach adj5 malig\$).tw. (1106)
- 75 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (1749)
- 76 (gastric adj5 cancer\$).tw. (39696)
- 77 (gastric adj5 carcin\$).tw. (16467)
- 78 (gastric adj5 tumo\$).tw. (7845)
- 79 (gastric adj5 metasta\$).tw. (4931)
- 80 (gastric adj5 malig\$).tw. (2889)
- 81 stomach neoplasms/ (77484)
- 82 or/69-81 (92631)
- 83 58 and 68 and 82 (350)
- 84 limit 83 to yr="2007 -Current" (267)
- 85 84 not 42 (133)

9. PreMedline (OVID)

- 1 deoxyglucose/ or deoxyglucose.tw. or desoxyglucose.tw. or deoxy-glucose.tw. or desoxy-glucose.tw. or deoxy-d-glucose.tw. or desoxy-d-glucose.tw. or 2deoxyglucose.tw. or 2deoxy-d-glucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluorodesoxyglucose.tw. or fludeoxyglucose.tw. or fluorodeoxyglucose.tw. or fluorodesoxyglucose.tw. or 18fluorodeoxyglucose.tw. or

18fluorodesoxyglucose.tw. or 18fluordeoxyglucose.tw. or fdg*.tw. or 18fdg*.tw. or 18f-dg*.tw.
(3226)

2 (fluor or 2fluor* or fluoro or fluorodeoxy or fludeoxy or fluorine or 18f or 18flu*).tw. (5627)

3 glucose.tw. (27343)

4 3 and 2 (488)

5 1 or 4 (3270)

6 (pet or petscan*).tw. or tomography, emission-computed/ (6876)

7 emission.tw. (29122)

8 (tomograph or tomographs or tomographic* or tomography or tomographies).tw. (28306)

9 8 and 7 (4893)

10 6 or 9 (8927)

11 5 and 10 (2848)

12 animals/ not humans/ (20825)

13 deoxyglucose/ (29)

14 Fluorodeoxyglucose F18/ (245)

15 14 or 5 (3311)

16 Positron-Emission Tomography/ (673)

17 10 or 16 (9037)

18 17 and 15 (2890)

19 18 not 12 (2863)

20 exp Tomography, X-Ray Computed/ (2341)

21 Tomography Scanners, X-Ray Computed/ (23)

22 20 or 21 (2363)

23 ((CT or CTs or CAT) adj3 (scan* or x-ray* or cine or helical or spiral or volume* or cone beam*)).ti,ab. (7325)

24 (compute* adj3 tomograph*).ti,ab. (19556)

25 (tomodensitometr* or electron beam tomograph* or tomograph* scan* or EBCT or MDCT).ti,ab. (3140)

26 (x ray* adj3 (microtomograph* or microcomput*)).ti,ab. (114)

27 or/22-26 (25440)

28 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (34)

29 (stomach adj5 cancer\$).tw. (462)

30 (stomach adj5 carcin\$).tw. (181)

31 (stomach adj5 tumo\$).tw. (195)

32 (stomach adj5 metasta\$).tw. (63)

33 (stomach adj5 malig\$).tw. (45)

34 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (160)

35 (gastric adj5 cancer\$).tw. (3933)

36 (gastric adj5 carcin\$).tw. (987)

37 (gastric adj5 tumo\$).tw. (733)

38 (gastric adj5 metasta\$).tw. (532)

39 (gastric adj5 malig\$).tw. (219)

40 stomach neoplasms/ (446)

41 or/28-40 (5399)

42 19 and 27 and 41 (30)

43 limit 42 to yr="2007 -Current" (30)

10. EMBASE (via embase.com)

#1	(stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti	90795
#2	'stomach cancer'/exp	76231
#3	#1 OR #2	112178
#4	'whole body pet'/exp OR 'positron emission tomography'/exp	86663
#5	'computer assisted tomography'/exp	625185
#6	#3 AND #4 AND #5	573
#7	#6 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2007-2015]/py	355

11. cochrane library (via wiley)

#1 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] 1 tree(s) exploded

- #2 ((stomach or gastric) and (neoplas* or cancer\$ or tumo* or carcin* or metasta* or malig*)):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 deoxyglucose or desoxyglucose or deoxy-glucose or desoxy-glucose or deoxy-d-glucose or desoxy-d-glucose or 2deoxyglucose or 2deoxy-d-glucose or fluorodeoxyglucose or fluorodesoxyglucose or fludeoxyglucose or fluordeoxyglucose or fluordesoxyglucose or 18fluorodeoxyglucose or 18fluorodesoxyglucose or 18fluordeoxyglucose or fdg* or 18fdg* or 18f-dg*
- #5 MeSH descriptor: [Deoxyglucose] 1 tree(s) exploded
- #6 fluor or 2fluor* or fluoro or fluorodeoxy or fludeoxy or fluorine or 18f or 18flu*
- #7 glucose
- #8 #6 and #7
- #9 MeSH descriptor: [Fluorodeoxyglucose F18] explode all trees
- #10 #4 or #5 or #8 or #9
- #11 emission
- #12 tomograph or tomographs or tomographic* or tomography or tomographies
- #13 #11 and #12
- #14 pet or petscan*
- #15 MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed] explode all trees
- #16 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees
- #17 #13 or #14 or #15 or #16
- #18 #10 and #17
- #19 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] 1 tree(s) exploded
- #20 MeSH descriptor: [Tomography Scanners, X-Ray Computed] 1 tree(s) exploded
- #21 ((CT or CTs or CAT) and (scan* or x-ray* or cine or helical or spiral or volume* or cone beam*)):ti,ab
- #22 (compute* and tomograph*):ti,ab
- #23 (tomodensitometr* or electron beam tomograph* or tomograph* scan* or EBCT or MDCT):ti,ab
- #24 (x ray* and (microtomograph* or microcomput*)):ti,ab
- #25 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24

#26 #3 and #18 and #25

9 Key question 2

12. Key question

Wat voegt adjuvante chemoradiotherapie toe aan de overall survival en lokale controle bij patiënten met maagresectie?

P: Maagcarcinoom patiënten met maagresectie

I: Adjuvante chemoradiotherapie

C: Adjuvante chemotherapie of geen adjuvante therapie of repeat surgery/reexcision

O: Overall survival, lokale controle

13. Search strategy

Search date: January 15, 2015 & January 20, 2015.

Databases: OVID Medline, Embase and the Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: 2004-2014;
- English and Dutch only;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, RCTs, controlled clinical trials, comparative observational studies.

14. Search Results

Table 7. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline & PreMedline	675
EMBASE.com	128
Cochrane Database of Systematic Reviews	0
DARE	3
HTA database	0
CENTRAL	32
Total hits	838
N excluded (language, year, duplicates)	131
Total unique eligible hits	707

10 Excluded studies

707 unique hits were screened on title and abstract (Table 3). Of these, 669 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Other population: patients with other cancer types

2. Other intervention: interventions other than those specified
3. Wrong study design: narrative reviews, case series, etc.

Of the remaining 38 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, an additional 18 studies were excluded. Table 4 provides an overview of these excluded studies.

1 | Included studies

The following 6 systematic reviews were included:

- Dai Q, Jiang L, Lin R.-J, Wei K.-k, Gan L.-L, Deng C.-H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Surg. Oncol.* 2014.
- Huang YY, Yang Q, Zhou SW, Wei Y, Chen YX, Xie DR, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy: a meta-analysis (Provisional abstract). *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2013;8(7):e68939.
- Knight G, Earle C.C, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: A systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer*. 2013;16(1):28-40.
- Min C, Bangalore S, Jhawar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti S.C, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: A meta-analysis of randomized trials. *Oncology*. 2014;86(2):79-85.
- Soon YY, Leong CN, Tey JCS, Tham IWK, Lu JJ. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(4):483-96.
- Yang Q, Wei Y, Chen Y.-X, Zhou S.-W, Jiang Z.-M, Xie D.-R. Indirect comparison showed survival benefit from adjuvant chemoradiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013;2013.

The following 14 primary studies were included:

- Enestvedt CK, Diggs BS, Shipley DK, Thomas CR, Billingsley KG. A population-based analysis of surgical and adjuvant therapy for resected gastric cancer: are patients receiving appropriate treatment following publication of the intergroup 0116 results? *Gastrointest Cancer Res*. 2009;3(6):233-8.
- Hoffman KE, Neville BA, Mamon HJ, Kachnic LA, Katz MS, Earle CC, Punglia RS. Adjuvant therapy for elderly patients with resected gastric adenocarcinoma: population-based practices and treatment effectiveness. *Cancer*. 2012;118(1):248-57.
- Jacome A.A.A, Wohnrath D.R, Scapulatempo Neto C, Fregnani J.H.T.G, Quinto A.L, Oliveira A.T.T, et al. Effect of adjuvant chemoradiotherapy on overall survival of gastric cancer patients submitted to D2 lymphadenectomy. *Gastric Cancer*. 2013;16(2):233-8.
- Kim S, Lim D.H, Lee J, Kang W.K, MacDonald J.S, Park C.H, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63(5):1279-85.

- Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, Jendresen M, Gustafsen J, Holm J, Bardram L, et al. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scandinavian Journal of Surgery: SJS*. 2012;101(1):26-31.
- Lee S.J, Sohn T.S, Lee J, Park S.H, Park J.O, Lim D.H, et al. Adjuvant chemoradiation with 5-fluorouracil/leucovorin versus S-1 in gastric cancer patients following D2 lymph node dissection surgery: A feasibility study. *Anticancer Res*. 2014;34(11):6585-91.
- Seyedin S, Wang P.-C, Zhang Q, Lee P. Benefit of adjuvant chemoradiotherapy for gastric adenocarcinoma: A SEER population analysis. *Gastrointest. Cancer Res*. 2014;7(3-4):82-90.
- Stiekema J, Trip A.K, Jansen E.P.M, Aarts M.J, Boot H, Cats A, et al. Does Adjuvant Chemoradiotherapy Improve the Prognosis of Gastric Cancer After an R1 Resection? Results from a Dutch Cohort Study. *Ann. Surg. Oncol*. 2014.
- Strauss J, Hershman DL, Buono D, McBride R, Clark-Garvey S, Woodhouse SA, Abrams JA, et al. Use of adjuvant 5-fluorouracil and radiation therapy after gastric cancer resection among the elderly and impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1404-12.
- Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM-K, Boot H, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2430-6.
- Snyder RA, Castaldo ET, Bailey CE, Phillips SE, Chakravarthy AB, Merchant NB. Survival Benefit of Adjuvant Radiation Therapy for Gastric Cancer following Gastrectomy and Extended Lymphadenectomy. *International Journal of Surgical Oncology Print*. 2012;307670.
- Tham CK, Choo SP, Poon DY, Toh HC, Ong SY, Tan SH, et al. Capecitabine with radiation is an effective adjuvant therapy in gastric cancers. *World J Gastroenterol*. 2010;16(29):3709-15.
- Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, Sohn I, Jung SH, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim ST, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 5. pii: JCO.2014.58.3930
- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-33.

Table 8. Key question 2: overview of excluded studies based on full-text evaluation.

Reference	Reason
Kwon HC, Kim MC, Kim KH, Jang JS, Oh SY, Kim S-H, Kwon KA, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> . 2010;6(4):278-85.	Included in systematic review
Kim TH, Park SR, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012;84(5):e585-92.	Included in systematic review
Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. <i>Radiother. Oncol</i> . 2012;104(3):361-6.	Included in systematic review
Yu R, Zhu W, Song Y, Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2012;138(2):255-9.	Included in systematic review
Lee J, Lim dH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2012;30(3):268-73.	Included in systematic review
Bamias A, Karina M, Papakostas P, Kostopoulos I, Bobos M, Vourli G, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2010;65(6):1009-21.	Included in systematic review
Liang J.W, Zheng Z.C, Yu T, Wang X, Zhang J.J. Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature. <i>Eur. J. Surg. Oncol</i> . 2014.	Inappropriate meta-analysis
Calvanese MG, Manzo R, Orditura M, Murino P, Cammarota F, Franco R, et al. Postoperative adjuvant Radiochemotherapy for patients with stage III or IV gastric cancer. <i>Open Colorectal Cancer Journal</i> . 2012;5(1):9-14.	No comparison
Capizzello A, Tsekeris PG, Pakos EE, Papathanasopoulou V, Pitouli EJ. Adjuvant chemo-radiotherapy in patients with gastric cancer. <i>Indian J Cancer</i> . 2006;43(4):174-9.	Less than 80 patients
Coburn NG, Govindarajan A, Law CHL, Guller U, Kiss A, Ringash J, Swallow CJ, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2008;15(2):500-7.	Only radiotherapy
Group G, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. <i>JAMA</i> . 2010;303(17):1729-37.	No chemoradiotherapy
Kilic L, Ordu C, Ekenel M, Yildiz I, Keskin S, Sen F, Gural Z, et al. Comparison of two different adjuvant treatment modalities for pN3 gastric cancer patients after D2 lymph node dissection: can we avoid radiotherapy in a subgroup of patients? <i>Medical Oncology</i> . 2013;30(3):660.	Less than 80 patients
Ohri N, Garg M.K, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy T.J, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric	No chemoradiotherapy

Reference	Reason
cancer? A meta-analysis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013;86(2):330-5.	
Sclafani F, Gullo G, Santoro A. Postoperative chemoradiotherapy or surgery alone for gastric cancer: the plausibility of the question and pertinence of the answer. J Clin Oncol. 2010;28(30):e615-6; author reply e7-8.	Letter
Solomon NL, Cheung MC, Byrne MM, Zhuge Y, Franceschi D, Livingstone AS, Koniaris LG. Does chemoradiotherapy improve outcomes for surgically resected adenocarcinoma of the stomach or esophagus? Ann Surg Oncol. 2010;17(1):98-108.	No analysis for chemoradiotherapy
Wang SJ, Fuller CD, Choi M, Thomas CR. A cost-effectiveness analysis of adjuvant chemoradiotherapy for resected gastric cancer. Gastrointest Cancer Res. 2008;2(2):57-63.	Economic model
Jansen E.P.M, Boot H, Van De Velde C.J.H, Van Sandick J, Cats A, Verheij M. Can adjuvant chemoradiotherapy replace extended lymph node dissection in gastric cancer? Recent Results Cancer Res. 2012;196:229-40.	Narrative review
Kantzou I, Sarris G, Poulizi M, Zygogianni A, Liakakos T, Kouvaris J, Bountouroglou N, et al. Gastric cancer and adjuvant chemoradiotherapy: when and where, that's the question. J. 2011;16(3):473-7.	No full-text

12 Search strings Question 1

15. medline & PreMedline (ovid)

- 1 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (750)
- 2 (stomach adj5 cancer\$).tw. (10364)
- 3 (stomach adj5 carcin\$).tw. (4285)
- 4 (stomach adj5 tumo\$).tw. (3599)
- 5 (stomach adj5 metasta\$).tw. (983)
- 6 (stomach adj5 malig\$).tw. (1118)
- 7 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (1840)
- 8 (gastric adj5 cancer\$).tw. (42016)
- 9 (gastric adj5 carcin\$).tw. (16926)
- 10 (gastric adj5 tumo\$).tw. (8289)
- 11 (gastric adj5 metasta\$).tw. (5317)
- 12 (gastric adj5 malig\$).tw. (3002)
- 13 stomach neoplasms/ (75082)
- 14 or/1-13 (94655)
- 15 exp Gastrectomy/ (25987)
- 16 adjuvant*.mp. (151944)
- 17 postoperative*.mp. or exp Postoperative Care/ or exp Postoperative Period/ (630960)
- 18 15 or 16 or 17 (783615)
- 19 CRT.mp. (8811)
- 20 chemoradiotherap*.mp. (11826)
- 21 radiochemotherap*.mp. (2708)
- 22 chemoradiation.mp. (6606)
- 23 exp Chemoradiotherapy, Adjuvant/ or exp Chemoradiotherapy/ (4256)
- 24 chemotherap*.mp. (337136)

- 25 radiotherap*.mp. (183613)
- 26 exp Radiotherapy/ or exp Radiotherapy, Adjuvant/ (140794)
- 27 radiation.mp. (377468)
- 28 25 or 26 or 27 (505728)
- 29 24 and 28 (75490)
- 30 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 29 (91720)
- 31 14 and 18 and 30 (1039)
- 32 limit 31 to yr="2004 -Current" (675)

16. EMBASE (via embase.com)

#1	(stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metastas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metastas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malign*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malign*):ab,ti	90906
#2	'stomach cancer'/exp	76360
#3	#1 OR #2	112330
#4	'gastrectomy'/exp	40365
#5	'adjuvant therapy'/exp	96581
#6	'postoperative period'/exp	340339
#7	'postoperative care'/exp	68265
#8	adjuvant:ab,ti OR postoperative*:ab,ti	581447
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	872539
#10	'adjuvant chemoradiotherapy'/exp	1725
#11	crt:ab,ti OR chemoradiotherap*:ab,ti OR radiochemotherap*:ab,ti OR chemoradiation:ab,ti	3084
#12	#10 OR #11	4672
#13	#3 AND #12	213
#14	#13 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2004-2015]/py	128

17. cochrane library (via wiley)

- #1 ((stomach or gastric) and (neoplas* or cancer\$ or tumor* or carcin* or metastas* or malign*)):ti,ab
- #2 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] 1 tree(s) exploded
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Gastrectomy] 1 tree(s) exploded
- #5 MeSH descriptor: [Postoperative Care] 1 tree(s) exploded

- #6 MeSH descriptor: [Postoperative Period] 1 tree(s) exploded
- #7 (adjuvant or postoperative*):ti,ab
- #8 #4 or #5 or #6 or #7
- #9 (CRT or chemoradiotherap* or radiochemotherap* or chemoradiation):ti,ab
- #10 MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] 1 tree(s) exploded
- #11 MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy, Adjuvant] 1 tree(s) exploded
- #12 #9 or #10 or #11
- #13 #3 and #8 and #12

13 Key question 4

18.Key question

Uitgangsvraag 4a: Welke eerstelijns behandeling -systeem therapie (chemo- en/of targeted therapie) of standaard chemotherapie- zorgt voor de beste uitkomst bij patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom, of een voortgeschreden niet resectabel maagcarcinoom, of een recidief maagcarcinoom, in termen van kwaliteit van leven en (progressievrije) overleving ?

P	Patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom of een voortgeschreden, niet resectabel maagcarcinoom of een recidief maagcarcinoom
I	Systeem therapie (chemo- en/of targeted therapie)
C	Standaard chemotherapie (i.e. een platinum verbinding met een fluopyrimidine (e.g. cisplatin + fluoropyrimidine) +/- epirubicine of alleen fluopyrimidine)
O	Kwaliteit van leven, progressievrije overleving, overall survival (Bewijs voor westerse subgroepen in evidence tabel)

Uitgangsvraag 4b: Welke tweedelijns behandeling - best supportive care of systeem therapie (chemo- en/of targeted therapie)- zorgt voor de beste uitkomst bij patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom, of een voortgeschreden niet resectabel maagcarcinoom, of een recidief maagcarcinoom, in termen van kwaliteit van leven en (progressievrije) overleving ?

P	Patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom of een voortgeschreden, niet resectabel maagcarcinoom of een recidief maagcarcinoom
I	Systeem therapie (chemo- en/of targeted therapie)
C	Best supportive care, chemotherapie en/of targeted therapie
O	Kwaliteit van leven, progressievrije overleving, overall survival (Bewijs voor westerse subgroepen in evidence tabel)

Inclusiecriteria

Studies	(1) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT)
Periode (vanaf tot):	2008-nu
Databases:	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
Taal:	Eng. Ned.

Golden hits

1. Bang et al, 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for the treatment of Her2 Neu positive advanced gastric or gastric-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3 open-label, randomised controlled trial, Lancet 2010; 376(9742) 687-97.
2. Wilke H, Muro K, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17.
3. Fuchs CS, Tomasek J. et al, Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014 Jan 4;383(9911):31-9.

19.Search strategy

Searches were run on March 16, 2015. Detailed search strings are given below.

20. Search Results

The search resulted in 1142 single citations. 1003 Citations were excluded based on title &/ abstract. 139 Citations were requested full text.

1.	Bevacizumab (Avastin) for metastatic gastric cancer - first line in combination with capecitabine and cisplatin (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2008(1).	Ex	Unavailable
2.	Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2010(1).	Ex	Unavailable
3.	Everolimus (Afinitor) for advanced gastric cancer - second line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2011(1).	Ex	Unavailable
4.	Bang, Y.J., A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. J Clin Oncol, 2013. 31(4 SUPPL. 1).	Ex	Satoh 2014 is full text article
5.	Bi, Y., D. Zeng, and Y. Ling, The clinical research of elemene emulsion combined with FOLFOX4 regimen in the treatment of advanced gastric carcinoma. Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2012. 11(6): p. 336-9.	Ex	Other intervention
6.	Chau, I., et al., Tolerability and quality-of-life (QoL) results from the phase 3 REGARD study: Ramucirumab versus placebo in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. Eur J Cancer, 2013. 49: p. S615.	Ex	Full report = Fuchs 2014
7.	Chi, Y., et al., Phase II clinical study on the modified DCF regimen for treatment of advanced gastric carcinoma. Chinese Medical Journal, 2011. 124(19): p. 2997-3002.	Ex	Other study type (uncontrolled study)
8.	Cui, Y., et al., Combination of low-dose docetaxel and standard-dose S-1 for the treatment of advanced gastric cancer: Efficacy, toxicity, and potential predictive factor. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2013. 71(1): p. 145-52.	Ex	Other study type (uncontrolled study)
9.	Cutsem, E., et al., Randomized phase II study (GATE study) of docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer. J Clin Oncol, 2011. 29(15 SUPPL. 1).	Ex	Full report = van Cutsem 2015
10.	Doshi, S., et al., Modeling the combined efficacy of rilotumumab (R; AMG 102) plus epirubicin/cisplatin/capecitabine (ECX) for the treatment of locally advanced or metastatic gastric or esophagogastric junction (G/EGJ) cancer. J Clin Oncol, 2012. 30(15 SUPPL. 1).	Ex	Iveson = full report
11.	Higuchi, K., et al., Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). Eur J Cancer, 2014. 50(8): p. 1437-45.	Ex	Second-line
12.	Janjigian, Y.Y., et al., A multicenter random assignment phase II study of irinotecan and flavopiridol versus irinotecan alone for patients with p53 wild-type gastric adenocarcinoma (NCI 8060). J Clin Oncol, 2012. 30(15 SUPPL. 1).	Ex	Other study type (likely interim report)
13.	Kim, G.M., et al., A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer, 2012. 48(4): p. 518-26.	Ex	Other comparator first-line (S-1 + oxaliplatin vs. capecitabine + oxaliplatin)
14.	Koizumi, W., et al., S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol, 2008. 9(3): p. 215-21.	Ex	Included in Liu 2014
15.	Lee, K.H., et al., Randomized, multicenter, phase III trial of heptaplatin 1-hour infusion and 5-fluorouracil combination chemotherapy comparing with cisplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Cancer Res, 2009. 41(1): p. 12-8.	Ex	Other comparator first-line (heptaplatin + 5FU vs. cisplatin + 5FU)
16.	Lin, R.B., et al., A phase II study of 5-fluorouracil/leucovorin in combination with paclitaxel and oxaliplatin as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. Journal of chemotherapy (Florence, Italy), 2008. 20(6): p. 744-8.	Ex	Other study type (uncontrolled study)
17.	Liu, G.-F., et al., S-1-based combination therapy vs S-1 monotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol, 2014. 20(1): p. 310-8.	Ex	First-line, S1-based combination vs. S1 monotherapy
18.	Lu, Y., Z. Liu, and J. Zhang, S-1 plus oxaliplatin vs. S-1 as first-line treatment in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a randomized phase II study. J Chemother, 2014. 26(3): p. 159-64.	Ex	First-line, S1-based combination vs. S1 monotherapy

19.	Nihr, H.S.C., Ramucirumab monotherapy for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma ? after prior chemotherapy (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2013(1).	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search and selection)
20.	Nihr, H.S.C., Ramucirumab in combination with paclitaxel for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after prior chemotherapy (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2014(1).	Ex	Unavailable
21.	Norman, G., et al., Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. Health Technol Assess, 2010. 14(Suppl. 2): p. 11-7.	Ex	Other comparator first-line (capecitabine vs. 5-fluorouracil)
22.	Ocvirk, J., et al., Randomized prospective phase II study to compare the combination chemotherapy regimen epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil with epirubicin, cisplatin, and capecitabine in patients with advanced or metastatic gastric cancer. Am J Clin Oncol, 2012. 35(3): p. 237-41.	Ex	Other comparator first-line (epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil vs. epirubicin, + cisplatin + capecitabine)
23.	Qi W.-X, et al., The role of anti-VEGF agents in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Tumor Biol., 2014. 35(8): p. 7675-7683.	Ex	Other patients (first- and second-line patients mixed in meta-analysis, used for reference tracking)
24.	Randolph, H.J., et al., Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. J Clin Oncol, 2013. 31(18 SUPPL. 1).	Ex	Other population (oesophagus tumour patients included, unclear which proportion. Available as abstract only)
25.	Roth, A., et al., Lapatinib in combination with ECF/x in EGFR1 or HER2-overexpressing first-line metastatic gastric cancer (GC): A phase II randomized placebo controlled trial (EORTC 40071) abstract no.TPS205. J Clin Oncol, 2010. 28(Suppl 15): p. 32.	Ex	Other study type (protocol)
26.	Roy, A., et al., Docetaxel combined with irinotecan or 5-fluorouracil in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised phase II study. Br J Cancer, 2012. 107(3): p. 435-41.	Ex	Other comparator first-line (docetaxel + irinotecan vs. docetaxel vs. fluorouracil)
27.	Shah, M.A., et al., Survival analysis according to disease subtype in AVAGAST: First-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab (bev) or placebo in patients (pts) with advanced gastric cancer. J Clin Oncol, 2012. 30(4 SUPPL. 1).	Ex	Subgroup analysis of an included study with no additional relevant data
28.	Shen, L., et al., Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase II study (AVATAR study). Gastric Cancer, 2015. 18(1): p. 168-76.	Ex	First-line
29.	Starling N and Cunningham D, REAL-2 study: Capecitabine and oxaliplatin for the treatment of advanced esophagogastric cancer. Am. J. Hematol. Oncol., 2008. 7(5).	Ex	Other comparator first-line (epirubicin + cisplatin + either fluorouracil or capecitabine vs. epirubicin + oxaliplatin + either fluorouracil or capecitabine)
30.	Sun, X.C., J. Lin, and A.H. Ju, Treatment of Borrmann type IV gastric cancer with a neoadjuvant chemotherapy combination of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil/leucovorin. Journal of International Medical Research, 2011. 39(6): p. 2096-102.	Ex	Other population (operable patients)
31.	Van Cutsem, E., et al., Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. Ann Oncol, 2015. 26(1): p. 149-56.	Ex	Other intervention first-line (docetaxel/oxaliplatin vs. docetaxel/oxaliplatin/5-FU vs. docetaxel/oxaliplatin/capecitabine)
32.	Wu, J.-R., et al., S-1-based therapy versus S-1 monotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Tumour Biol, 2014. 35(4): p. 3283-93.	Ex	Other study type (includes 1 retrospective study in M-A)
33.	Yamaguchi, K., et al., Randomized phase II study of S-1/CDDP plus TSU-68 versus S-1/CDDP in patients with advanced gastric cancer. J Clin Oncol, 2013. 31(4 SUPPL. 1).	Ex	Koizumi 2013 is full report

Table 1 Inclusion or exclusion of articles requested full text

	Reference	In/Ex	Reason for exclusion
1	Cetuximab (Erbix) in combination with capecitabine and cisplatin for advanced or metastatic gastric cancer - first line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2011(4).	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search and selection)
	Lapatinib in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric, oesophageal or gastro-oesophageal cancer - first line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2012(4).	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search and selection)
	Overall Survival of Inoperable Gastric/GastroOesophageal Cancer Subjects on Treating With LMWH + Chemotherapy(CT) vs Standard CT (GASTRANOX). ClinicalTrials.gov, 2010.	Ex	Other study type (trial registration)
	Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2010(4).	Ex	Not available
5	Trastuzumab (Herceptin) for gastric cancer - metastatic HER2 positive, first	Ex	Not available

	line: horizon scanning technology briefing (Project record). Health Technology Assessment Database, 2009(4).		
	Abdel-Rahman O and Fouad M, Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with everolimus; A systematic review and meta-analysis. <i>Expert Rev. Anticancer Ther.</i> , 2014. 14(12): p. 1529-1536.	Ex	Other outcome (used for reference tracking)
	Al-Batran, S.-E., Ajani, J.A., Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. <i>Cancer</i> , 2010. 116(11): p. 2511-8.	Ex	Other study type (review without quality assessment of included trials; narrative presentation of results; actual data not reported for all included trials. In addition, many other comparisons included)
	Al-Batran S.-E, et al., The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: A randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). <i>Eur J Cancer</i> , 2013. 49(4): p. 835-842.	Ex	Other comparator first-line (5-FU + leucovorin + oxaliplatin + docetaxel vs. 5-FU + leucovorin + oxaliplatin)
	Amit L, et al., The impact of bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors - a meta-analysis and systematic review. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 2013. 8(1).	Ex	Other population (majority non-gastric carcinoma patients. Used for reference tracking)
10	Bang Y.-J, et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> , 2010. 376(9742): p. 687-697.		Sato 2014 QoL data
	Boku, N., Yamamoto, S., et al., Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> , 2009. 10(11): p. 1063-9.		fluorouracil + irinotecan + cisplatin vs. S-1
	Cao Y, et al., Meta-analysis of incidence and risk of Hypomagnesemia with Cetuximab for advanced cancer. <i>Chemotherapy</i> , 2010. 56(6): p. 459-465.	Ex	Other outcome (hypokalemia, used for reference tracking)
	Cao Y, et al., Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i> , 2010. 66(1): p. 37-42.	Ex	Other outcome (hypokalemia, used for reference tracking)
	Chau, I., et al., REAL3: A multicenter randomized phase II/III trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) versus modified (m) EOC plus panitumumab (P) in advanced oesophagogastric (OG) cancer-Response rate (RR), toxicity, and molecular analysis from phase II. <i>J Clin Oncol</i> , 2011. 29(15 SUPPL. 1).	Ex	Other outcomes
15	Chen W-W, Wang, F. and R.-H. Xu, Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy as first line treatment of inoperable, advanced gastric adenocarcinoma: a meta-analysis. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 2013. 8(7): p. e68974.	Ex	Other comparator first-line (many different chemotherapy regimens in one meta-analysis, platinum vs. non-platinum)
	Chen X.-L, et al., Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (DCF) Regimen Compared with Non-Taxane-Containing Palliative Chemotherapy for Gastric Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 2013. 8(4).	Ex	No distinction between first and second line treatment
	Cohen, D.J., et al., Vismodegib (V), a hedgehog (HH) pathway inhibitor, combined with FOLFOX for first-line therapy of patients (pts) with advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) carcinoma: A New York Cancer Consortium led phase II randomized study. <i>J Clin Oncol</i> , 2013. 31(15 SUPPL. 1).	Ex	Other comparator first-line (FOLFOX + vismodegib vs. placebo)
	Cohen, D.J., et al., A randomized phase II study of vismodegib (V), a hedgehog (HH) pathway inhibitor, combined with FOLFOX in patients (pts) with advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) carcinoma: A New York Cancer Consortium led study. <i>J Clin Oncol</i> , 2013. 31(4 SUPPL. 1).	Ex	Other comparator first-line (FOLFOX + vismodegib vs. placebo)
	Curran, D., Pozzo, C., et al., Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. <i>Qual Life Res</i> , 2009. 18(7): p. 853-63.		QoL data of Dank 2008
20	Cutsem, E.V., et al., Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): GRANITE-1. <i>J Clin Oncol</i> , 2012. 30(4 SUPPL. 1).	Ex	Ohtsu 2013 is the full article of this study
	Dank, M., et al., Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. <i>Annals of Oncology</i> , 2008. 19(8): p. 1450-7.		QoL data in Curran 2009
	Dong, L, et al., Comparison of short-term efficacy and safety of TIOX and DCF regimens for advanced gastric cancer. <i>Journal of international medical research</i> , 2014. 42(3): p. 737-43.	Ex	Other outcomes
	Eatock, M.M., et al., Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of AMG 386 (trebananib) in combination with cisplatin and capecitabine in patients with metastatic gastro-oesophageal cancer. <i>Annals of Oncology</i> , 2013. 24(3): p. 710-8.		ACT – trebananib

	Ford, HER. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2014. 15(1): p. 78-86.		Included in SR Kim 2013 and in Iacovelli 2014 RCT – Docetaxel vs. best supportive care: subgroup analyses excluding oesophageal cancer
25	Fuchs C.S, et al., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> , 2014. 383(9911): p. 31-39.	In	Included in Iacovelli 2014
	Fuji M. Chemotherapy for advanced gastric cancer: ongoing phase III study of S-1 alone versus S-1 and docetaxel combination (JACCRO GC03 study). <i>Int J Clin Oncol</i> , 2008. 13(3): p. 201-5.	Ex	Koizumi 2014 is full article
	Fujii, M., et al., Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): The START trial update. <i>J Clin Oncol</i> , 2011. 29(15 SUPPL. 1).	Ex	Koizumi 2014 is full article
	Glenjen, N., et al., FLOX regimen (5-FU, folinic acid, oxaliplatin) and FLIRI regimen (5-FU, folinic acid, irinotecan) as first-line treatment in metastatic and locally advanced gastric cancer: A randomized phase II study. <i>J Clin Oncol</i> , 2012. 30(4 SUPPL. 1).	Ex	Other comparator first-line (FLOX vs. FLIRI)
	Guimbaud R, et al., Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. <i>J. Clin. Oncol.</i> , 2014. 32(31): p. 3520-3526.	In	RCT - fluorouracil, leucovorin, and irinotecan vs. epirubicin, cisplatin, and capecitabine
30	Guimbaud, R., et al., Planned interim analysis of the intergroup FFCD-GERCOR-FNCLCC-AERO phase III study comparing two sequences of chemotherapy in locally advanced or metastatic gastric cancers abstract no. 4533. <i>J Clin Oncol</i> , 2009. 27(15S Part I): p. 210-210.	Ex	Interim analysis of Guimbaud 2014
	Heiss, M.M., Murawa, P., et al., The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. <i>Int J Cancer</i> , 2010. 127(9): p. 2209-21.	Ex	Other intervention (intraperitoneal chemotherapy)
	Hironaka, S., Ueda, S., et al., Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. <i>J Clin Oncol</i> , 2013. 31(35): p. 4438-44.	In	Second-line
	Iacovelli, R. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 2014. 9(9): p. e108940.	Ex	Does not include Thuss-patience in meta-analysis for unclear reasons, which Kim 2013 does
	Iveson T, et al., Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: An open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> , 2014. 15(9): p. 1007-1018.	In	RCT - rilotumumab + epirubicin + cisplatin + capecitabine vs. placebo + epirubicin + cisplatin + capecitabine
35	Jatoi, A., Foster, N.R., et al., Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. <i>Int J Oncol</i> , 2010. 36(3): p. 601-6.	Ex	Other comparator (older vs. younger patients)
	Kang J.H, et al., Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. <i>J. Clin. Oncol.</i> , 2012. 30(13): p. 1513-1518.	In	RCT - Chemotherapy vs. BSC, not on relapsed patients
	Kataoka H, et al., Lentinan with S-i and paclitaxel for gastric cancer chemotherapy improve patient quality of life. <i>Hepatogastroenterology</i> , 2009. 56(90): p. 547-550.	Ex	Other study type (uncontrolled study)
	Kawakami, H., Okamoto, I., et al., Postprogression survival for first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. <i>Eur J Cancer</i> , 2013. 49(14): p. 3003-9.	Ex	Other outcome (post-progression survival)
	Kim, H.J., et al., Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. <i>Ann Oncol</i> , 2013. 24(11): p. 2850-4.	In	Includes: - Kang 2012 = included here, right population - Cook 2013 (not included here, relapsed patients, full study article) - Ford 2014, included here - Thuss-Patience 2011 = included here, correct population

			See also Iacovelli
40	Kim, Y.H., et al., Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): The START trial. <i>J Clin Oncol</i> , 2011. 29(4 SUPPL. 1).	Ex	Koizumi 2014 is full article
	Kim, S.T. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. <i>Eur J Cancer</i> , 2014. 50(16): p. 2822-30.	Ex	Other intervention (simvastatin)
	Koizumi, W., Yamaguchi, K., et al., Randomised phase II study of S-1/cisplatin plus TSU-68 vs S-1/cisplatin in patients with advanced gastric cancer. <i>Br J Cancer</i> , 2013. 109(8): p. 2079-86.		RCT - S-1/cisplatin + TSU-68 vs. S-1/cisplatin
	Koizumi, W., Kim, Y.H., et al., Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> , 2014. 140(2): p. 319-28.		First-line
	Komatsu, Y, Takahashi, Y., et al., Randomized phase II trial of first-line treatment with tailored irinotecan and S-1 therapy versus S-1 monotherapy for advanced or recurrent gastric carcinoma (JFMC31-0301). <i>Anticancer Drugs</i> , 2011. 22(6): p. 576-83.	Ex	Included in Liu 2014 and Qi 2013
45	Konings, I.R.H.M., van der Gaast, A., et al., The addition of pravastatin to chemotherapy in advanced gastric carcinoma: a randomised phase II trial. <i>Eur J Cancer</i> , 2010. 46(18): p. 3200-4.	Ex	Other intervention (pravastatin)
	Kripp M, et al., Quality of life of older adult patients receiving docetaxel-based chemotherapy triplets for esophagogastric adenocarcinoma: A randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). <i>Gastric Cancer</i> , 2014. 17(1): p. 181-187.	Ex	Other comparator first-line (oxiplatin + 5-FU + folinic acid (leukovorin) vs. oxiplatin + 5-FU + folinic acid + docetaxel) part of the Al-Batran 2013 RCT
	Kulig, J. Kolodziejczyk, P., et al., Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial. <i>Oncology</i> , 2010. 78(1): p. 54-61.	Ex	Other population (patients with a potentially curative resection)
	Lee, S.S., et al., A pilot study of S-1 plus cisplatin versus 5-fluorouracil plus cisplatin for postoperative chemotherapy in histological stage IIIB-IV (M0) gastric cancer. <i>Investigational new drugs</i> , 2012. 30(1): p. 357-63.	Ex	Other population (curative resections)
	Lee, H.J., et al., The ATP-based doublet chemotherapy response assay for unresectable advanced gastric cancer; a single center, prospective, randomized controlled study. <i>Gastrointestinal endoscopy</i> , 2012. 75(4 SUPPL. 1): p. AB236.	Ex	Other intervention (ATP-based doublet chemotherapy response assay)
50	Lee, S., et al., Combined analysis of randomized controlled trial (RCT) and patient-preference trial (PPT) evaluating second-line chemotherapy (SLC) in advanced gastric cancer (AGC). <i>J Clin Oncol</i> , 2012. 30(15 SUPPL. 1).	Ex	Other study type (comparing results of RCT to results of patient preference trial)
	Li, X-D., Shen, H., et al., Paclitaxel based vs oxaliplatin based regimens for advanced gastric cancer. <i>World J Gastroenterol</i> , 2011. 17(8): p. 1082-7.	Ex	Other comparator first-line (paclitaxel + fluorouracil + cisplatin vs. oxaliplatin + fluorouracil + leucovorin)
	Li, J., et al., A randomized, double-blind, multicenter, phase II, three-arm, placebo-control study of apatinib as third-line treatment in patients with metastatic gastric carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> , 2011. 29(15 SUPPL. 1).	Ex	Li 2013 full report
	Li, J., Qin, S., et al., Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. <i>J Clin Oncol</i> , 2013. 31(26): p. 3219-25.	Ex	Third-line
	Lordick, F., Kang, Y.-K., et al., Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2013. 14(6): p. 490-9.		RCT - capecitabine-cisplatin + cetuximab vs. capecitabine-cisplatin
55	Luo, H.Q., L. Han, and Y. Jiang, Meta-analysis of six randomized control trials of chemotherapy plus anti-HER monoclonal antibody for advanced gastric and gastroesophageal cancer (Provisional abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> , 2014(1): p. 5343-5348.	Ex	Other population (RCT with 60% of patients having oesophagus carcinoma included (Rao 2010); in addition, 3/6 included RCTs are untraceable)
	Maiello, E., et al., Epirubicin (E) in combination with cisplatin (CDDP) and capecitabine (C) versus docetaxel (D) combined with 5-fluorouracil (5-FU) by continuous infusion as front-line therapy in patients with advanced gastric cancer (AGC): Preliminary results of a randomized phase II trial of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. <i>J Clin Oncol</i> , 2011. 29(4 SUPPL. 1).	Ex	Other comparator first-line (epirubicin + cisplatin + capecitabine vs. docetaxel + 5FU)
	Malka, D., et al., Met or EGFR Inhibition in Gastroesophageal Adenocarcinoma (MEGA): FOLFOX alone or in combination with AMG 102 or panitumumab as first-line treatment in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma: FNCLCC-FFCD-AGEO-GERCOR PRODIGE 17-ACCORD 20 randomized phase II trial. <i>J Clin Oncol</i> , 2011. 29(15 SUPPL. 1).	Ex	Other study type (ongoing study)
	Miyashiro I, et al., Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: Final results of	Ex	Other population (curative resection)

	the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. Gastric cancer, 2011. 14(3): p. 212-218.		
	Mochiki, E., Ogata, K., et al., Phase II multi-institutional prospective randomised trial comparing S-1+paclitaxel with S-1+cisplatin in patients with unresectable and/or recurrent advanced gastric cancer. Br J Cancer, 2012. 107(1): p. 31-6.		
60	Moehler, M., Kanzler, S., et al., A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol, 2010. 21(1): p. 71-7.		
	Narahara, H., Iishi, H., et al., Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). Gastric Cancer, 2011. 14(1): p. 72-80.	Ex	Included in Liu 2014, Qi 2013
	Nihr, H.S.C., Trastuzumab emtansine (Kadcyla) for patients with HER2 positive locally advanced or metastatic relapsed gastric cancers (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2013(4).	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search and selection)
	Nihr, H.S.C., Onartuzumab for metastatic Met positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2014(4).	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search and selection)
	Norman, G., Rice, S., et al., Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. Health Technology Assessment, 2011. 1: p. 33-42.	Ex	Other study type (re-appraisal of clinical and cost-effectiveness analyses)
65	Oba, K., Kobayashi, M., et al., Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer. Anticancer Res, 2009. 29(7): p. 2739-45.	Ex	Unclear whether intervention was first- or second-line
	Oba, K., et al., Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. Eur J Cancer, 2013. 49(7): p. 1565-77.	Ex	Other comparator (wide variety of chemotherapeutic regimens included, seems first-line population though this is not stated explicitly)
	Ohtsu A, et al., Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J. Clin. Oncol., 2011. 29(30): p. 3968-3976.		ACT - bevacizumab
	Ohtsu, A., Ajani, J.A., et al., Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. Clin Oncol, 2013. 31(31): p. 3935-43.		Included in Iacovelli 2014
	Okines, AFC. Biomarker analysis in oesophagogastric cancer: Results from the REAL3 and TransMAGIC trials. Eur J Cancer, 2013. 49(9): p. 2116-25.	Ex	Other intervention (biomarker analysis)
70	Pang, L.N., et al., Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a meta analysis (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects, 2014(1): p. 169-174.	Ex	Chinese
	Park, S.H., Nam, E., et al., Randomized phase II study of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ILF) versus cisplatin plus ILF (PILF) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Oncol, 2008. 19(4): p. 729-33.	Ex	Other comparator first-line (irinotecan + leucovorin + 5-FU vs. irinotecan + leucovorin + 5-FU + cisplatin)
	Park, S.H., et al., A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC). J Clin Oncol, 2011. 29(15 SUPPL. 1).	Ex	Kang 2012 =full report
	Petrelli, F. Cisplatin or not in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE [Electronic Resource], 2013. 8(12): p. e83022.	Ex	Other study type (review with no quality appraisal)
	Popov, I.P., Jelic, S.B., et al., Bimonthly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil vs EAP regimen in patients with advanced gastric cancer. A randomized phase II study. Medical Oncology, 2008. 25(1): p. 73-80.	Ex	Other outcomes (survival only reported in median months without 95%CI)
75	Qi, W-X., Shen, Z., et al., Overall survival benefits for irinotecan-containing regimens as first-line treatment for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis of ten randomized controlled trials. Int J Cancer, 2013. 132(2): p. E66-73.	Ex	Other population (unclear whether advanced carcinoma was inoperable)
	Rao, S., Starling, N., et al., Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. Ann Oncol, 2010. 21(11): p. 2213-9.	Ex	Other population (around 60% of patients had carcinoma of the lower oesophagus or gastro-oesophageal junction)
	Richards, D, Kocs, D.M., et al., Results of docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) +/- cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of a randomised Phase 2 study. Eur J Cancer, 2013. 49(13): p. 2823-31.	Ex	Other comparator first-line (docetaxel + oxaliplatin + cetuximab vs. docetaxel + oxaliplatin)
	Roy, A.C., Park, S.R., et al., A randomized phase II study of PEP02 (MM-398) irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction		Second-line

	adenocarcinoma. Ann Oncol, 2013. 24(6): p. 1567-72.		
	Sakamoto, J., Matsui, T. and Y. Kodera, Paclitaxel chemotherapy for the treatment of gastric cancer. Gastric Cancer, 2009. 12(2): p. 69-78.	Ex	Other study type (narrative review of non-comparative studies)
80	Sakuramoto, S., et al., Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol, 2011. 29(33): p. 4387-93.	Ex	Other intervention (adjuvant therapy)
	Satoh, T., Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. J Clin Oncol, 2014. 32(19): p. 2039-49.	In	Second-line
	Satoh T, et al., Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. Oncologist, 2014. 19(7): p. 712-719.	In	QoL data, primary data in Bang 2010
	Sawaki, A., et al., The use of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced or metastatic gastric cancer. J Clin Oncol, 2011. 29(4 SUPPL. 1).	Ex	Other study type (subgroup analysis of TOGA trial)
	Schott, G., Trastuzumab (Herceptin) in addition to standard chemotherapy as first-line therapy for advanced gastric cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2010(4).	Ex	Unavailable
85	Shen, L., et al., Efficacy and tolerability of bevacizumab (BEV) plus capecitabine and cisplatin (XP) in Chinese patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (AGC): Results from the AVATAR study. J Clin Oncol, 2012. 30(4 SUPPL. 1).	Ex	Other population (Chinese subgroup from the Avatar study)
	Shirao, K, Boku, N., et al., Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). Jpn J Clin Oncol, 2013. 43(10): p. 972-80.	In	First-line
	Spackman, E., Rice, S., et al., Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer : a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics, 2013. 31(3): p. 185-94.	Ex	Other study type (review of a cost-effectiveness study)
	Sun, W. and W. Chen, Efficacy, safety and cost-effectiveness of trastuzumab in metastatic gastric cancer treatment in china. Value in health, 2014. 17(3): p. A97-A98.	Ex	Other study type (cost-effectiveness study; primary data not suited to our research question)
	Sym, S., et al., A randomized phase II study of biweekly irinotecan versus irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin as a salvage chemotherapy in previously treated patients with advanced gastric cancer. Annals of Oncology, 2010. 21(Suppl 6): p. 25.	Ex	Sym 2013 is full report
90	Sym, S.J., Hong, J., et al., A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol, 2013. 71(2): p. 481-8.	In	Second-line
	Taberero, J., et al., Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: An international phase III study (JACOB). J Clin Oncol, 2013. 31(15 SUPPL. 1).	Ex	Other study type (protocol)
	Takashima, A., Boku, N., et al., Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology group trials JCOG9205 and JCOG9912. Gastric Cancer, 2014. 17(3): p. 522-8.	Ex	Other study type (non-comparative re-analysis of two trials)
	Takagi, K., et al., Efficacy of paclitaxel for S-1-refractory gastric cancer (Japan). Japanese journal of clinical oncology, 2011. 41(3): p. i15.	Ex	Other study type (retrospective analysis)
	Thuss-Patience, P.C., et al., Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2011. 47(15): p. 2306-14.	In	RCT - irinotecan vs. BSC included in Kim 2013 & Jacovelli 2014
95	Waddell, T., Chau, I., et al., Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced esophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial [Erratum appears in Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):e254 Note: Frances, Alicia [corrected to Okines, Alicia Frances Clare]]. Lancet Oncol, 2013. 14(6): p. 481-9.	In	RCT - panitumumab
	Wagner, A.D., et al., Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(3).	Ex	Other comparator first-line (chemotherapy is compared to different chemotherapeutic interventions than standard chemotherapy or fluoropyrimidine alone, or when these comparators are included they are mixed with trials with other comparators)
	Wang, D-L., Gu, D.-Y., et al., Irinotecan-involved regimens for advanced gastric cancer: a pooled-analysis of clinical trials. World J Gastroenterol, 2010. 16(46):	Ex	Other study type (review with no quality appraisal. In addition,

	p. 5889-94.		comparisons and study population were not described in detail)
	Wang, X., Wang, M.L., et al., Randomized phase II study comparing paclitaxel with S-1 vs. S-1 as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. Clin Transl Oncol, 2013. 15(10): p. 836-42.	Ex	Included in Liu 2014
	Wilke, H., et al., A randomized, multicenter, double-blind, placebo (PBO)-controlled phase III study of paclitaxel (PTX) with or without ramucirumab (IMC-1121B; RAM) in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma, refractory to or progressive after first-line therapy with platinum (PLT) and fluoropyrimidine (FP). J Clin Oncol, 2012. 30(15 SUPPL. 1).	Ex	Other study type (abstract of the full report Wilke 2014)
100	Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(11): p. 1224-35.	In	Second-line
	Xu R, et al., Results of a randomized and controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of combination therapy with Endostar and S-1 combined with oxaliplatin in advanced gastric cancer. Onco Target Ther., 2013. 6: p. 925-929.	Ex	Other comparator first-line (docetaxel + fluorouracil + cisplatin)
	Xu, C-D. Clinical study of nimotuzumab combined with chemotherapy in the treatment of late stage gastric cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp, 2014. 15(23): p. 10273-6.	Ex	Other population (both first- and second-line)
	Yang, J. S-1-based vs non-S-1-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol, 2014. 20(33): p. 11886-93.	Ex	Other comparator first-line (mainly S-1 vs. 5FU)
	Yi, J.H., Lee, J., et al., Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. Br J Cancer, 2012. 106(9): p. 1469-74.	In	Second-line
105	Zeng, C. Chemotherapy with or without irinotecan in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chinese Medical Journal, 2014. 127(5): p. 951-6.	Ex	Other population (mixes first- and second-line treatment)
106	Zhang Z.-D, et al., Clinical evaluation of cetuximab combined with an S-1 and oxaliplatin regimen for Chinese patients with advanced gastric cancer. World J Surg Oncol, 2014. 12(1).	In	First-line

14 Search strings

21.medline (via OVID)

- 1 randomized controlled trial.pt. (386752)
- 2 controlled clinical trial.pt. (88805)
- 3 randomized.ab. (284659)
- 4 placebo.ab. (149432)
- 5 clinical trials as topic.sh. (171427)
- 6 randomly.ab. (201590)
- 7 trial.ti. (122947)
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (884566)
- 9 exp animals/ not humans.sh. (4001382)
- 10 8 not 9 (811404)
- 11 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (2097414)
- 12 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (724)
- 13 (stomach adj5 cancer\$).tw. (10004)

- 14 (stomach adj5 carcin\$).tw. (4116)
- 15 (stomach adj5 tumo\$).tw. (3435)
- 16 (stomach adj5 metasta\$).tw. (926)
- 17 (stomach adj5 malig\$).tw. (1081)
- 18 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (1711)
- 19 (gastric adj5 cancer\$).tw. (39047)
- 20 (gastric adj5 carcin\$).tw. (16157)
- 21 (gastric adj5 tumo\$).tw. (7727)
- 22 (gastric adj5 metasta\$).tw. (4894)
- 23 (gastric adj5 malig\$).tw. (2826)
- 24 stomach neoplasms/ (75821)
- 25 or/12-24 (90667)
- 26 10 or 11 (2783740)
- 27 25 and 26 (12618)
- 28 limit 27 to yr="2008 -Current" (4072)
- 29 advanced.mp. (248198)
- 30 metasta\$.mp. (368837)
- 31 inoperable.mp. (9422)
- 32 "not resectable".mp. (151)
- 33 irresectable.mp. (441)
- 34 exp Neoplasm Metastasis/ (160067)
- 35 or/29-34 (591033)
- 36 28 and 35 (1400)
- 37 chemotherap*.mp. (321176)
- 38 immunotherap*.mp. (64673)
- 39 exp Chemotherapy, Adjuvant/ (30603)
- 40 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (108002)

41 exp Antineoplastic Agents/ (838199)
42 Drug Therapy/ (28236)
43 exp Drug Therapy, Combination/ (263694)
44 exp Immunotherapy/ (214059)
45 or/37-44 (1337061)
46 36 and 45 (783)
47 recurr\$.mp. (479074)
48 exp Recurrence/ or exp Neoplasm Recurrence, Local/ (234349)
49 relaps\$.mp. (118756)
50 47 or 48 or 49 (554923)
51 35 or 50 (1054878)
52 28 and 51 (1603)
53 45 and 52 (859)
54 53 not 46 (76)
55 progressive.mp. (196453)
56 51 or 55 (1223250)
57 Molecular Targeted Therapy/ (10510)
58 Antibodies, Monoclonal/ (168761)
59 *Protein Kinase Inhibitors/ (13053)
60 EGF receptor inhibitor*.tw. (123)
61 (epidermal growth factor receptor adj3 inhibitor*).tw. (2215)
62 cetuximab.tw. (3187)
63 panitumumab.tw. (674)
64 erlotinib.tw. (3003)
65 gefitinib.tw. (3406)
66 trastuzumab.tw. (4697)
67 lapatinib.tw. (1218)

68 exp Angiogenesis Inhibitors/ (35518)
69 (vascular endothelial growth factor adj2 inhibitor*).tw. (709)
70 VEGF inhibitor*.tw. (442)
71 bevacizumab.tw. (7628)
72 ramucirumab.tw. (52)
73 sunitinib.tw. (2693)
74 sorafenib.tw. (3293)
75 cediranib.tw. (176)
76 apatinib.tw. (11)
77 mTOR inhibitor*.tw. (2913)
78 mammalian target of rapamycin inhibitor*.tw. (539)
79 everolimus.tw. (2448)
80 foretinib.tw. (26)
81 crizotinib.tw. (432)
82 onartuzumab.tw. (19)
83 rilotumumab.tw. (9)
84 exp Matrix Metalloproteinase Inhibitors/ (12988)
85 marimastat.tw. (191)
86 prinostat.tw. (0)
87 azd4547.tw. (10)
88 brivanib.tw. (62)
89 *Histone Deacetylase Inhibitors/ (3916)
90 vorinostat.tw. (637)
91 catumaxomab.tw. (66)
92 or/57-91 (254812)
93 45 or 92 (1494757)
94 28 and 56 and 93 (893)

95 94 not 46 (110)

96 95 not 54 (34)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

1 randomized controlled trial.pt. (596)

2 controlled clinical trial.pt. (51)

3 randomized.ab. (27133)

4 placebo.ab. (9595)

5 clinical trials as topic.sh. (0)

6 randomly.ab. (23988)

7 trial.ti. (11331)

8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (56916)

9 exp animals/ not humans.sh. (0)

10 8 not 9 (56916)

11 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (55672)

12 (stomach adj5 neoplas\$).tw. (30)

13 (stomach adj5 cancer\$).tw. (448)

14 (stomach adj5 carcin\$).tw. (184)

15 (stomach adj5 tumo\$).tw. (197)

16 (stomach adj5 metasta\$).tw. (70)

17 (stomach adj5 malig\$).tw. (45)

18 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (154)

19 (gastric adj5 cancer\$).tw. (3779)

20 (gastric adj5 carcin\$).tw. (959)

21 (gastric adj5 tumo\$).tw. (726)

22 (gastric adj5 metasta\$).tw. (533)

23 (gastric adj5 malig\$).tw. (219)

24 stomach neoplasms/ (0)
25 or/12-24 (5167)
26 10 or 11 (107363)
27 25 and 26 (572)
28 limit 27 to yr="2008 -Current" (541)
29 advanced.mp. (26812)
30 metasta\$.mp. (30601)
31 inoperable.mp. (646)
32 "not resectable".mp. (5)
33 irresectable.mp. (18)
34 exp Neoplasm Metastasis/ (0)
35 or/29-34 (54432)
36 28 and 35 (189)
37 chemotherap*.mp. (21700)
38 immunotherap*.mp. (3815)
39 exp Chemotherapy, Adjuvant/ (0)
40 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (0)
41 exp Antineoplastic Agents/ (0)
42 Drug Therapy/ (0)
43 exp Drug Therapy, Combination/ (0)
44 exp Immunotherapy/ (0)
45 or/37-44 (25003)
46 36 and 45 (74)
47 recurr\$.mp. (32124)
48 exp Recurrence/ or exp Neoplasm Recurrence, Local/ (0)
49 relaps\$.mp. (9221)
50 47 or 48 or 49 (39938)

51 35 or 50 (87644)

52 28 and 51 (217)

53 45 and 52 (83)

54 53 not 46 (9)

55 progressive.mp. (14882)

56 51 or 55 (100268)

57 Molecular Targeted Therapy/ (0)

58 Antibodies, Monoclonal/ (0)

59 *Protein Kinase Inhibitors/ (0)

60 EGF receptor inhibitor*.tw. (5)

61 (epidermal growth factor receptor adj3 inhibitor*).tw. (280)

62 cetuximab.tw. (471)

63 panitumumab.tw. (135)

64 erlotinib.tw. (512)

65 gefitinib.tw. (405)

66 trastuzumab.tw. (722)

67 lapatinib.tw. (204)

68 exp Angiogenesis Inhibitors/ (0)

69 (vascular endothelial growth factor adj2 inhibitor*).tw. (104)

70 VEGF inhibitor*.tw. (60)

71 bevacizumab.tw. (1471)

72 ramucirumab.tw. (41)

73 sunitinib.tw. (493)

74 sorafenib.tw. (660)

75 cediranib.tw. (26)

76 apatinib.tw. (4)

77 mTOR inhibitor*.tw. (501)

- 78 mammalian target of rapamycin inhibitor*.tw. (87)
- 79 everolimus.tw. (562)
- 80 foretinib.tw. (6)
- 81 crizotinib.tw. (175)
- 82 onartuzumab.tw. (5)
- 83 rilotumumab.tw. (9)
- 84 exp Matrix Metalloproteinase Inhibitors/ (0)
- 85 marimastat.tw. (8)
- 86 prinostat.tw. (0)
- 87 azd4547.tw. (7)
- 88 brivanib.tw. (12)
- 89 *Histone Deacetylase Inhibitors/ (0)
- 90 vorinostat.tw. (100)
- 91 catumaxomab.tw. (13)
- 92 or/57-91 (5557)
- 93 45 or 92 (29051)
- 94 28 and 56 and 93 (92)
- 95 94 not 46 (18)
- 96 95 not 54 (9)

22.Embase (via OVID)

#1. (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti OR 'stomach cancer'/exp AND ('advanced cancer'/exp OR 'metastasis'/exp OR 'inoperable cancer'/exp OR advanced:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR inoperable:ab,ti OR 'not resectable':ab,ti OR irresectable:ab,ti OR progressive:ab,ti OR relaps*:ab,ti OR recurr*:ab,ti OR 'cancer recurrence'/exp OR 'tumor recurrence'/exp) AND ('chemotherapy'/exp OR 'molecularly targeted therapy'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'protein kinase inhibitor'/exp OR 'epidermal growth factor receptor kinase inhibitor'/exp OR 'angiogenesis inhibitor'/exp OR 'matrix metalloproteinase inhibitor'/exp OR 'histone deacetylase inhibitor'/exp OR 'immunotherapy'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical

trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2008-2015]/py NOT ((stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti OR 'stomach cancer'/exp AND ('advanced cancer'/exp OR 'metastasis'/exp OR 'inoperable cancer'/exp OR advanced:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR inoperable:ab,ti OR 'not resectable':ab,ti OR irresectable:ab,ti) AND ('chemotherapy'/exp OR 'immunotherapy'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2008-2015]/py)

23.Cochrane Database of systematic reviews (via OVID)

- #1 ((stomach or gastric) and (neoplas* or cancer\$ or tumor* or carcin* or metasta* or malig*)):ti,ab
- #2 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] 1 tree(s) exploded
- #3 #1 or #2
- #4 (advanced or metasta* or inoperable or "not resectable" or irresectable or progressive):ti,ab
- #5 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] 1 tree(s) exploded
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6
- #8 (chemotherap* or immunotherap*):ti,ab
- #9 MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] 1 tree(s) exploded
- #10 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] 1 tree(s) exploded
- #11 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] 1 tree(s) exploded
- #12 MeSH descriptor: [Drug Therapy] 1 tree(s) exploded
- #13 MeSH descriptor: [Drug Therapy, Combination] 1 tree(s) exploded
- #14 MeSH descriptor: [Immunotherapy] 1 tree(s) exploded
- #15 MeSH descriptor: [Molecular Targeted Therapy] 1 tree(s) exploded
- #16 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] 1 tree(s) exploded
- #17 MeSH descriptor: [Protein Kinase Inhibitors] 1 tree(s) exploded
- #18 ((EGF receptor inhibitor*) or ((epidermal growth factor receptor) and inhibitor*) or cetuximab or panitumumab or erlotinib or gefitinib or trastuzumab or lapatinib):ti,ab

- #19 MeSH descriptor: [Angiogenesis Inhibitors] 1 tree(s) exploded
- #20 (((vascular endothelial growth factor) and inhibitor*) or (VEGF inhibitor*) or bevacizumab or ramucirumab or sunitinib or sorafenib or cediranib or apatinib or (mTOR inhibitor*) or (mammalian target of rapamycin inhibitor*) or everolimus or foretinib or crizotinib or onartuzumab or rilotumumab):ti,ab
- #21 MeSH descriptor: [Matrix Metalloproteinase Inhibitors] 1 tree(s) exploded
- #22 (marimastat or prinostat or azd4547 or brivanib or vorinostat or catumaxomab):ti,ab
- #23 MeSH descriptor: [Histone Deacetylase Inhibitors] 1 tree(s) exploded
- #24 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23
- #25 #7 and #24

15 Key question 3

24.Key question HIPEC

Uitgangsvraag 3: Wat is de waarde van hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) bij patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom of een advanced maagcarcinoom?	
P	Patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd maagcarcinoom of een advanced maagcarcinoom
I	hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)
C	best supportive care, palliatieve chemotherapie, systemische therapie
O	Kwaliteit van leven, overleving

Inclusiecriteria

Studies	(1) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT) (3) observationele vergelijkende cohort
Periode (vanaf tot):	2004-nu
Databases:	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
Taal:	Eng. Ned.

25.Search strategy

Searches were run on January 6, 2015. Detailed search strings are given below.

26.Search Results

The search resulted in 310 single citations (including 3 citations identified through reference tracking). 265 Citations were excluded based on title &/ abstract. 45 Citations were requested full text. Four studies described in five articles (one article was a study protocol) were selected: two systematic reviews of RCTs and two RCTs.

Table 2 Inclusion or exclusion of articles requested full text

	Reference	In/Ex	Reason for exclusion
1.	Yu, W., A review of adjuvant therapy for resected primary gastric cancer with an update on Taegu's phase III trial with intraperitoneal chemotherapy. Eur J Surg Oncol, 2006. 32(6): p. 655-60.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
2.	Yonemura, Y., et al., Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. Eur J Surg Oncol, 2010. 36(12): p. 1131-8.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
3.	Yonemura, Y., et al., Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. World J Gastrointest Oncol, 2010. 2(2): p. 85-97.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
4.	Yonemura, Y., et al., Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from gastric cancer. Cancer Treatment & Research, 2007. 134: p. 357-73.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
5.	Yarema, R.R., et al., Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a	Ex	Other study type (retrospective matched control study)

	single-centre retrospective study. Int J Hyperthermia, 2014. 30(3): p. 159-65.		
6.	Yano M, et al., Preoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with serosa-infiltrating gastric cancer. J. Surg. Oncol., 2004. 88(1): p. 39-43.	Ex	Other study type (no control group)
7.	Yang, X.-J., et al., Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol, 2011. 18(6): p. 1575-81.	Ex	Included in Coccolini 2014
8.	Ung, L., T.C. Chua, and D.L. Morris, Cure for peritoneal metastases? An evidence-based review. ANZ J Surg, 2013. 83(11): p. 821-6.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
9.	Suo, T., H. Mahteme, and X.-Y. Qin, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric and colorectal cancer in Mainland China. World J Gastroenterol, 2011. 17(8): p. 1071-5.	Ex	Other study type (no control group)
10.	Sun J, et al., Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: A meta-analysis of the randomized controlled trials. BMC Cancer, 2012. 12.	In	SR of RCTs
11.	Sugarbaker, P.H., Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced primary gastric cancer. Scandinavian Journal of Surgery: SJS, 2006. 95(4): p. 270-3.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
12.	Shi, C., et al., Retrospective analysis of adjuvant intraperitoneal chemotherapy effect prognosis of resectable gastric cancer. Oncology, 2011. 80(5-6): p. 289-95.	Ex	Other study type (retrospective controlled cohort study)
13.	Saito, H., et al., Surgical outcomes for gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cell, but no macroscopic peritoneal metastasis. J Surg Oncol, 2011. 104(5): p. 534-7.	Ex	Other study type (retrospective cohort study)
14.	Rudloff, U., et al., Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. J Surg Oncol, 2014. 110(3): p. 275-84.	In	RCT
15.	Oh, C.A., et al., Long-term results and prognostic factors of gastric cancer patients with only positive peritoneal lavage cytology. J Surg Oncol, 2012. 105(4): p. 393-9.	Ex	Other study type (retrospective cohort study)
16.	Mueller H, Hahn M, and Simsa J, Is it feasible? Hepatogastroenterology, 2008. 55(88): p. 2005-2011.	Ex	Other study type (retrospective cohort study)
17.	Mochiki, E., et al., Feasibility study of postoperative intraperitoneal hyperthermochemotherapy by radiofrequency capacitive heating system for advanced gastric cancer with peritoneal seeding. Int J Hyperthermia, 2007. 23(6): p. 493-500.	Ex	Other study type (allocation according to patient preference, while RCTs are available)
18.	Mizumoto, A., et al., Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic	Ex	Other study type (no control group)

	intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. Gastroenterology research & practice, 2012. 836425.		
19.	Miyashiro, I., et al., Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. Gastric Cancer, 2011. 14(3): p. 212-8.	Ex	Other intervention (more extensive postoperative chemotherapy)
20.	Matharu, G., O. Tucker, and D. Alderson, Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. Br J Surg, 2011. 98(9): p. 1225-35.	Ex	SR of RCTs and other study types; only 1 relevant RCT included
21.	Magge, D., et al., Aggressive locoregional surgical therapy for gastric peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol, 2014. 21(5): p. 1448-55.	Ex	Other study type (no control group)
22.	Li, Y., et al., An evaluation of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on patients with peritoneal carcinomatosis: Final results of a phase II prospective and randomized clinical trial. J Clin Oncol, 2011. 29(15 SUPPL. 1).	In	RCT. Abstract only; not included in Coccolini
23.	Li, C., et al., Surgical resection with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. J Surg Oncol, 2010. 102(5): p. 361-5.	Ex	Other study type (retrospective controlled cohort study)
24.	Lee J.-H., et al., Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: Implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy. Gastric Cancer, 2014. 17(3): p. 529-536.	Ex	Other study type (no control group)
25.	Kuramoto, M., et al., Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. Ann Surg, 2009. 250(2): p. 242-6.	Ex	Included in Coccolini 2014
26.	Kober F, Karik M, and Hermann M, Potentially curative strategies in peritoneal metastases. Memo Mag. Euro. Med. Oncol., 2009. 2(1): p. 34-37.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
27.	Kim, K.W., et al., Peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer, and the role for surgical resection, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Am J Surg, 2014. 207(1): p. 78-83.	Ex	Other study type (retrospective controlled cohort study)
28.	Kim, J.H., et al., Surgical outcomes and prognostic factors for T4 gastric cancers. Asian journal of surgery / Asian Surgical Association, 2009. 32(4): p. 198-204.	Ex	Outcomes not compared for IPC vs. no IPC
29.	Kerkar, S.P., et al., The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. Trials, 2009. 10: p. 121.	In	Protocol of Rudloff 2014
30.	Kavanagh, M., J.-F. Ouellet, and O. Comite de l'Evolution des Pratiques en, Clinical practice guideline on peritoneal carcinomatosis treatment using surgical cytoreduction and hyperthermic intraoperative	Ex	French

	intraperitoneal chemotherapy. Bull Cancer, 2006. 93(9): p. 867-74.		
31.	Ikeguchi M, Yamamoto O, and Kaibara N, Management protocol for scirrhus gastric cancer. In Vivo, 2004. 18(5): p. 577-580.	Ex	Other comparison
32.	Hultman, B., et al., Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. Acta Oncol, 2012. 51(1): p. 112-21.	Ex	Other study type (retrospective matched cohort study)
33.	Honore, C., et al., Risk factors of peritoneal recurrence in eso-gastric signet ring cell adenocarcinoma: results of a multicentre retrospective study. Eur J Surg Oncol, 2013. 39(3): p. 235-41.	Ex	Other study type (retrospective cohort study)
34.	Hayes and Inc, Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis resulting from gastric cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2009(4).	Ex	Unavailable
35.	Goere, D., et al., Treatment of gastric peritoneal carcinomatosis by combining complete surgical resection of lesions and intraperitoneal immunotherapy using catumaxomab. BMC Cancer, 2014. 14(148).	Ex	Other study type (study protocol)
36.	Glehen, O., et al., GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. BMC Cancer, 2014. 14(183).	Ex	Other study type (study protocol)
37.	Glehen, O., et al., Peritoneal carcinomatosis in digestive cancers: cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia. The experience in Centre Hospitalier et Universitaire Lyon Sud (CHLS). Acta Chir Belg, 2006. 106(3): p. 285-90.	Ex	Other study type (uncontrolled study)
38.	Gill, R.S., et al., Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. J Surg Oncol, 2011. 104(6): p. 692-8.	Ex	Other study type (narrative review: no quality appraisal, used for reference tracking)
39.	Facchiano E, et al., Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Indications, aims, and results: A systematic review of the literature. Ann. Surg. Oncol., 2012. 19(9): p. 2946-2950.	Ex	Other intervention (HIPEC by laparoscopy, used for reference tracking: no relevant studies as all included studies had another study design e.g. case studies)
40.	Ding, W.T., et al., Clinical observation on early intraperitoneal hypothermic perfusion chemotherapy in the treatment of stomach carcinoma after operation. Tumor Biol., 2007. 27(7): p. 585-7.	Ex	Untraceable
41.	Coccolini F, et al., Peritoneal carcinomatosis. World J. Gastroenterol., 2013. 19(41): p. 6979-6994.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)
42.	Coccolini F, et al., Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized	In	

	trials. Eur J Surg Oncol, 2014. 40(1): p. 12-26.		
43.	Chua T.C, et al., Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: A systematic review of morbidity and mortality. Ann. Surg., 2009. 249(6): p. 900-907.	Ex	Other study type (narrative review: no quality appraisal. In addition, all selected studies were non-comparative studies)
44.	Chen, Y., et al., Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemotherapy for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. Tumori, 2014. 100(5): p. e180-8.	Ex	Other study type (retrospective controlled cohort study)
45	Bozzetti, F., et al., Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. J Surg Oncol, 2008. 98(4): p. 273-6.	Ex	Other study type (narrative review: no systematic search or selection)

16 Search strings

27.medline (via OVID)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2014>

Search Strategy:

- ```

1 (stomach adj5 neoplas$).tw. (742)
2 (stomach adj5 cancer$).tw. (10286)
3 (stomach adj5 carcin$).tw. (4211)
4 (stomach adj5 tumo$).tw. (3522)
5 (stomach adj5 metasta$).tw. (950)
6 (stomach adj5 malig$).tw. (1106)
7 (gastric adj5 neoplas$).tw. (1749)
8 (gastric adj5 cancer$).tw. (39696)
9 (gastric adj5 carcin$).tw. (16467)
10 (gastric adj5 tumo$).tw. (7845)
11 (gastric adj5 metasta$).tw. (4931)
12 (gastric adj5 malig$).tw. (2889)
13 stomach neoplasms/ (77484)
14 or/1-13 (92631)
15 exp Peritoneal Neoplasms/ or peritoneal carcinomatosis.mp. (12958)
16 exp Peritoneal Neoplasms/ (12372)
17 peritone$ carcino$.mp. (2634)
18 exp Injections, Intraperitoneal/ or intraperitoneal.mp. (77143)
19 HIPEC.mp. (589)
20 16 or 17 (13210)
21 18 or 19 (77200)
22 14 and 20 and 21 (438)
23 limit 22 to yr="2004 -Current" (255)

```

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 05, 2015>

Search Strategy:

- ```

-----
1  (stomach adj5 neoplas$).tw. (34)
2  (stomach adj5 cancer$).tw. (461)
3  (stomach adj5 carcin$).tw. (181)

```

- 4 (stomach adj5 tumo\$).tw. (195)
- 5 (stomach adj5 metasta\$).tw. (63)
- 6 (stomach adj5 malig\$).tw. (45)
- 7 (gastric adj5 neoplas\$).tw. (160)
- 8 (gastric adj5 cancer\$).tw. (3916)
- 9 (gastric adj5 carcin\$).tw. (983)
- 10 (gastric adj5 tumo\$).tw. (731)
- 11 (gastric adj5 metasta\$).tw. (530)
- 12 (gastric adj5 malig\$).tw. (219)
- 13 stomach neoplasms/ (415)
- 14 or/1-13 (5380)
- 15 exp Peritoneal Neoplasms/ or peritoneal carcinomatosis.mp. (289)
- 16 exp Peritoneal Neoplasms/ (78)
- 17 peritone\$ carcino\$.mp. (274)
- 18 exp Injections, Intraperitoneal/ or intraperitoneal.mp. (3752)
- 19 HIPEC.mp. (137)
- 20 16 or 17 (328)
- 21 18 or 19 (3767)
- 22 14 and 20 and 21 (21)
- 23 limit 22 to yr="2004 -Current" (20)

28.Embase (via OVID)

Embase, 257 citations

#15. (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti OR 'stomach cancer'/exp AND ('peritoneum tumor'/de OR 'peritoneum cancer'/de OR 'peritoneum metastasis'/exp OR 'carcinomatous peritonitis'/exp OR (peritone* NEAR/1 carcino*):ab,ti) AND ('intraperitoneal drug administration'/exp OR hipec:ab,ti OR intraperitoneal:ab,ti) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2004-2015]/py

#14. (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti OR 'stomach cancer'/exp AND ('peritoneum tumor'/de OR 'peritoneum cancer'/de OR 'peritoneum metastasis'/exp OR 'carcinomatous peritonitis'/exp OR (peritone* NEAR/1 carcino*):ab,ti) AND ('intraperitoneal drug administration'/exp OR hipec:ab,ti OR intraperitoneal:ab,ti)

#13. 'intraperitoneal drug administration'/exp OR hipec:ab,ti OR intraperitoneal:ab,ti

#12. intraperitoneal:ab,ti

#11. hipec:ab,ti

#10. 'intraperitoneal drug administration'/exp

- #9. 'peritoneum tumor'/de OR 'peritoneum cancer'/de OR 'peritoneum metastasis'/exp OR 'carcinomatous peritonitis'/exp OR (peritone* NEAR/1 carcino*):ab,ti
- #8. (peritone* NEAR/1 carcino*):ab,ti
- #7. 'carcinomatous peritonitis'/exp
- #6. 'peritoneum metastasis'/exp
- #5. 'peritoneum cancer'/de
- #4. 'peritoneum tumor'/de
- #3. (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti OR 'stomach cancer'/exp
- #2. 'stomach cancer'/exp
- #1. (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 metasta*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti

29.Cochrane Database of systematic reviews (via OVID)

January 6, 2015

- #1 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] 1 tree(s) exploded
- #2 ((stomach or gastric) and (neoplas* or cancer\$ or tumor* or carcin* or metasta* or malig*)):ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] 1 tree(s) exploded
- #5 (peritone* carcino*):ti,ab
- #6 HIPEC:ti,ab
- #7 MeSH descriptor: [Injections, Intraperitoneal] 1 tree(s) exploded
- #8 intraperitoneal:ti,ab
- #9 #4 or #5
- #10 #6 or #7 or #8
- #11 #3 and #9 and #10

17 Key question 6

30.Key question

Uitgangsvraag 6: Is er bij patiënten met een partiële of totale maagresectie een verschil in mate van vitamine B12 deficiëntie bij oraal/nasaal toediening vergeleken met intramusculaire toediening?

P	Mensen een partiële of totale maagresectie
I	Oraal of nasaal vitamine B12 preparaat
C	Intramusculaire vitamine B12 suppletie
O	Percentage patiënten met een vitamine B12 deficiëntie

Inclusiecriteria

Studies	(1) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT)
Periode (vanaf tot):	2006-2014
Databases:	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
Taal:	Eng. Ned.

31.Search strategy

Searches were run on January 11, 2015. Detailed search strings are given below.

32.Search Results

The search resulted in 336 single citations. 320 Citations were excluded based on title &/ abstract. 16 Citations were requested full text. One study was included after full text review (see Table 3).

Table 3 Inclusion or exclusion of articles requested full text

	Reference	In/Ex	Reason for exclusion
1.	Cyanocobalamin nasal spray (Nascobal) for vitamin B12 deficiency: horizon scanning technology briefing (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2007(4): p. 5.	Ex	Narrative review (no systematic selection, no quality appraisal, narrative presentation of results)
2.	Oral or intramuscular vitamin B12? Drug Ther Bull, 2009. 47(2): p. 19-21.	Ex	Narrative review (no systematic selection, no quality appraisal, narrative presentation of results)
3.	Andres, E., et al., Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment. An update. Int J Lab Hematol, 2009. 31(1): p. 1-8.	Ex	Narrative review (no systematic selection, no quality appraisal, narrative presentation of results)
4.	Andres, E., H. Fothergill, and M. Mecili, Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. Expert Opin Pharmacother, 2010. 11(2): p. 249-56.	Ex	Narrative review (no quality appraisal, narrative presentation of results. Two included RCTs also included in Butler 2006)
5.	Andres, E., et al., Update of oral vitamin B12. Ann Endocrinol (Paris), 2009. 70(6): p. 455-61.	Ex	Other language (French)
6.	Andres, E., et al., Update on oral cyanocobalamin (vitamin B12) treatment in elderly patients. Drugs & Aging, 2008. 25(11): p. 927-32.	Ex	Narrative review (no quality appraisal, narrative presentation of results)
7.	Butler, C.C., et al., Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Fam Pract, 2006. 23(3): p. 279-85.	Ex	Other population (mixed population, patients with gastrectomy apparently not included)
8.	Castelli, M.C., et al., Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. Clin Ther, 2011. 33(3): p. 358-371.e2.	Ex	Other population (mixed population, patients with gastrectomy included but unclear how many and subgroup analyses for this group not given)
9.	Duyvendak, M. and G.J. Veldhuis, Oral better than parenteral supplementation of vitamin B12. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2009. 153.	Ex	Narrative review (no quality appraisal, narrative presentation of results)
10.	Health Quality, O., Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series, 2013. 13(23): p. 1-45.	Ex	Other comparison
11.	Hoey, L., J.J. Strain, and H. McNulty, Studies of biomarker responses to	Ex	Other population (not on patients with

	intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr, 2009. 89(6): p. 1981S-1996S.		gastric resection)
12.	Kim, H.-I., et al., Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. Ann Surg Oncol, 2011. 18(13): p. 3711-7.	In	
13.	Kripke, C., Is oral vitamin B12 as effective as intramuscular injection? Am Fam Physician, 2006. 73(1): p. 65.	Ex	Other study type (abstract of a systematic review)
14.	Lin, J., G. Kelsberg, and S. Safranek, Clinical inquiry: Is high-dose oral B12 a safe and effective alternative to a B12 injection? J, 2012. 61(3): p. 162-3.	Ex	Narrative review (no systematic search and selection, no quality appraisal, narrative presentation of results)
15.	Majumder, S., et al., Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. Surg, 2013. 9(6): p. 1013-9.	Ex	Narrative review (no systematic selection, no quality appraisal, narrative presentation of results)
16.	Sanz-Cuesta, T., et al., Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB12). BMC Public Health, 2012. 12(394).	Ex	Other study type (protocol)

18 Search strings

33.medline (via OVID)

- 1 randomized controlled trial.pt. (401543)
- 2 controlled clinical trial.pt. (90838)
- 3 randomized.ab. (296619)
- 4 placebo.ab. (155459)
- 5 clinical trials as topic.sh. (176856)
- 6 randomly.ab. (207730)
- 7 trial.ti. (129316)
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (914231)
- 9 exp animals/ not humans.sh. (4100811)
- 10 8 not 9 (840241)
- 11 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search:.tw. (2147657)
- 12 prospective studies/ (392974)
- 13 10 or 11 or 12 (3156567)
- 14 gastrectomy.mp. or exp Gastrectomy/ (32694)
- 15 exp Gastric Bypass/ (5709)
- 16 exp Vitamin B 12/ (19166)
- 17 vitamin B12.mp. (12634)
- 18 14 or 15 (37923)
- 19 16 or 17 (23374)

- 20 exp Vitamin B 12 Deficiency/ (9920)
- 21 14 or 15 or 20 (47493)
- 22 13 and 21 and 19 (901)
- 23 limit 22 to yr="2006 - 2014" (335)

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

- 1 randomized controlled trial.pt. (4614)
- 2 controlled clinical trial.pt. (359)
- 3 randomized.ab. (28906)
- 4 placebo.ab. (10622)
- 5 clinical trials as topic.sh. (748)
- 6 randomly.ab. (24975)
- 7 trial.ti. (12372)
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (62150)
- 9 exp animals/ not humans.sh. (20889)
- 10 8 not 9 (61360)
- 11 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (69529)
- 12 10 or 11 (124527)
- 13 gastrectomy.mp. or exp Gastrectomy/ (1595)
- 14 exp Gastric Bypass/ (74)
- 15 exp Vitamin B 12/ (85)
- 16 vitamin B12.mp. (765)
- 17 13 or 14 (1652)
- 18 15 or 16 (799)
- 19 exp Vitamin B 12 Deficiency/ (24)
- 20 13 or 14 or 19 (1676)

21 12 and 20 and 18 (8)

22 limit 21 to yr="2006 - 2014" (7)

34.Embase (via OVID)

#10. 'gastrectomy'/exp OR 'stomach bypass'/exp OR gastrectom*:ab,ti OR 'cyanocobalamin deficiency'/exp AND ('cyanocobalamin'/exp OR (vitamin NEAR/1 b12):ab,ti) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2006-2015]/py

#9. 'gastrectomy'/exp OR 'stomach bypass'/exp OR gastrectom*:ab,ti OR 'cyanocobalamin deficiency'/exp AND ('cyanocobalamin'/exp OR (vitamin NEAR/1 b12):ab,ti)

#8. 'cyanocobalamin'/exp OR (vitamin NEAR/1 b12):ab,ti

#7. (vitamin NEAR/1 b12):ab,ti

#6. 'cyanocobalamin'/exp

#5. 'gastrectomy'/exp OR 'stomach bypass'/exp OR gastrectom*:ab,ti OR 'cyanocobalamin deficiency'/exp

#4. 'cyanocobalamin deficiency'/exp

#3. gastrectom*:ab,ti

#2. 'stomach bypass'/exp

#1. 'gastrectomy'/exp

35.Cochrane Database of systematic reviews (via OVID)

#1 MeSH descriptor: [Gastrectomy] 1 tree(s) exploded

#2 gastrectom*:ti,ab

#3 MeSH descriptor: [Gastric Bypass] 1 tree(s) exploded

#4 MeSH descriptor: [Vitamin B 12 Deficiency] 1 tree(s) exploded

#5 #1 or #2 or #3 or #4

#6 MeSH descriptor: [Vitamin B 12] 1 tree(s) exploded

#7 vitamin B12:ti,ab

#8 #6 or #7

#9 #5 and #8

19 key question

- A. Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van laparoscopische techniek in vergelijking met open chirurgische techniek bij partiële maagresectie bij patiënten met een o.b.v. preoperatieve diagnostiek resectabel maagcarcinoom?

P Patiënten met een o.b.v. preoperatieve diagnostiek resectabel maagcarcinoom (partiele maagresectie)

I Laparoscopische techniek

C Open chirurgische techniek

O Postoperatieve complicaties (totaal of ernstige), algehele overleving, radicaliteit, aantal klieren, R0 resectie percentage.

- B. Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van laparoscopische techniek in vergelijking met open chirurgische techniek bij totale maagresectie bij patiënten met een o.b.v. preoperatieve diagnostiek resectabel maagcarcinoom?

P Patiënten met een o.b.v. preoperatieve diagnostiek resectabel maagcarcinoom (totale maagresectie)

I Laparoscopische techniek

C Open chirurgische techniek

O Postoperatieve complicaties (totaal of ernstige) , algehele overleving, radicaliteit, aantal klieren, R0 resectie percentage.

20 golden hits

#	Ref	In- or exclusion	Comment
1	Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. <i>Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer : five-year results of a randomized prospective trial</i> . Ann Surg 2005; 241(2):232-237.	Inclusion	
2	Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. <i>Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report - a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial)</i> . Ann Surg 2010; 251(3):417-420.	Inclusion	
3	Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. <i>Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies</i> . Ann Surg 2012; 255(3):446-456.	Inclusion	
4	Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC, et al. <i>Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis</i> . Surg Endosc 2013; 27(5):1509-1520.	exclusion	Meta-analysis without RCTs
5	Xiong J-J, Nunes QM, Huang W, et al. <i>Laparoscopic vs open total gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis</i> . World J Gastroenterol 2013; 19(44):8114-8132.	Exclusion	Meta-analysis without RCTs
6	Antonakis PT, Ashrafian H, Martinez Isla A. <i>Laparoscopic gastric surgery for cancer: Where do we stand?</i> World J Gastroenterol 2014;	exclusion	Narrative review

	20(39):14280-14291.		
7	Lee H-J, Kim H-H, Han SU, et al. <i>Morbidity and mortality after laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: Results from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01)</i> . J Clin Oncol 2015; 33 (suppl 3; abstr 4). ---- inmiddels gepubliceerd. Ann Oncol Sept 2015	Exclusion	Abstract,
8	Zorcolo L, Rosman AS, Pisano M, Marcon F, Restivo A, Nigri GR, Fancellu A, Melis M. A meta-analysis of prospective randomized trials comparing minimally invasive and open distal gastrectomy for cancer. J Surg Oncol. 2011 Oct;104(5):544-51.	Exclusion	Wrong comparison
9	Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM, Cuesta MA, Escrig-Sos J, Van der Peet D, Hoashi JS, Salvador-Sanchís JL. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2011 Mar;103(3):133-41.	Inclusion	

21 Search strategy

The searches were run on 9 Dec 2015. OVID Medline, Embase, Cochrane (CDSR, DARE, Central) were searched. Detailed search strings are given below. The searches were limited to 2005-2016, English and Dutch. Study types: systematic reviews, meta-analysis and RCTs.

22 Search results

The Medline search yielded 337 hits, while the search in Embase yielded 185 hits, Cochrane yielded 175 hits.

After merging the search files into one file and removal of the duplicates 449 records were screened on title and abstract. Of these 336 were excluded. The most important reasons for exclusion was that studies were

1. Patient population
2. Intervention

Of the remaining 113 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, an additional 73 studies were excluded. Table 4.1 provides an overview of the studies included in the full text screening.

22.1 Table of references for full text screening

#	Reference	In- or exclusion	Comment
[1]	Angst E, Hiatt JR, Gloor B, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic surgery for cancer: A systematic review and a way forward. Journal of the American College of Surgeons. 2010; 211: 412-23.	Exclusion	Narrative review
[2]	Antonakis PT, Ashrafian H, Isla AM. Laparoscopic	Exclusion	Narrative review

	gastric surgery for cancer: where do we stand? World journal of gastroenterology : WJG. 2014; 20: 14280-91. 10.3748/wjg.v20.i39.14280.		
[3]	Aoyama T, Yoshikawa T, Hayashi T, Hasegawa S, Tsuchida K, Yamada T, et al. Randomized comparison of surgical stress and the nutritional status between laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. Annals of surgical oncology. 2014; 21: 1983-90. http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3509-9 .	Exclusion	Observational study
[4]	Bouras G, Lee SW, Nomura E, Tokuhara T, Tsunemi S, Tanigawa N. Comparative analysis of station-specific lymph node yield in laparoscopic and open distal gastrectomy for early gastric cancer. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011; 21: 424-8. http://dx.doi.org/10.1097/SLE.0b013e3182367dee .	Exclusion	Observational study
[5]	Bracale U, Rovani M, Bracale M, Pignata G, Corcione F, Pecchia L. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: meta-analysis of short-term outcomes. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2012; 21: 150-60. http://dx.doi.org/10.3109/13645706.2011.588712 .	Inclusion	
[6]	Cai J, Wei D, Gao CF, Zhang CS, Zhang H, Zhao T. A prospective randomized study comparing open versus laparoscopy-assisted D2 radical gastrectomy in advanced gastric cancer. 2011;331-7.10.1159/000330782.	Inclusion	
[7]	Chen GW, He XD, Yang KH, Liu YL, Tian JH, Ma B, et al. Systematic review of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer. Tumor. 2007; 27: 994-98.	Exclusion	SR without RCTs
[8]	Chen K, Pan Y, Cai JQ, Xu XW, Wu D, Mou YP. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. World journal of gastroenterology : WJG. 2014; 20: 15867-78. 10.3748/wjg.v20.i42.15867.	Inclusion	
[9]	Chen K, Xu XW, Mou YP, Pan Y, Zhou YC, Zhang RC, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic and open gastrectomy for advanced gastric cancer. World J Surg Oncol. 2013; 11: 182. http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-11-182 .	Inclusion	
[10]	Chen K, Xu XW, Zhang RC, Pan Y, Wu D, Mou YP. Systematic review and meta-analysis of laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for gastric cancer. World journal of gastroenterology : WJG. 2013; 19: 5365-76. 10.3748/wjg.v19.i32.5365.	exclusion	Meta-analysis of observational studies
[11]	Chen K, Zhou YC, Mou YP, Xu XW, Jin WW, Ajoodhea H. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. Surgical endoscopy. 2015; 29: 355-67. 10.1007/s00464-014-3676-6.	Exclusion	GIST
[12]	Chen QL, Pan Y, Cai JQ, Wu D, Chen K, Mou YP.	Exclusion	GIST

	Laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors: an updated systematic review and meta-analysis. <i>World J Surg Oncol.</i> 2014; 12: 206. 10.1186/1477-7819-12-206.		
[13]	Chen XZ, Hu JK. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. <i>Surgical endoscopy.</i> 2009; 23: 1156-7. http://dx.doi.org/10.1007/s00464-009-0420-8 .	Exclusion	Letter to editor
[14]	Chen XZ, Hu JK, Liu J, Yang K, Zhou ZG, Wang LL, et al. Comparison of short-term outcomes and perioperative systemic immunity of laparoscopy-assisted and open radical gastrectomy for gastric cancer. <i>J Evid Based Med.</i> 2011; 4: 225-31. http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-5391.2011.01162.x .	Exclusion	Non-randomized study
[15]	Chen XZ, Hu JK, Yang K, Wang L, Lu QC. Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.</i> 2009; 19: 277-84. http://dx.doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181b080d3 .	Inclusion	
[16]	Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX, Zhao QC, Zhou ZG, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2015; 94: e454. 10.1097/MD.0000000000000454.	Inclusion	
[17]	Cheng Q, Pang TC, Hollands MJ, Richardson AJ, Pleass H, Johnston ES, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open distal gastrectomy. <i>J Gastrointest Surg.</i> 2014; 18: 1087-99. http://dx.doi.org/10.1007/s11605-014-2519-z .	Inclusion	
[18]	Choi YY, Bae JM, An JY, Hyung WJ, Noh SH. Laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: are the long-term results comparable with conventional open gastrectomy? A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of surgical oncology.</i> 2013; 108: 550-6. http://dx.doi.org/10.1002/jso.23438 .	Inclusion	
[19]	Chouillard E, Gumbs AA, Meyer F, Torcivia A, Helmy N, Toubal M, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective comparative analysis. <i>Minerva Chir.</i> 2010; 65: 243-50.	Exclusion	Observational study
[20]	Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. <i>Medical oncology (Northwood, London, England).</i> 2015; 32: 241. 10.1007/s12032-015-0680-1.	Inclusion	
[21]	De Vogelaere K, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. <i>Surgical endoscopy.</i> 2013; 27: 1546-54. http://dx.doi.org/10.1007/s00464-012-2622-8 .	Exclusion	GIST
[22]	Deng Y, Zhang Y, Guo TK. Laparoscopy-assisted	Inclusion	

	versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta-analysis based on seven randomized controlled trials. <i>Surg Oncol.</i> 2015; 24: 71-77. 10.1016/j.suronc.2015.02.003.		
[23]	Ding J, Liao GQ, Liu HL, Liu S, Tang J. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. <i>Journal of surgical oncology.</i> 2012; 105: 297-303. http://dx.doi.org/10.1002/jso.22098 .	exclusion	Meta-analysis of observational studies
[24]	Haverkamp L, Brenkman HJ, Seesing MF, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI, Luyer MD, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). <i>BMC cancer.</i> 2015; 15: 556. 10.1186/s12885-015-1551-z.	Exclusion	Study protocol
[25]	Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC, van der Tweel I, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Surgical endoscopy.</i> 2013; 27: 1509-20. 10.1007/s00464-012-2661-1.	exclusion	Meta-analysis of observational studies
[26]	Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. <i>Surgical endoscopy.</i> 2005; 19: 1172-6.	Inclusion	
[27]	He W, Tu J, Huo Z, Li Y, Peng J, Qiu Z, et al. Surgical interventions for gastric cancer: A review of systematic reviews. <i>Int J Clin Exp Med.</i> 2015; 8: 13657-69.	exclusion	Systematic review of systematic reviews
[28]	Hoang BN, Duy LV, Duy LTC, Duc TN. Comparison of open and laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. <i>Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.</i> 2012; 26: S198.	Exclusion	Abstract
[29]	Hosono S, Arimoto Y, Ohtani H, Kanamiya Y. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. <i>World journal of gastroenterology : WJG.</i> 2006; 12: 7676-83.	Inclusion	
[30]	Hu JH, Tang HN, Ma YP, Wang CY, Yao KH, Zhang JJ, et al. Systemic analysis on laparoscope-assisted gastrectomy for patients with gastric cancer. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2015; 16: 2027-9.	Exclusion	No outcomes of interest reported
[31]	Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Li Z, Xue Y, et al. Laparoscopic D2 distal gastrectomy versus conventional open surgery for advanced gastric cancer: The safety analysis from a multicenter prospective randomized controlled trial in China (CLASS01 Trial). <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2015; 33.	Exclusion	Abstract
[32]	Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Li Z, Xue Y, et al. Laparoscopic D2 distal gastrectomy versus conventional open surgery for advanced gastric cancer: The safety analysis from a multicenter	Exclusion	Abstract

	prospective randomized controlled trial in China (CLASS-01 Trial). 2015.		
[33]	Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Li Z, Xue Y, et al. Laparoscopic D2 subtotal gastrectomy versus conventional open surgery for advanced gastric cancer: The safety analysis from a multicenter prospective randomized controlled trial in China (CLASS-01 trial). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015; 33.	Exclusion	Abstract
[34]	Huang CM, Yang N, Lin T, Zheng CH, Li P, Xie JW, et al. Laparoscopic versus conventional open resection for early distal gastric cancer: A Meta-analysis on short-term outcomes. <i>Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment</i> . 2011; 18: 355-60.	In Chinese	
[35]	Huang YL, Lin HG, Yang JW, Jiang FQ, Zhang T, Yang HM, et al. Laparoscopy-assisted versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a meta-analysis. <i>Int J Clin Exp Med</i> . 2014; 7: 1490-9.	Inclusion	
[36]	Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. <i>Annals of surgery</i> . 2005; 241: 232-7.	Inclusion	
[37]	Inaki N, Etoh T, Ohyama T, Uchiyama K, Katada N, Koeda K, et al. A Multi-institutional, Prospective, Phase II Feasibility Study of Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Locally Advanced Gastric Cancer (JLSSG0901). <i>World J Surg</i> . 2015; 39: 2734-41. http://dx.doi.org/10.1007/s00268-015-3160-z .	Exclusion	RCT but one arm analysis
[38]	Inokuchi M, Kojima K, Kato K, Sugita H, Sugihara K. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis (Qiu J et al. <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech</i> 2013;23:1-7). <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech</i> . 2014; 24: 542. http://dx.doi.org/10.1097/SLE.0000000000000023 .	Exclusion	Comment
[39]	Inokuchi M, Sugita H, Otsuki S, Sato Y, Nakagawa M, Kojima K. Laparoscopic distal gastrectomy reduced surgical site infection as compared with open distal gastrectomy for gastric cancer in a meta-analysis of both randomized controlled and case-controlled studies. <i>Int J Surg</i> . 2015; 15: 61-7. 10.1016/j.ijsu.2015.01.030 .	Inclusion	
[40]	Jiang J. Systematic review of feasibility and safety of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. <i>Chinese-German Journal of Clinical Oncology</i> . 2012; 11: 199-205.	Inclusion	
[41]	Jiang L, Yang KH, Guan QL, Cao N, Chen Y, Zhao P, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials.	Inclusion	

	Surgical endoscopy. 2013; 27: 2466-80. http://dx.doi.org/10.1007/s00464-012-2758-6 .		
[42]	Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Kim W, Lee HJ, et al. Prospective randomized controlled trial (phase III) to comparing laparoscopic distal gastrectomy with open distal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (KLASS 01). J Korean Surg Soc. 2013; 84: 123-30. http://dx.doi.org/10.4174/jkss.2013.84.2.123 .	Exclusion	Protocol
[43]	Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). Annals of surgery. 2010; 251: 417-20. 10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b .	Inclusion	
[44]	Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Morbidity and mortality after laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: Results from a multicenter randomised controlled trial (KLASS-01). Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2015; 29: S341.	Exclusion	Abstract
[45]	Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). Annals of surgery. 2015.	Inclusion	
[46]	Kim YW, Park YK, Ryu KW, Lee YH, Jeong O, Yoon KY, et al. Feasibility study of laparoscopy-assisted D2 distal gastrectomy to treat advanced gastric cancer (coact-1001). 2013:S41. 10.1007/s00464-013-2875-x .	Exclusion	Abstract
[47]	Kim YW, Park YK, Yoon HM, Nam BH, Ryu KW, Lee YJ, et al. Result of clinical study on feasibility of laparoscopy-assisted D2 distal gastrectomy to treat advanced gastric cancer (COACT-1001). 2013.	Exclusion	Abstract
[48]	Kim Y-W, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. Annals of surgery. 2008; 248: 721-7. 10.1097/SLA.0b013e318185e62e .	Inclusion	
[49]	Kim Y-W, Yoon HM, Yun YH, Nam BH, Eom BW, Baik YH, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). 2013; 27: 4267-76. 10.1007/s00464-013-3037-x .	Inclusion	
[50]	Kodera Y, Fujiwara M, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Morita S, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a collective review with meta-analysis of randomized trials. Journal of the American College of Surgeons. 2010; 211: 677-86. http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.07.013 .	Inclusion	

[51]	Koh YX, Chok AY, Zheng HL, Tan CS, Chow PK, Wong WK, et al. A systematic review and meta-analysis comparing laparoscopic versus open gastric resections for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. <i>Annals of surgical oncology</i> . 2013; 20: 3549-60. 10.1245/s10434-013-3051-1 .	Exclusion	GIST
[52]	Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Kimura J, Ota M, Ichikawa Y, et al. A systematic review of laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer. <i>Gastric Cancer</i> . 2015; 18: 218-26. http://dx.doi.org/10.1007/s10120-015-0474-3 .	Exclusion	Narrative review
[53]	Lee HJ, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Morbidity and mortality after laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: Results from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015; 33.	Exclusion	abstract
[54]	Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. 2005;168-73. 10.1007/s00464-004-8808-y .	Inclusion	
[55]	Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. <i>Surgical endoscopy</i> . 2009; 23: 1759-63. http://dx.doi.org/10.1007/s00464-008-0198-0 .	Exclusion	Observational study
[56]	Li G, Hu Y, Liu H. Current status of randomized controlled trials for laparoscopic gastric surgery for gastric cancer in China. <i>Asian j</i> . 2015; 8: 263-7. http://dx.doi.org/10.1111/ases.12198 .	Exclusion	Narrative review
[57]	Liang JW, Zheng ZC, Zhang JJ, Zhang T, Zhao Y, Yang W, et al. Laparoscopic versus open gastric resections for gastric gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech</i> . 2013; 23: 378-87. 10.1097/SLE.0b013e31828e3e9d .	Exclusion	GIST
[58]	Liang JW, Zheng ZC, Zhang T, Zhao Y, Wang Y, Liu Y. Safety and efficacy of laparoscopic resection for gastric stromal tumors: A systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> . 2011; 11: 819-25.	Exclusion	GIST
[59]	Liang Y, Li G, Chen P, Yu J, Zhang C. Laparoscopic versus open gastrectomy for early distal gastric cancer: a meta-analysis. <i>ANZ journal of surgery</i> . 2011; 81: 673-80.	Inclusion	
[60]	Lin J, Huang C, Zheng C, Li P, Xie J, Wang J, et al. Laparoscopic versus open gastric resection for larger than 5 cm primary gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST): a size-matched comparison. <i>Surgical endoscopy</i> . 2014; 28: 2577-83. http://dx.doi.org/10.1007/s00464-014-3506-x .	Exclusion	GIST
[61]	Lin W, Li Z, Xu Y, Xie X, Huang Z, Pan G. Comparative study of laparoscopic gastrectomy D2	Exclusion	In Chinese

	radical surgery and open gastrectomy for upper stomach cancer. Cancer Research and Clinic. 2014; 26: 332-35.		
[62]	Lu C, Zhou S, Peng Z, Chen L. Quality of D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer: is laparoscopic-assisted distal gastrectomy as effective as open distal gastrectomy? Surgical endoscopy. 2015; 29: 1537-44. 10.1007/s00464-014-3838-6.	Exclusion	Meta-analysis of observational studies
[63]	Marano A, Choi YY, Hyung WJ, Kim YM, Kim J, Noh SH. Robotic versus Laparoscopic versus Open Gastrectomy: A Meta-Analysis. Journal of gastric cancer. 2013; 13: 136-48. http://dx.doi.org/10.5230/jgc.2013.13.3.136 .	Exclusion	Wrong Comparisons: RG vs OG and RG vs LG
[64]	Martinez-Ramos D, Miralles-Tena JM, Cuesta MA, Escrig-Sos J, Van der Peet D, Hoashi JS, et al. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: a meta-analysis. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2011; 103: 133-41.	Inclusion	
[65]	Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. Surgical endoscopy. 2008; 22: 1781-9. 10.1007/s00464-008-9925-9.	Inclusion	
[66]	Misawa K, Fujiwara M, Ando M, Ito S, Mochizuki Y, Ito Y, et al. Long-term quality of life after laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective multi-institutional comparative trial. Gastric Cancer. 2015; 18: 417-25. http://dx.doi.org/10.1007/s10120-014-0374-y .	Exclusion	Observational study
[67]	Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, Yoshikawa T, Ando M, Terashima M, et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric Cancer (JCOG0912). Japanese journal of clinical oncology. 2013; 43: 324-7. http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hys220 .	Exclusion	Protocol
[68]	Nam BH, Kim YW, Reim D, Eom BW, Yu WS, Park YK, et al. Laparoscopy Assisted versus Open Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Advanced Gastric Cancer: Design and Rationale of a Phase II Randomized Controlled Multicenter Trial (COACT 1001). J. 2013; 13: 164-71. http://dx.doi.org/10.5230/jgc.2013.13.3.164 .	Exclusion	Protocol
[69]	Ohtani H, Maeda K, Noda E, Nagahara H, Shibutani M, Ohira M, et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. Anticancer research. 2013; 33: 5031-41.	exclusion	GIST
[70]	Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for	Inclusion	

	early gastric cancer. J Gastrointest Surg. 2010; 14: 958-64. http://dx.doi.org/10.1007/s11605-010-1195-x .		
[71]	Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, et al. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. J Surg Res. 2011; 171: 479-85. http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2010.04.008 .	Inclusion	
[72]	Okholm C, Goetze JP, Svendsen LB, Achiam MP. Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer. Scandinavian journal of gastroenterology. 2014; 49: 1027-34. http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2014.917698 .	Exclusion	Outcomes not in PICO
[73]	Peng JS, Song H, Yang ZL, Xiang J, Diao DC, Liu ZH. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and conventional open distal gastrectomy for early gastric cancer. Chin. 2010; 29: 349-54.	Inclusion	
[74]	Qiu J, Pankaj P, Jiang H, Zeng Y, Wu H. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013; 23: 1-7. 10.1097/SLE.0b013e3182747af7 .	exclusion	Meta-analysis of observational studies
[75]	Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2015, 10.1007/s10120-015-0516-x .	Inclusion	
[76]	Sakuramoto S, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Moriya H, Hirai K, et al. Laparoscopy-assisted pancreas- and spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer as compared with open total gastrectomy. Surgical endoscopy. 2009; 23: 2416-23. 10.1007/s00464-009-0371-0 .	Exclusion	Non-randomized study (observational study)
[77]	Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Watanabe M, et al. Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. Surgical endoscopy. 2013; 27: 1695-705. http://dx.doi.org/10.1007/s00464-012-2658-9 .	Inclusion	
[78]	Schizas D, Mylonas KS, Economopoulos KP, Tasigiorgos S, Patouras D, Karavokyros I, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a systematic review. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca. 2015.	Exclusion	Narrative review
[79]	Shehzad K, Mohiuddin K, Nizami S, Sharma H, Khan IM, Memon B, et al. Current status of minimal access surgery for gastric cancer. Surg Oncol. 2007; 16: 85-98.	Exclusion	Narrative review
[80]	Shen H, Shan C, Liu S, Qiu M. Laparoscopy-assisted versus open total gastrectomy for gastric cancer: a	Exclusion	Meta-analysis of observational

	meta-analysis. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A. 2013; 23: 832-40. http://dx.doi.org/10.1089/lap.2013.0152 .		studies
[81]	Shu ZB, Cao HP, Li YC, Sun LB. Influences of laparoscopic-assisted gastrectomy and open gastrectomy on serum interleukin-6 levels in patients with gastric cancer among Asian populations: a systematic review. BMC gastroenterology. 2015; 15: 52. 10.1186/s12876-015-0276-4.	exclusion	IL-6 as outcome
[82]	Siani LM, Ferranti F, De Carlo A, Quintiliani A. Completely laparoscopic versus open total gastrectomy in stage I-III/C gastric cancer: safety, efficacy and five-year oncologic outcome. Minerva Chir. 2012; 67: 319-26.	Exclusion	Observational study
[83]	Sica GS, Iaculli E, Biancone L, Di Carlo S, Scaramuzza R, Fiorani C, et al. Comparative study of laparoscopic vs open gastrectomy in gastric cancer management. World Journal of Gastroenterology. 2011; 17: 4602-6. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i41.4602 .	exclusion	Non-randomized study
[84]	Song KY, Kim SN, Park CH. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: technical and oncologic aspects. Surgical endoscopy. 2008; 22: 655-9.	exclusion	Observational study
[85]	Sun J, Li J, Wang J, Pan T, Zhou J, Fu X, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on laparoscopic gastrectomy vs. open gastrectomy for distal gastric cancer. Hepato-gastroenterology. 2012; 59: 1699-705. http://dx.doi.org/10.5754/hge12259 .	Exclusion	Abstract
[86]	Takagi M, Katai H, Mizusawa J, Nakamura K, Yoshikawa T, Terashima M, et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912): Analysis of the safety and short-term clinical outcomes. Journal of Clinical Oncology. 2015; 33.	Exclusion	Abstract
[87]	Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Sekimoto M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy. A prospective randomized single-blind study. World J Surg. 2013; 37: 2379-86. 10.1007/s00268-013-2121-7.	Inclusion	
[88]	Tang HN, Hu JH. A comparison of surgical procedures and postoperative cares for minimally invasive laparoscopic gastrectomy and open gastrectomy in gastric cancer. Int J Clin Exp Med. 2015; 8: 10321-9.	Exclusion	Narrative review
[89]	Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. Annals of surgery. 2012; 255: 446-56. 10.1097/SLA.0b013e31824682f4.	Inclusion	

[90]	Wang J, Di J, Zhuang M, Jiang B, Wang Z, Su X. The meta-analysis laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. <i>European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca</i> . 2015; 47: S2-S3.	Exclusion	Abstract
[91]	Wang W, Li Z, Tang J, Wang M, Wang B, Xu Z. Laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 dissection for gastric cancer: a meta-analysis. <i>Journal of cancer research and clinical oncology</i> . 2013; 139: 1721-34. http://dx.doi.org/10.1007/s00432-013-1462-9 .	Exclusion	Meta-analysis of observational studies
[92]	Wang W, Zhang X, Shen C, Zhi X, Wang B, Xu Z. Laparoscopic versus Open Total Gastrectomy for Gastric Cancer: An Updated Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> . 2014; 9.	Exclusion	Meta-analysis of observational studies
[93]	Wang Y, Wang S, Huang ZQ, Chou WP. Meta-analysis of laparoscopy assisted distal gastrectomy and conventional open distal gastrectomy for EGC. <i>Surg</i> . 2014; 12: 53-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2013.03.006 .	inclusion	
[94]	Wei HB, Wei B, Qi CL, Chen TF, Huang Y, Zheng ZH, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a meta-analysis. <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech</i> . 2011; 21: 383-90. http://dx.doi.org/10.1097/SLE.0b013e31822d02dc .	inclusion	
[95]	Wu XS, Wu WG, Li ML, Yang JH, Ding QC, Zhang L, et al. Impact of being overweight on the surgical outcomes of patients with gastric cancer: a meta-analysis. <i>World Journal of Gastroenterology</i> . 2013; 19: 4596-606. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i27.4596 .	exclusion	Wrong comparison
[96]	Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Tan CL, Ke NW, Xie SM, et al. Laparoscopic vs open total gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis. <i>World journal of gastroenterology : WJG</i> . 2013; 19: 8114-32. 10.3748/wjg.v19.i44.8114 .	exclusion	MA of non randomized studies
[97]	Xu XW, Chen K, Zhang RC, Wang J, Mou YP. Meta-analysis of laparoscopic-assisted versus open distal gastrectomy for gastric cancer. <i>National Medical Journal of China</i> . 2013; 93: 1224-29.	exclusion	In Chinese
[98]	Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach? <i>Surg Oncol</i> . 2009; 18: 322-33. 10.1016/j.suronc.2008.08.006 .	inclusion	
[99]	Yang N, Huang CM, Lin T, Zheng CH, Li P, Xie JW, et al. Laparoscopic versus conventional open resection for early distal gastric cancer: a meta-analysis on the number of retrieved lymph nodes. <i>Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery</i> . 2010; 13: 97-102.	exclusion	In Chinese
[100]	Yao GL, Yu JP, Yao QY. Feasibility and safety of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta	exclusion	In Chinese

	analysis of five prospective randomized controlled trials (Structured abstract). Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research 2010;8726-31.		
[101]	Ye LY, Liu DR, Li C, Li XW, Huang LN, Ye S, et al. Systematic review of laparoscopy-assisted versus open gastrectomy for advanced gastric cancer. J Zhejiang Univ Sci B. 2013; 14: 468-78. http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1200197 .	inclusion	
[102]	Yoon HM, Kim YW, Lee JH, Ryu KW, Eom BU, Choi IJ, et al. Long term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for early gastric cancer. 2012:S2.10.1007/s00464-014-3484-z.	exclusion	Abstract
[103]	Yoshikawa T, Fukunaga T, Taguri M, Kunisaki C, Sakuramoto S, Ito S, et al. Laparoscopic or open distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer, a randomized Phase II trial (LANDSCOPE trial). Japanese journal of clinical oncology. 2012; 42: 654-7. http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hys057 .	exclusion	Protocol
[104]	Yoshikawa T, Hayashi T, Aoyama T, Shirai J, Fujikawa H, Ogata T, et al. Randomized comparisons of IL-6 and lean body mass between open versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. Journal of Clinical Oncology 31(4) S2. 2013.	exclusion	Abstract
[105]	Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, Lin HS, Cai L. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials. Annals of surgery. 2012; 256: 39-52. http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182583e2e .	inclusion	
[106]	Zhang C, Cui M, Xing J, Di J, Su X. Laparoscopy-assisted versus open gastrectomy for advanced gastric cancer. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca. 2015; 47: S3.	exclusion	Abstract
[107]	Zhang C-D, Chen S-C, Feng Z-F, Zhao Z-M, Wang J-N, Dai D-Q. Laparoscopic versus open gastrectomy for early gastric cancer in Asia: a meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013; 23: 365-77. 10.1097/SLE.0b013e31828e3e6e .	inclusion	
[108]	Zheng L, Ding W, Zhou D, Lu L, Yao L. Laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. The American surgeon. 2014; 80: 48-56.	exclusion	GIST
[109]	Zhou D, Quan Z, Wang J, Zhao M, Yang Y. Laparoscopic-Assisted Versus Open Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Resection for Advanced Gastric Cancer: Effect of Learning Curve on Short-Term Outcomes. A Meta-analysis. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2014; 24: 139-50. 10.1089/lap.2013.0481 .	exclusion	No RCTs in MA
[110]	Zhou Y, Chen K, Mou Y. Meta-analysis of safety and	exclusion	abstract

	efficacy of laparoscopic resection for gastric stromal tumors. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2014; 28: 242.		
[111]	Zong L, Seto Y, Aikou S, Takahashi T. Efficacy evaluation of subtotal and total gastrectomies in robotic surgery for gastric cancer compared with that in open and laparoscopic resections: a meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9: e103312. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103312 .	exclusion	Wrong comparison
[112]	Zorcolo L, Rosman AS, Pisano M, Marcon F, Restivo A, Nigri GR, et al. A meta-analysis of prospective randomized trials comparing minimally invasive and open distal gastrectomy for cancer. Journal of surgical oncology. 2011; 104: 544-51. 10.1002/jso.21980.	exclusion	Wrong comparison
[113]	Zou ZH, Zhao LY, Mou TY, Hu YF, Yu J, Liu H, et al. Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis. World journal of gastroenterology. 2014; 20: 16750-64. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16750 .	inclusion	

Search syntax are detailed in appendix

Appendix

OID Medline (9 dec 2015)

```
1  (gastric adj5 neoplas*).tw.
2  (gastric adj5 cancer*).tw.
3  (gastric adj5 carcin*).tw.
4  (gastric adj5 tumo*).tw
5  (gastric adj5 malig*).tw.
6  (stomach adj5 neoplas*).tw
7  (stomach adj5 cancer*).tw.
8  (stomach adj5 carcin*).tw
9  (stomach adj5 tumo*).tw
10 (stomach adj5 malig*).tw.
11 exp Stomach Neoplasms/
12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 102671
13 laparoscop*.tw. or exp Laparoscopy/ or LDG.tw or LAG.tw
14 exp Gastrectomy/ or gastrectom*.tw. or surger*.tw
15 13 AND 14 47067
16 12 and 15 2341
17 randomized controlled trial.pt.
18 controlled clinical trial.pt.
19 randomized.ab.
20 placebo.ab.
21 clinical trials as topic.sh.
22 randomly.ab.
23 trial.ti.
24 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 1016230
25 exp animals/ not humans.sh.
26 24 not 25
27 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search:.tw.
28 26 or 27 3108370
29 16 and 28 517
30 limit 29 to yr="2005 -Current" and English dutch 337
```

EMBASE

'stomach cancer'/exp OR (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti 121534

(laparoscop*:ab,ti OR 'laparoscopy'/exp OR LDG:ab,ti or LAG:ab,ti) AND (gastrectom*:ab,ti OR 'gastrectomy'/exp OR surger*:ab,ti) 77845

P AND I 3389

Limit sys rev, RCT

P AND I AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2005-2016]/py

Cochrane

1. ((stomach or gastric) and (neoplas* or cancer\$ or tumo* or carcin* or metastas* or malign*)) :ti,ab
3693
2. MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees 1779
3. 1 OR 2 3970
4. MeSH descriptor: [Laparoscopy] explode all trees
5. laparoscop* :ti,ab or LDG :ti,ab or LAG :ti,ab
6. #4 or #5 11250
7. MeSH descriptor: [Gastrectomy] explode all trees 807
8. gastrectom* :ti,ab or surger* :ti,ab 74362
9. #7 or #8 74502
10. #6 AND #9 4901
11. #3 AND #10 limit 2005-2015 **175**

CDSR: 4

DARE 48

Central 117

Methodology report

RL Maag PICO 7

23 key question

Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van beperkte lymfeklierdissectie in vergelijking met uitgebreide lymfeklierdissectie bij patiënten met in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom (bij totale resectie)?

P Patiënten met in opzet curatief te behandelen maagcarcinoom (cT0-4N0-3M0).

I Beperkte/limited (D1) lymfeklierdissectie

C Uitgebreide/extended (D2,D3,D4) lymfeklierdissectie

O Overall survival, locoregional recurrence, disease free survival, postoperatieve mortaliteit, reoperaties, naadlekkage, pneumonie en algemene postoperatieve complicaties

24 golden hits

#	Ref	In- or exclusion	Comment
1	El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn NG. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2015 Jun;22(6):1820-7. doi: 10.1245/s10434-014-4168-6. Epub 2014 Oct 28.	exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
2	Jiang L, Yang KH, Chen Y, Guan QL, Zhao P, Tian JH, Wang Q. <i>Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer</i> . <i>Br J Surg</i> . 2014 May;101(6):595-604. doi: 10.1002/bjs.9497. Epub 2014 Mar 25.	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
3	Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. <i>Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide D1D2 trial</i> . <i>Lancet Oncology</i> 2010; 11(5):439-449.	Include	
4	Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. <i>Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer</i> . <i>Br J Surg</i> 2014; 101(2):23-31.	Include	
5	Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2008 Jul 31;359(5):453-62.	Exclude	Comparison D2 vs D2 PAND
6	Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. Meta-analysis of D1	exclude	Systematic review not included since no stratification

	versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Ann Surg. 2011;253(5):900-11.		on geography
7	McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. WITHDRAWN: Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD001964.	Include, however withdrawn	

25 Search strategy

The searches were run on 20 nov 2015. Pubmed Medline, Embase, Cochrane (CDSR,DARE, Central) were searched. Detailed search strings are given below. The searches were limited to 2008-2015, English, Dutch and German. Study types: systematic reviews, meta-analysis and RCTs.

26 Search results

The Medline search yielded 681 hits, while the search in Embase yielded 189 hits, Cochrane yielded 137 hits.

After merging the search files into one file and removal of the duplicates 974 records were screened on title and abstract. Of these 923 were excluded. The most important reasons for exclusion was that studies were

3. Patient population
4. Intervention

Of the remaining 51 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, an additional 48 studies were excluded. Table 4.1 provides an overview of the studies included in the full text screening.

26.1 Table of references for full text screening

#	Reference	In- or exclusion	Comment
1	Barreto SG, Shukla PJ. Nodal dissection for gastric cancer. The New England journal of medicine. 2008;359(22):2392; author reply 3.# http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc081856	Exclude	Letter to editor
2	Batista TP, Martins MR. Lymph node dissection for gastric cancer: a critical review. Oncology reviews. 2012;6(1):e12.# http://www.oncologyreviews.org/index.php/or/article/download/oncol.2012.e12/pdf	Exclude	Narrative review
3	Bischof DA, Swallow CJ, Stotland PK, et al. Incorporation of laparoscopic D2 dissection into the management of gastric adenocarcinoma (GCa) in a community-based setting. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(4).# http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71011348	Exclude	Conference abstract
4	Bouras G, Lee SW, Nomura E, et al. Comparative analysis of station-specific lymph node yield in laparoscopic and open distal gastrectomy for early gastric cancer. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. 2011;21(6):424-8	Exclude	Laparoscopic vs open surgery
5	Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. A	Exclude	systematic review of the

	systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2012;15 Suppl 1:S89-99		evidence for preservation of the spleen and pancreas in extended lymphadenectomy during surgical therapy for gastric cancer.
6	Cao X, Wang Q, Abdikarim I, et al. Clinical application of fast track surgery with laparoscopic-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2014;29:272	Exclude	Conference abstract
7	Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. Journal of the American College of Surgeons. 2010;210(1):100-5	Exclude	D2 vs D2+PALD
8	Cheng LY, Xie ZY, Dai GR, et al. [Preliminary experiences of application of sentinel lymph node navigation technique in early gastric cancer]. Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery] [Internet]. 2008; 46(14):[1076-9 pp.]. # http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2214.2008.02409.x	Exclude	Sentinel node biopsy
9	de Steur WO, Hartgrink HH, Dikken JL, et al. Quality control of lymph node dissection in the Dutch Gastric Cancer Trial. The British journal of surgery. 2015;102(11):1388-93	include	
10	Degiuli M. Effectiveness of D2 gastrectomy for lymph node positive and advanced gastric cancer: Survival results of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial on D1 versus D2 dissection for gastric carcinoma. Journal of clinical oncology [Internet]. 2013; 31(15 suppl. 1).	Exclude	Conference abstract
11	Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. The British journal of surgery. 2014;101(2):23-31	Include	D1 vs D2 (IGCSG-R01)
12	El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. Annals of surgical oncology. 2015;22(6):1820-7	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
13	Fujimura T, Nakamura K, Oyama K, et al. Selective lymphadenectomy of para-aortic lymph nodes for advanced gastric cancer. Oncology reports. 2009;22(3):509-14	Exclude	Observational study
14	Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Modified versus standard D2 lymphadenectomy in total gastrectomy for nonjunctional gastric carcinoma with lymph node metastasis. Surgery. 2015;157(2):285-96	Include	D1+ vs D2
15	He W, Tu J, Huo Z, et al. Surgical interventions for gastric cancer: a review of systematic reviews. International journal of clinical and experimental	exclude	Narrative review

	medicine. 2015;8(8):13657-69		
16	Hu JK, Yang K, Zhang B, et al. D2 plus para-aortic lymphadenectomy versus standardized D2 lymphadenectomy in gastric cancer surgery. Surgery today. 2009;39(3):207-13.# http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354324507	Exclude	D2 PALD vs D2
17	Imamura H, Kurokawa Y, Kawada J, et al. Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancer: results of a randomized controlled trial. World journal of surgery. 2011;35(3):625-30	Exclude	D2 Bursectomy vs D2 non bursectomy
18	Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2009;35(1):79-86	Exclude	Pancreaticoduodenectomy vs extended pancreaticoduodenectomy
19	Irino T, Hiki N, Nunobe S, et al. Subtotal gastrectomy with limited lymph node dissection is a feasible treatment option for patients with early gastric stump cancer. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2014;18(8):1429-33	Exclude	Gastric stump cancer
20	Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. Journal of surgical oncology. 2013;107(8):807-14	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
21	Jiang L, Yang KH, Chen Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. The British journal of surgery. 2014;101(6):595-604.# http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668465	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
22	Kawamura H, Homma S, Yokota R, et al. Inspection of safety and accuracy of D2 lymph node dissection in laparoscopy-assisted distal gastrectomy. World journal of surgery. 2008;32(11):2366-70	Exclude	LADG vs ODG
23	Kim YW, Park YK, Yoon HM, et al. Result of clinical study on feasibility of laparoscopy-assisted D2 distal gastrectomy to treat advanced gastric cancer (COACT-1001). Journal of clinical oncology [Internet]. 2013; 31	Exclude	Conference abstract
24	Kim HI, Hur H, Kim YN, et al. Standardization of D2 lymphadenectomy and surgical quality control (KLASS-02-QC): a prospective, observational, multicenter study [NCT01283893]. BMC cancer. 2014;14:209.# http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000001/pdf/1471-2407-14-209.pdf	Exclude	Observational study
25	Kim J, Eom BW, Nam BH, et al. ADDICT-A multicenter randomized clinical trial of D1+ versus D2 distal	Exclude	Conference abstract

	gastrectomy for stage IB & II advanced gastric cancer: Design and rationale. European journal of surgical oncology [Internet]. 2014; 40(11):[S162 p.]. # http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejso.2014.03.036		
26	Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer. The British journal of surgery. 2011;98(2):239-45.	Exclude	D2 lymphadenectomy alone vs D2 lymphadenectomy plus PAND
27	Liakakos T, Patapis P, Charalambopoulos A, et al. Laparoscopic D2 gastrectomy: time for a randomized trial. World journal of surgery. 2009;33(7):1542-3; author reply	Exclude	Author reply
28	Liu N, Niu Z, Niu W, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping guides laparoscopic-assisted distal gastrectomy for distal gastric cancer. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(4):5760-6.# http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483915/pdf/ijcem0008-5760.pdf	Exclude	Sentinel lymph node mapping
29	Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, et al. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia. 2008;23(6):520-30	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
30	McCulloch P, Nita ME, Kazi H, et al. WITHDRAWN: Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;1:Cd001964	Exclude	Withdrawn
31	Memon MA, Subramanya MS, Khan S, et al. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Annals of surgery. 2011;253(5):900-11	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
32	Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;8:	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
33	Mocellin S, Nitti D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis of time-to-event data from randomized trials. Cancer treatment reviews. 2015;41(5):448-54	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
34	Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. The New England journal of medicine. 2008;359(5):453-62	Exclude	D2 PAND vs D2
35	Schmidt B, Chang KK, Maduekwe UN, et al. D2 lymphadenectomy with surgical ex vivo dissection into node stations for gastric adenocarcinoma can be performed safely in Western patients and ensures	Exclude	Retrospective chart review

	optimal staging. Annals of surgical oncology. 2013;20(9):2991		
36	Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. Journal of surgical oncology. 2013;107(3):259-64	Exclude	Narrative review
37	Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2012;15 Suppl 1:S60-9.	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
38	Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. The Lancet Oncology. 2010;11(5):439-49	Include	Dutch D1D2 trial
39	Strong VE, Yoon SS. Extended lymphadenectomy in gastric cancer is debatable. World journal of surgery. 2013;37(8):1773-7	Exclude	Narrative review
40	Tanizawa Y, Terashima M. Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2010;13(3):137-48	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
41	Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection following standardization--a preliminary study. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2009;13(6):1058-63a	Exclude	Observational study
42	Vallbohmer D, Oh DS, Peters JH. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of esophageal and gastric cancer. Current problems in surgery. 2012;49(8):471-515	Exclude	Narrative review
43	Verlato G, Giacomuzzi S, Bencivenga M, et al. Problems faced by evidence-based medicine in evaluating lymphadenectomy for gastric cancer. World journal of gastroenterology : WJG. 2014;20(36):12883-91. #http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177470/pdf/WJG-20-12883.pdf	Exclude	Narrative review
44	Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer. World journal of gastroenterology : WJG. 2010;16(9):1138-49	exclude	D2 PAND vs D2
45	Wei JM, Shiraishi N, Goto S, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D1+beta compared with D1+alpha lymph node dissection. Surgical endoscopy. 2008;22(4):955-60.	Exclude	D1+beta vs D1+alpha?
46	Yang SH, Zhang YC, Yang KH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. American journal of surgery. 2009;197(2):246-51	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography
47	Yao XX, Yan C, Yan M, et al. [A comparative study on the efficacy of spleen-preserving modified D2 radical	Exclude	Chinese

	gastrectomy and D2 radical gastrectomy with splenectomy]. Zhonghua wei chang wai ke za zhi [Chinese journal of gastrointestinal surgery] [Internet]. 2010; 13(2):[111-4 pp.].		
48	Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. International journal of clinical oncology. 2008;13(2):132-7	Exclude	D2 vs extended D2
49	Yoon SS, Yang HK. Lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: should west meet east? The oncologist. 2009;14(9):871-82	Exclude	Narrative review
50	Zhang C, He Y, Schwarz RE, et al. Evaluation of para-aortic nodal dissection for locoregionally advanced gastric cancer with 1-3 involved para-aortic nodes. Chinese medical journal. 2014;127(3):435-41	Exclude	Chart review
51	Zheng B, Ma B, Yang K, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing D2 and D4 lymphadenectomy for gastric cancer. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca. 2011;43(5):255-61	Exclude	Systematic review not included since no stratification on geography

Search syntax are detailed in appendix

Appendix

Pubmed Medline
20 nov 2015

Patients:

- #1 "Stomach Neoplasms"[Mesh]
- #2 stomach[tiab] AND neoplas*[tiab]
- #3 stomach[tiab] AND cancer*[tiab]
- #4 stomach[tiab] AND carcin*[tiab]
- #5 stomach[tiab] AND tumo*[tiab]
- #6 stomach[tiab] AND malig*[tiab]
- #7 gastric[tiab] AND neoplas*[tiab]
- #8 gastric[tiab] AND cancer*[tiab]
- #9 gastric[tiab] AND carcin*[tiab]
- #10 gastric[tiab] AND tumo*[tiab]
- #11 gastric[tiab] AND malig*[tiab]
- #12 Stomach[Mesh]
- #13 neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR malig*[tiab] OR "Neoplasms"[Mesh]
- #14 #12 AND #13
- #15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #10 OR #11 OR #14

((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ((stomach[tiab] AND neoplas*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND cancer*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND carcin*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND malig*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND neoplas*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND cancer*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND carcin*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND malig*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab])) OR ((stomach[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab])))) OR ((Stomach[Mesh]) AND ((neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR malig*[tiab] OR "Neoplasms"[Mesh]))) 121490

Intervention:

#16 Lymphadenectom*[tiab] 13162

#17 "Lymph Node Excision"[Mesh] 37932

#18 lymph[tiab] AND node[tiab] AND (excision[tiab] OR dissection[tiab]) 4436

#19 #16 OR #17 OR #18

"Lymph Node Excision"[Mesh] OR Lymphadenectom*[tiab] OR (lymph[tiab] AND node[tiab] AND (excision[tiab] OR dissection[tiab])) 52789

P AND I: 5040

RCT-filter

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) 3689106

P AND I and RCT: 1658

Sys rev filter

((review[tiab] OR "Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis[tiab] OR "Meta-Analysis "[Publication Type]) NOT ("Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])) NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh])) 2344508

P AND I and Sys Rev: 914

P.I SysRev AND RCT: 2256

Limit 2008-2015, Eng Dutch German: **861**

Embase 20 nov 2015

Patients

'stomach cancer'/exp OR (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti 121,167

Intervention:

'lymphadenectomy'/exp OR 'lymphadenectomy':ab,ti OR 'lymph node excision'/exp OR 'lymph node excision':ab,ti OR 'lymph node dissection':ab,ti 59,792

P AND I:

'stomach cancer'/exp OR (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti AND ('lymphadenectomy'/exp OR 'lymphadenectomy':ab,ti OR 'lymph node excision'/exp OR 'lymph node excision':ab,ti OR 'lymph node dissection':ab,ti) 5736

Sys Rev,RCT filter::

('stomach cancer'/exp OR (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti AND ('lymphadenectomy'/exp OR 'lymphadenectomy':ab,ti OR 'lymph node excision'/exp OR 'lymph node excision':ab,ti OR 'lymph node dissection':ab,ti)) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic

review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim)
378
Limit 2008-2015 Eng Dutch German: **189**

Cochrane 20 nov 2015

#1 ((stomach or gastric) and (neoplas* or cancer\$ or tumo* or carcin* or metastas* or malig*)) :ti,ab 3657
#2 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees 1771
#3 #1 OR #2 3933
#4 MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees 1211
#5 lymphadenectom* :ti,ab 643
#6 lymph:ti,ab AND (node: ti,ab AND (excision:ti,ab OR dissection:ti,ab) 821
#7 #4 OR #5 OR #6 2023
#8 #3 AND #7 269
Limit 2008-2015 **137**
137 : CDSR: 3
DARE : 31
Central : 103

Methodology report RL Maag PICO 10

27 key question

Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van totale omentectomie in vergelijking met partiele omentectomie bij patiënten die in opzet curatief geopereerd worden (maagresectie) voor een maagcarcinoom?

P Patiënten die in opzet curatief geopereerd worden (totale en/of partiele maagresectie) voor een maagcarcinoom

I Totale omentectomie

C Partiele omentectomie

O Aan/afwezigheid metastasen in omentum, complicaties tgv het verwijderen van het omentum, positieve klierstatus, algehele overleving

28 golden hits

#	Ref	In- or Exclusion	Comment
1	Hagiwara A, Sawai K, Sakakura C, et al. Complete omentectomy and extensive lymphadenectomy with gastrectomy improves the survival of gastric cancer patients with metastases in the adjacent peritoneum. <i>Hepatogastroenterology</i> . 1998;45(23):1922-1929	inclusion	
2	Lawrance RJ, Loizidou M, Cooper AJ, Alexander P, Taylor I. Importance of the omentum in the development of intra-abdominal metastases. <i>Br J Surg</i> . 1991;78(1):117-119.	exclusion	Animal study
3	Kim MC, Kim KH, Jung GJ, Rattner DW. Comparative study of complete and partial omentectomy in radical subtotal gastrectomy for early gastric cancer. <i>Yonsei Med J</i> . 2011;52(6):961-966.	inclusion	
4	Ha TK, An JY, Youn HG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Omentum-preserving gastrectomy for early gastric cancer. <i>World J Surg</i> . 2008;32(8):1703-1708.	inclusion	
5	Hasegawa S, Yamamoto Y, Taguri M, et al. A randomized phase II trial of	exclusion	protocol

	omentumpreserving gastrectomy for advanced gastric cancer. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2013;43(2):214-216.		
6	Fujita J, Tsukahara Y, Kimimiasa I, et al. Evaluation of omentum preserving gastrectomy for advanced gastric cancer. <i>Japanese Journal of Gastroenterological Surgery.</i> 2003;36(8):1151-1158.	exclusion	In japanese
7	Hasegawa S, Kunisaki C, Ono H, et al. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: A propensity-matched retrospective cohort study. <i>Gastric Cancer.</i> 2013;16(3):383-388.	inclusion	
8	Haverkamp et al. The oncological value of gastrectomy for gastric cancer. <i>Submitted, studie van UMCU</i>	exclusion	Not published
9	Jongerius EJ et al. Omentectomy in gastric cancer. <i>Submitted, studie AMC en anderen.</i>	exclusion	No comparison

29 Search strategy

The searches were run on 15 dec 2015. Pubmed Medline, Embase, Cochrane (CDSR,DARE,Central) were searched. Detailed search strings are given below. The searches were limited to 2008-2015, English and Dutch. Study types: systematic reviews, meta-analysis, RCTs, and comparative observational studies.

30 Search results

The Medline search yielded 160 hits, while the search in Embase yielded 202 hits, Cochrane yielded 26 hits.

After merging the search files into one file and removal of the duplicates 321 records were screened on title and abstract. Of these 309 were excluded. The most important reasons for exclusion was that studies were

5. Patient population
6. Intervention

Of the remaining 12 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, an additional 7 studies were excluded. Table 4.1 provides an overview of the studies included in the full text screening.

30.1 Table of references for full text screening

#	Ref	In- or exclusion	Comment
1	Fujita J. Evaluation of omentum preserving gastrectomy for advanced gastric cancer. Japanese Journal of Gastroenterological Surgery. 2003; 36: 8.	Excluded	In Japanese
2	Go JE, Kim MC, Kim KH, Oh JY, Kim YM. Effect of visceral fat area on outcomes of laparoscopyassisted distal gastrectomy for gastric cancer: subgroup analysis by gender and parameters of obesity. Annals of surgical treatment and research. 2015; 88: 318-24. 10.4174/astr.2015.88.6.318.	Excluded	No comparison between partial and total omentectomy. Only retrospective comparison of different patient subgroups (gender and fat) for partial omentectomy.
3	Ha TK, An JY, Youn HG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Omentum-preserving gastrectomy for early gastric cancer. World journal of surgery. 2008; 32: 1703-8. 10.1007/s00268-008-9598-5.	Included	Comparison is conventional gastrectomy (CG) versus omentum-preserving gastrectomy (OPG).
4	Hagiwara A, Sawai K, Sakakura C, Shirasu M, Ohgaki M, Yamasaki J, et al. Complete omentectomy and extensive lymphadenectomy with gastrectomy improves the survival of gastric cancer patients with metastases in the adjacent peritoneum. Hepato-gastroenterology. 1998; 45: 1922-9.	Included	Comparison: ordinary procedure (partial omentectomy) versus extensive gastroectomy (entire omentum was resected)
5	Hasegawa S, Kunisaki C, Ono H, Oshima T, Fujii S, Taguri M, et al. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2013; 16: 383-8. 10.1007/s10120-012-0198-6.	Included	Comparison is omentum-resecting gastrectomy (completely resected) versus omentum-preserving gastrectomy.
6	Hasegawa S, Yamamoto Y, Taguri M, Morita S, Sato T, Yamada R, et al. A randomized phase II trial of omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer. 2013; 43: 214-16. 10.1093/jjco/hys208.	Excluded	Protocol
7	Kim DJ, Lee JH, Kim W. A comparison of total versus partial omentectomy for advanced gastric cancer in laparoscopic gastrectomy. World journal of surgical oncology. 2014; 12, 10.1186/1477-7819-12-64.	Included	Comparison is total omentectomy versus partial omentectomy. Outcomes survival and surgical outcomes are reported.
8	Kim JY, Ha TK, le Roux CW. Metabolic effects of gastrectomy with or without omentectomy in gastric cancer. Hepato-gastroenterology. 2014; 61: 1830-4.	excluded	Results not stratified by kind of omentum resection
9	Kim MC, Kim KH, Jung GJ, Rattner DW. Comparative study of complete and partial omentectomy in radical subtotal gastrectomy	Included	Comparison is open distal gastrectomies with partial omentectomies versus

	for early gastric cancer. Yonsei medical journal. 2011; 52: 961-6. http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2011.52.6.961 .		conventional open distal gastrectomies with complete Omentectomies. Outcomes survival and surgical outcomes are reported.
10	Okabe H, Obama K, Hosogi H, Kadokawa Y, Tsunoda S, Tanaka E, et al. Laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2012; 26: S21.	Excluded	Abstract
11	Park KE, Chung DJ, Kim W, Hahn ST, Lee JM. Secondary omental infarction related to open and laparoscopic-assisted distal gastrectomy: report of two cases. Korean journal of radiology. 2011; 12: 757-60. 10.3348/kjr.2011.12.6.757 .	Excluded	Two case reports.
12	Park YK, Seon JW, Jeong MR, Jeong O, Ryu SY. Laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy, including total omentectomy and right side bursectomy. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2012; 26: S80.	Excluded	Abstract

Search syntax are detailed in appendix

31 Appendix

Pubmed 15 dec 2015 (n=160)

#1	"Stomach Neoplasms"[Mesh]
#2	stomach[tiab] AND neoplas*[tiab]
#3	stomach[tiab] AND cancer*[tiab]
#4	stomach[tiab] AND carcin*[tiab]
#5	stomach[tiab] AND tumo*[tiab]
#6	stomach[tiab] AND malig*[tiab]
#7	gastric[tiab] AND neoplas*[tiab]
#8	gastric[tiab] AND cancer*[tiab]
#9	gastric[tiab] AND carcin*[tiab]
#10	gastric[tiab] AND tumo*[tiab]
#11	gastric[tiab] AND malig*[tiab]
#12	Stomach[Mesh]
#13	neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR malig*[tiab] OR "Neoplasms"[Mesh]
#14	#12 AND #13
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #10 OR #11 OR #14
#16	omentec*[tiab]
#17	Oment*[tiab] AND (resecti*[tiab] OR remov*[tiab] OR surger*[tiab] OR gastrecto*[tiab])
#18	"Omentum"[Mesh]
#19	#16 OR #17 OR #18
#20	#15 AND #19
#21	(#15 AND #19) Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; English; Dutch

Embase 15 dec 2015 n=202

#1	'stomach cancer'/exp OR (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti
#2	omentec*:ab,ti
#3	Oment*:ab,ti AND (resecti*:ab,ti OR remov*:ab,ti OR surger*:ab,ti OR gastrecto*:ab,ti)
#4	'omentum'/exp
#5	#2 OR #3 OR #4
#6	#1 AND #5
#7	#1 AND #5 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2008-2015]/py

Cochrane 15 dec 2015 (n=26)

#1	((stomach OR gastric) AND (neoplas* OR cancer* OR tumo* OR carcin* OR malig*))
#2	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees
#3	#1 OR #2
#4	Oment* AND (resecti* OR remov* OR surger* OR gastrecto*)
#5	MeSH descriptor: [Omentum] explode all trees
#6	omentec*:ab,ti
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7
#9	#3 AND #7 (Limit 2008-2015)

CDSR: **15**

DARE: **0**

CENTRAL: **11**

In total without duplicates between MEDLINE, EMBASE, Cochrane: **321**

Methodology report RL Maag PICO 8

32 key questions

A. Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van ESD in vergelijking met chirurgische maagresectie bij patiënten met een vroeg maagcarcinoom?

- P Patiënten met een vroegcarcinoom (early gastric cancer en T1 cancer).
 I ESD (endoscopic submucosal dissection)
 C Chirurgische maagresectie (geen verder onderscheid)
 O Locoregional recurrence, overall survival, disease-free survival, en bloc resection rate, R0 (complete) resection rate, naadlekkage, perforatie, bloeding en totaal postoperatieve complicaties.

B. Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van EMR in vergelijking met chirurgische maagresectie bij patiënten met een vroeg maagcarcinoom?

- P Patiënten met een vroegcarcinoom (early gastric cancer en T1 cancer).
 I EMR (endoscopic mucosal resection)
 C Chirurgische maagresectie (geen verder onderscheid)
 O Locoregional recurrence, overall survival, disease-free survival, en bloc resection rate, R0 (complete) resection rate, naadlekkage, perforatie, bloeding en totaal postoperatieve complicaties.

C. Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van EMR in vergelijking met ESD bij patiënten met een vroeg maagcarcinoom?

- P Patiënten met een vroegcarcinoom (early gastric cancer en T1 cancer).
 I EMR (endoscopic mucosal resection)
 C ESD (endoscopic submucosal dissection)
 O Locoregional recurrence, overall survival, disease-free survival, en bloc resection rate, R0 (complete) resection rate, naadlekkage, perforatie, bloeding en totaal postoperatieve complicaties.

33 golden hits

#	Ref	In- or Exclusion	Comment
1	Peng LJ, Tian SN, Lu L, Chen H, Ouyang YY, Wu YJ. <i>Outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of conventional and expanded indications : systematic review and meta-analysis.</i> J Dig Dis 2015 ;16 :67-74.	include	Systematic review about Conventional indication versus Expanded indication
2	Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. <i>Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis.</i> World J Gastrointest Endosc 2014;6:555-563.	Include	Systematic review regarding EMR versus ESD
3	Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. <i>The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.</i> Surg Endosc 2011;25:2666-2677.	Include	Systematic review regarding EMR versus ESD
4	Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. <i>A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer.</i> Gastrointest Endosc 2012;76:763-770.	include	Systematic review regarding EMR versus ESD

5	Bang CS, Baik GH, Shin IS, Kim JB, Suk KT, Yoon JH, Kim YS, Kim DJ, Shin WG, Kim KH, Kim HY, Lim H, Kang HS, Kim JH, Kim JB, Jung SW, Kae SH, Jang HJ, Choi MH. <i>Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with undifferentiated-type histology: A meta-analysis</i> . World J Gastroenterol 2015;21:6032-6043.	Excluded	Single arm study
6	Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD004276.	Excluded	Systematic review about EMR versus gastrectomy, however, no studies included.

34 Search strategy

The searches were run on 24 November 2015 and 4 December 2015. Medline via Pubmed, Embase, Cochrane (CDSR,DARE, Central) were searched. Detailed search strings are given below. Firstly, only English and Dutch systematic reviews and RCTs were sought between the years 2008-2015. The studies were extracted from the systematic review and the most recent systematic review (searched in 2014) was updated. Consequently, comparative observational studies were sought in the updated search.

35 Search results

In total (both searches combined), the Medline search yielded 1654 hits, while the search in Embase yielded 2104 hits, Cochrane yielded 170 hits.

After merging the search files into one file and removal of the duplicates 3357 records were screened on title and abstract. Of these 3258 were excluded. The most important reasons for exclusion was that studies were

7. Patient population
8. Intervention

Of the remaining 99 studies (53 in the systematic review search, 46 in the 2014-2016 search), the full text was retrieved. Based on the full text, 5 systematic reviews were included (table 4.1). The studies included in these systematic reviews were assessed for inclusion in this evidence profile (n=16 included).

In addition, 46 additional studies were screened from the 2014-2016 search (table 4.2). From this updated search, 8 studies were included. In total, 24 comparative observational studies were included.

4.1: Table of references for full text screening: Systematic review and RCT search (2008-2015)

#	Ref	In- or exclusion	Comment
1	Ahmadi A, Draganov P. Endoscopic mucosal resection in the upper gastrointestinal tract. World Journal of Gastroenterology. 2008; 14: 1984-89. 10.3748/wjg.14.1984.	Excluded	Narrative review
2	Balmain B, Hwang JH. Endoscopic resection of gastric and esophageal cancer. Gastroenterol Rep (Oxf). 2015; 3: 330-38. 10.1093/gastro/gov050.	Excluded	Narrative review
3	Bang CS, Baik GH, Shin IS, Kim JB, Suk KT, Yoon JH, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with undifferentiated-type histology: A meta-analysis. World journal of gastroenterology : WJG.	Excluded	Single arm study

	2015; 21: 6032-43. 10.3748/wjg.v21.i19.6032.		
4	Baptista V, Singh A, Wassef W. Early gastric cancer: an update on endoscopic management. <i>Curr Opin Gastroenterol.</i> 2012; 28: 629-35. 10.1097/MOG.0b013e328358e5b5.	Excluded	Narrative review
5	Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2009; CD004276. 10.1002/14651858.CD004276.pub3.	Excluded	Systematic review about EMR versus gastrectomy, however, no studies included.
6	Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, Vargo J, Saito Y. Indications and Techniques for Endoscopic Submucosal Dissection. <i>The American journal of gastroenterology.</i> 2015; 110: 784-91. 10.1038/ajg.2014.425.	Excluded	Narrative review
7	Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. <i>Endoscopy.</i> 2009; 41: 751-57. 10.1055/s-0029-1215053.	Included	Systematic review ESD versus EMR
8	Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract (Structured abstract). 2009:751-57.	Excluded	Abstract of included reference.
9	Chiu PW. Novel endoscopic therapeutics for early gastric cancer. <i>Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.</i> 2014; 12: 120-5. 10.1016/j.cgh.2013.07.037.	Excluded	Narrative review
10	Dai J, Huang X, Lu B, Jin H, Meng L. Evaluation of the Expanded Criteria of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancers: A Meta-Analysis. <i>Digestion.</i> 2015; 92: 227-35. 10.1159/000439215.	Excluded	Expanded versus coventional indication.
11	Dai JF, Huang X, Lu B, Jin HF, Meng LN. Evaluation of the expanded criteria of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancers (EGCs): A meta-analysis. <i>Journal of digestive diseases.</i> 2015; 16: 120.	Excluded	Abstract
12	Dai JF, Lv B, Huang X. Evaluation of the expanded criteria of ESD: A meta-analysis. <i>Journal of digestive diseases.</i> 2014; 15: 130.	Excluded	Abstract
13	Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. <i>Endoscopy.</i> 2010; 42: 853-8. 10.1055/s-0030-1255563.	Excluded	Narrative review
14	Espinell J, Pinedo E, Ojeda V, Del Rio MG. Treatment modalities for early gastric cancer. <i>World journal of gastrointestinal endoscopy.</i> 2015; 7: 1062-9. 10.4253/wjge.v7.i12.1062.	Excluded	Narrative review
15	Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. <i>World journal of gastrointestinal endoscopy.</i> 2014; 6: 555-63. 10.4253/wjge.v6.i11.555.	Included	Systematic review regarding EMR versus ESD
16	Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. <i>Digestive and Liver Disease.</i> 2015; 47: e147.	Excluded	Abstract
17	Facciorusso A, Antonino M, Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis (Provisional abstract). 2014:555-63.	Excluded	Abstract of included reference.
18	Fernandez-Esparrach G, Calderon A, De La Pena J, Diaz Tasende JB, Esteban JM, Gimeno-Garcia AZ, et al. Endoscopic submucosal dissection. 2014; 46: 361-70. http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1364921 .	Excluded	Narrative review
19	Fujishiro M. Perspective on the practical indications of endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms. <i>World journal of gastroenterology : WJG.</i> 2008; 14: 4289-95.	Excluded	Narrative review

20	Ho C, Tong DK, Tsang JS, Law SY. Post-esophagectomy gastric conduit cancers: treatment experiences and literature review. Dis Esophagus. 2014; 27: 141-5. http://dx.doi.org/10.1111/dote.12070 .	Excluded	Case series.
21	Imaeda H, Hosoe N, Kashiwagi K, Ohmori T, Yahagi N, Kanai T, et al. Advanced endoscopic submucosal dissection with traction. World journal of gastrointestinal endoscopy. 2014; 6: 286-95. 10.4253/wjge.v6.i7.286.	Excluded	Narrative review
22	Kang KJ, Kim KM, Min BH, Lee JH, Kim JJ. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. Gut and liver. 2011; 5: 418-26. 10.5009/gnl.2011.5.4.418.	Excluded	Narrative review
23	Kantsevov SV, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, Kwon R, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. Gastrointestinal endoscopy. 2008; 68: 11-8. 10.1016/j.gie.2008.01.037.	Excluded	Narrative review
24	Kim MY, Cho JH, Cho JY. Ever-changing endoscopic treatment for early gastric cancer: yesterday-today-tomorrow. World journal of gastroenterology : WJG. 2014; 20: 13273-83. 10.3748/wjg.v20.i37.13273.	Excluded	Narrative review
25	Kim SG. Endoscopic treatment for early gastric cancer. Journal of gastric cancer. 2011; 11: 146-54. 10.5230/jgc.2011.11.3.146.	Excluded	Narrative review
26	Kim SH, Cho YK, Son BK, Ahn SB, Jo Y, Park YS. Clinicopathologic characteristics of metachronous gastric cancer after endoscopic resection: A systematic review and metaanalysis. Gastrointestinal endoscopy. 2013; 77: AB222.	Excluded	Abstract
27	Kim SH, Moon JS, Youn YH, Lee KM, Lee SJ. Management of the complications of endoscopic submucosal dissection. World Journal of Gastroenterology. 2011; 17: 3575-79. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i31.3575 .	Excluded	Narrative review
28	Lee H, Yun WK, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim KM, et al. A feasibility study on the expanded indication for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. Surgical endoscopy. 2011; 25: 1985-93. 10.1007/s00464-010-1499-7.	Excluded	No systematic review
29	Lee HL, Choi CH, Cheung DY. Do we have enough evidence for expanding the indications of ESD for EGC? World journal of gastroenterology : WJG. 2011; 17: 2597-601. 10.3748/wjg.v17.i21.2597.	Excluded	Narrative review
30	Lee JH, Hong SJ, Jang JY, Kim SE, Seol SY. Outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Korea. World journal of gastroenterology : WJG. 2011; 17: 3591-5. 10.3748/wjg.v17.i31.3591.	Excluded	Narrative review
31	Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. Gastrointestinal endoscopy. 2012; 76: 763-70. 10.1016/j.gie.2012.06.014.	Included	Systematic review regarding EMR versus ESD
32	Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer (Provisional abstract). 2012:763-70.	Excluded	Abstract of included reference.
33	Lin JP, Zhang YP, Xue M, Chen SJ, Si JM. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2015; 13: 293. 10.1186/s12957-015-0705-4.	Excluded	Systematic review of single arm studies
34	Min YW, Min BH, Lee JH, Kim JJ. Endoscopic treatment for early gastric cancer. World journal of gastroenterology : WJG. 2014; 20: 4566-73. 10.3748/wjg.v20.i16.4566.	Excluded	Narrative review
35	Murata A, Matsuda S. Circumstance of endoscopic and laparoscopic treatments for gastric cancer in Japan: A review of epidemiological studies using a national administrative database. World journal of	Excluded	Narrative review

	gastrointestinal endoscopy. 2015; 7: 121-7. 10.4253/wjge.v7.i2.121.		
36	Nishida T, Kato M, Yoshio T, Akasaka T, Yoshioka T, Michida T, et al. Endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer in elderly patients and comorbid conditions. World journal of gastrointestinal endoscopy. 2015; 7: 524-31. 10.4253/wjge.v7.i5.524.	Excluded	Narrative review
37	Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010; 21: v50-4. doi: 10.1093/annonc/mdq164.	Excluded	Narrative review
38	Othman MO, Wallace MB. Endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) in 2011, a Western perspective. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011; 35: 288-94. 10.1016/j.clinre.2011.02.006.	Excluded	Narrative review
39	Park CH, Kim EH, Kim HY, Roh YH, Lee YC. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early stage esophagogastric junction cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2015; 47: 37-44. 10.1016/j.dld.2014.10.011.	Excluded	Systematic review of single arm studies
40	Park SW, Lee H. A meta-analysis on clinical outcomes according to indication criteria of endoscopic resection for early gastric cancer. Gastrointestinal endoscopy. 2015; 81: AB566.	Excluded	Abstract
41	Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis (Structured abstract). 2011:2666-77.	Excluded	Abstract of included reference.
42	Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM, Kim SY. Systematic review of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Value in Health. 2010; 13: A254.	Excluded	Abstract
43	Park Y-M, Cho E, Kang H-Y, Kim J-M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2011; 25: 2666-77. 10.1007/s00464-011-1627-z.	Included	Systematic review regarding EMR versus ESD
44	Peng LJ, Tian SN, Lu L, Chen H, Ouyang YY, Wu YJ. Outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of conventional and expanded indications: Systematic review and meta-analysis. Journal of digestive diseases. 2015; 16: 67-74. 10.1111/1751-2980.12217.	Excluded	Systematic review about Conventional indication versus Expanded indication
45	Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015; 47: 829-54. 10.1055/s-0034-1392882.	Excluded	Narrative review
46	Repici A, Pagano N, Hassan C, Cavenati S, Rando G, Spaggiari P, et al. Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Neoplastic Lesions in Patients with Liver Cirrhosis: a Systematic Review. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2012; 21: 303-07.	Excluded	Systematic review of single arm studies
47	Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, et al. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements. Clinical endoscopy. 2014; 47: 398-403. 10.5946/ce.2014.47.5.398.	Excluded	Narrative review
48	Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Endoscopic resection versus surgical resection for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine (United States). 2015; 94.	Included	Systematic review regarding endoscopic resection versus surgical resection.
49	Tanaka M, Ono H, Hasuike N, Takizawa K. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. Digestion. 2008; 77: 23-8. doi:	Excluded	Narrative review

	10.1159/000111484. Epub 2008 Jan 18.		
50	Tanaka S, Oka S, Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection. <i>Journal of gastroenterology</i> . 2008; 43: 641-51. 10.1007/s00535-008-2223-4.	Excluded	Narrative review
51	Teoh AY, Chiu PW. Collaboration between laparoscopic surgery and endoscopic resection: an evidence-based review. <i>Dig Endosc</i> . 2014; 26: 12-9. doi: 10.1111/den.12193. Epub 2013 Nov 5.	Excluded	Narrative review
52	Uedo N, Takeuchi Y, Ishihara R. Endoscopic management of early gastric cancer: endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: data from a Japanese high-volume center and literature review. <i>Ann Gastroenterol</i> . 2012; 25: 281-90.	Excluded	Narrative review
53	Wang KK, Prasad G, Tian J. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in esophageal and gastric cancers. <i>Curr Opin Gastroenterol</i> . 2010; 26: 453-8. 10.1097/MOG.0b013e32833e4712.	Excluded	Narrative review

4.2: Table of references for full text screening: Systematic review and RCT search (2008-2015)

#	Ref	In- or exclusion	Comment
1	Bang CS, Baik GH, Shin IS, Kim JB, Suk KT, Yoon JH, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with undifferentiated-type histology: A meta-analysis. <i>World journal of gastroenterology</i> : WJG. 2015; 21: 6032-43. 10.3748/wjg.v21.i19.6032.	Excluded	Single arm study
2	Cho JH, Cha SW, Kim HG, Lee TH, Cho JY, Ko WJ, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a comparison study to surgery using propensity score-matched analysis. <i>Surgical endoscopy</i> . 2015, 10.1007/s00464-015-4672-1.	Included	Retrospective study comparing ESD with surgery
3	Choi IJ, Lee JH, Kim YI, Kim CG, Cho SJ, Lee JY, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection. <i>Gastrointestinal endoscopy</i> . 2015; 81: 333-41.e1. 10.1016/j.gie.2014.07.047.	Excluded	Results of the comparison ER versus surgery were not stratified between ESD and EMR.
4	Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC. Long-term clinical outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer. <i>Surgical endoscopy</i> . 2015; 29: 1223-30. 10.1007/s00464-014-3800-7.	Excluded	Standard versus expanded versus beyond expanded
5	Dai J, Huang X, Lu B, Jin H, Meng L. Evaluation of the Expanded Criteria of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancers: A Meta-Analysis. <i>Digestion</i> . 2015; 92: 227-35. 10.1159/000439215.	Excluded	Standard versus expanded criteria for ESD
6	Dai JF, Huang X, Lu B, Jin HF, Meng LN. Evaluation of the expanded criteria of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancers (EGCs): A meta-analysis. <i>Journal of digestive diseases</i> . 2015; 16: 120.	Excluded	Abstract
7	Dai JF, Lv B, Huang X. Evaluation of the expanded criteria of ESD: A meta-analysis. <i>Journal of digestive diseases</i> . 2014; 15: 130.	Excluded	Abstract
8	Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. <i>World journal of gastrointestinal endoscopy</i> . 2014; 6: 555-63. 10.4253/wjge.v6.i11.555.	Excluded	Duplicate of previous search (already included)
9	Feng F, Sun L, Xu G, Cai L, Hong L, Yang J, et al. Is It Reasonable to Treat Early Gastric Cancer with Mucosal Infiltration and Well Differentiation by Endoscopic Submucosal Resection? <i>Journal of gastrointestinal surgery</i> : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2015; 19: 2111-9. 10.1007/s11605-015-2932-y.	Excluded	Results (survival) of interest were not reported for the comparison surgery versus ESD

10	Fukunaga S, Nagami Y, Shiba M, Tanaka H, Muguruma K, Minamino H, et al. Long-term prognosis of expanded-indication lesions of differentiated-type early gastric cancer: A comparative analysis using propensity score matching between endoscopic submucosal dissection and surgery. <i>Gastrointestinal endoscopy</i> . 2015; 81: AB197.	Excluded	Abstract
11	Hong SJ, Kang MS, Kim DY, Han JP, Choi MH, Kim HK, et al. Long-term outcome after ESD for early gastric cancer: Focusing on a group beyond expanded indication. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> . 2014; 29: 283.	Excluded	Abstract
12	Jung HY, Ahn JY. Endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm at an outpatient clinic: efficacy and safety. <i>Clinical endoscopy</i> . 2014; 47: 473-5. 10.5946/ce.2014.47.6.473.	Excluded	Letter to the editor without original data
13	Kang MS, Hong SJ, Kim DY, Han JP, Choi MH, Kim HK, et al. Long-term outcome after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: focusing on a group beyond the expanded indication. <i>Journal of digestive diseases</i> . 2015; 16: 7-13. 10.1111/1751-2980.12208.	Excluded	absolute indication (AI), expanded indication (EI) or beyond expanded indication (BEI).
14	Kim BG, Kim BW, Kim JS, Park SM, Lim KJ, Kim JI, et al. Comparison of long-term outcome between endoscopic submucosal dissection and surgical resection for early gastric cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015; 33.	Excluded	Abstract
15	Kim DY, Hong SJ, Cho GS, Jeong GA, Kim HK, Han JP, et al. Long-term efficacy of endoscopic submucosal dissection compared with surgery for early gastric cancer: a retrospective cohort study. <i>Gut and liver</i> . 2014; 8: 519-25. 10.5009/gnl13061.	Excluded	Duplicate of previous search (already included)
16	Kim ER, Kim JJ, Min BH, Min YW, Lee JH, Kim JG, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer: Appropriate surveillance strategy based on the incidence and patterns of local, metachronous, and extragastric recurrence. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2014; 32.	Excluded	Abstract
17	Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. <i>Gastroenterology research and practice</i> . 2014; 2014: 253860. 10.1155/2014/253860.	Included	Comparison between ESD and EMR
18	Kim SY, Jung SW, Hyun JJ, Koo JS, Park JJ, Chun HJ, et al. Predictive factors for pain after endoscopic resection of gastric tumor. <i>Gastrointestinal endoscopy</i> . 2015; 81: AB573.	Excluded	Abstract
19	Kim YI, Kim YW, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers. <i>Endoscopy</i> . 2015; 47: 293-301. 10.1055/s-0034-1391284.	Excluded	Duplicate of previous search (excluded because stratification between ESD and EMR does not include the outcomes of interest).
20	Kondo A, de Moura EG, Bernardo WM, Yagi OK, de Moura DT, de Moura ET, et al. Endoscopy vs surgery in the treatment of early gastric cancer: Systematic review. <i>World journal of gastroenterology : WJG</i> . 2015; 21: 13177-87. 10.3748/wjg.v21.i46.13177.	Included	Systematic review about endoscopy versus surgery. Stratification made between ESD and EMR.
21	Lee B, Lee H, Lee S, Seo J, Ha B, Kim T, et al. Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of stomach? <i>Helicobacter</i> . 2014; 19: 167.	Excluded	Abstract
22	Lee HJ, Kim GH, Lee BE, Baek DH, Song GA. Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of stomach? <i>Gastroenterology</i> . 2014; 146: S-316.	Excluded	Abstract
23	Lee HJ, Kim GH, Park do Y, Lee BE, Jeon HK, Jhi JH, et al. Is	Excluded	Outcomes of interest not

	endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of the stomach? World journal of gastroenterology : WJG. 2015; 21: 3944-52. 10.3748/wjg.v21.i13.3944.		included in the comparison of surgery versus ESD.
24	Libânio D, Afonso LP, Henrique R, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Management and long-term outcomes after gastric endoscopic submucosal dissection in an European center. Gastrointestinal endoscopy. 2015; 81: AB125.	Excluded	Abstract
25	Mei XC, Sun B, Xu JM, Kong DR. Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric and esophageal cancer and precancerous lesions. World Chinese Journal of Digestology. 2014; 22: 4954-59.	Excluded	Chinese
26	Meng FS, Zhang ZH, Wang YM, Lu L, Zhu JZ, Ji F. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2015; 1-11.	Included	ER versus surgery including the stratification between ESD and EMR
27	Najmeh S, Cools-Lartigue J, Ferri LE. Comparing laparoscopic to endoscopic resections of gastric tumors in a high volume north american center. Gastroenterology. 2014; 146: S-1096.	Excluded	Abstract
28	Ohnita K, Isomoto H, Shikuwa S, Yajima H, Minami H, Matsushima K, et al. Early and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in a large patient series. Experimental and therapeutic medicine. 2014; 7: 594-98. 10.3892/etm.2014.1488.	Excluded	Indication, expanded indication, and beyond indication
29	Oka S, Tanaka S, Higashiyama M, Numata N, Sanomura Y, Yoshida S, et al. Clinical validity of the expanded criteria for endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer based on long-term outcomes. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2014; 28: 639-47. 10.1007/s00464-013-3222-y.	Included	Comparison between EMR and ESD
30	Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. 2015; 10.1111/den.12518.	Excluded	Guideline with solely descriptive data analysis
31	Park CH, Lee H, Kim DW, Chung H, Park JC, Shin SK, et al. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: A propensity-matched analysis. Gastrointestinal endoscopy. 2015; 80: 599-609.	Excluded	Duplicate of included reference in systematic reviews
32	Park SJ, Ahn JY, Jung HY, Na S, Park SE, Kim MY, et al. Endoscopic resection for synchronous esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma in early stage is a possible alternative to surgery. Gut and liver. 2015; 9: 59-65. http://dx.doi.org/10.5009/gnl13255 .	Excluded	Esophageal and gastric cancer not separated for outcomes of interest
33	Park SW, Lee H. A meta-analysis on clinical outcomes according to indication criteria of endoscopic resection for early gastric cancer. Gastrointestinal endoscopy. 2015; 81: AB566.	Excluded	Abstract
34	Peng LJ, Tian SN, Lu L, Chen H, Ouyang YY, Wu YJ. Outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of conventional and expanded indications: systematic review and meta-analysis. Journal of digestive diseases. 2015; 16: 67-74. 10.1111/1751-2980.12217.	Excluded	Duplicate of previous search (already included)
35	Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015; 47: 829-54. 10.1055/s-0034-1392882.	Excluded	Guideline with solely descriptive data analysis

36	Pimentel-Nunes P, Mourao F, Veloso N, Afonso LP, Jacome M, Moreira-Dias L, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. <i>Endoscopy</i> . 2014; 46: 933-40. 10.1055/s-0034-1377348.	Included	Retrospective cohort comparing ESD with EMR
37	Ryu CB, Lee MS. Clinical outcome of absolute versus expanded indication of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. <i>Gastrointestinal endoscopy</i> . 2015; 81: AB467.	Excluded	Abstract
38	Shin KY, Jeon SW, Cho KB, Park KS, Kim ES, Park CK, et al. Clinical outcomes of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer are comparable between absolute and new expanded criteria. <i>Gut and liver</i> . 2015; 9: 181-7. 10.5009/gnl13417.	Excluded	Absolute criteria versus expanded criteria
39	Sim EH, Kim BW, Kim JH, Kim JJ. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer compared to surgical resection. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2014; 32.	Excluded	Abstract
40	Soh JS, Kim JK, Lim H, Kang HS, Park JW, Kim SE, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgical resection for treating gastric subepithelial tumours. <i>Scandinavian journal of gastroenterology</i> . 2015; 1-6. 10.3109/00365521.2015.1124451.	Included	Retrospective study comparing ESD and surgery
41	Song WC, Qiao XL, Gao XZ. A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study. <i>World J Surg Oncol</i> . 2015; 13: 309. 10.1186/s12957-015-0724-1.	Included	Retrospective study comparing ESD and radical surgery
42	Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Endoscopic resection versus surgical resection for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (United States)</i> . 2015; 94.	Excluded	Duplicate of previous search (already included)
43	Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center. <i>Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association</i> . 2014; 17: 130-6. 10.1007/s10120-013-0241-2.	Excluded	Comparison between Endoscopic aspiration Mucosectomy (EAM) and Endoscopic submucosal dissection (ESD)
44	Tomida H, Yamamoto Y, Muramatsu Y, Shimizu T, Miyamoto Y, Horiuchi Y, et al. The long-term prognosis according to therapeutics for undifferentiated type early gastric cancer. <i>Gastrointestinal endoscopy</i> . 2015; 81: AB227.	Excluded	Abstract
45	Yamashina T, Uedo N, Dainaka K, Aoi K, Matsuura N, Ito T, et al. Long-term survival after endoscopic resection for early gastric cancer in the remnant stomach: Comparison with radical surgery. <i>Annals of Gastroenterology</i> . 2015; 28: 66-71.	Excluded	Results of the comparison ER versus surgery were not stratified between ESD and EMR.
46	Zhang HY, Liu HB. Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs surgical treatment for early gastric cancer. <i>World Chinese Journal of Digestology</i> . 2014; 22: 5330-33.	Excluded	Abstract

Appendix I: Search strategies

Medline via Pubmed (systematic review search – 24 November 2015)

Patients:

- #1 "Stomach Neoplasms"[Mesh]
- #2 stomach[tiab] AND neoplas*[tiab]
- #3 stomach[tiab] AND cancer*[tiab]
- #4 stomach[tiab] AND carcin*[tiab]
- #5 stomach[tiab] AND tumo*[tiab]
- #6 stomach[tiab] AND malig*[tiab]
- #7 gastric[tiab] AND neoplas*[tiab]
- #8 gastric[tiab] AND cancer*[tiab]
- #9 gastric[tiab] AND carcin*[tiab]
- #10 gastric[tiab] AND tumo*[tiab]
- #11 gastric[tiab] AND malig*[tiab]
- #12 Stomach[Mesh]
- #13 neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR malig*[tiab] OR "Neoplasms"[Mesh]
- #14 #12 AND #13
- #15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #10 OR #11 OR #14

((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ((stomach[tiab] AND neoplas*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND cancer*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND carcin*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND malig*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND neoplas*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND cancer*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND carcin*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND malig*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab]))) OR ((Stomach[Mesh]) AND ((neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR malig*[tiab] OR "Neoplasms"[Mesh]))) 121513

Intervention:

- #16 endoscopic[tiab] AND submucosal[tiab] AND dissecti*[tiab] 2316
- #17 endoscopic[tiab] AND mucosal[tiab] AND resecti*[tiab] 2787
- #18 ESD[tiab] OR EMR[tiab] 6406
- #19 "Endoscopy, Gastrointestinal"[Mesh] 70908
- #20 "Gastroscopy"[Mesh] 14819
- #20 #16 OR #17 OR #18 OR #19

((((((endoscopic[tiab] AND submucosal[tiab] AND dissecti*[tiab]))) OR ((endoscopic[tiab] AND mucosal[tiab] AND resecti*[tiab]))) OR ((ESD[tiab] OR EMR[tiab]))) OR "Endoscopy, Gastrointestinal"[Mesh]) OR "Gastroscopy"[Mesh] 77288

P AND I: 8747

RCT-filter:

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab])

P AND I and RCT: 1356

Sys rev filter

((review[tiab] OR "Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis[tiab] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) NOT ("Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])) NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

P AND I and Sys Rev: 1250

P.I SysRev OR RCT: 2412

Limit 2008-2015, Eng Dutch: 943

EMBASE (systematic review search – 24 November 2015)

Patients

'stomach cancer'/exp OR (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumor*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti

Intervention:

#2 endoscopic:ab,ti AND submucosal:ab,ti AND dissecti*:ab,ti
#3 endoscopic:ab,ti AND mucosal:ab,ti AND resecti*:ab,ti
#4 ESD:ab,ti OR EMR:ab,ti
#5 'digestive tract endoscopy'/exp
#6 'gastroscopy'/exp
#7 'endoscopic submucosal dissection'/exp
#8 'endoscopic mucosal resection'/exp
#9 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

P AND I: **11504**

Limit 2008-2015, RCT + SR, Eng Dutch: 329

Cochrane (systematic review search – 24 November 2015)

#1 ((stomach OR gastric) AND (neoplas* OR cancer* OR tumor* OR carcin* OR malig*))
#2 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees
#3 #1 OR #2
#4 MeSH descriptor: [Endoscopy, Gastrointestinal] explode all trees
#5 MeSH descriptor: [Gastroscopy] explode all trees
#6 endoscopic AND submucosal AND dissecti*
#7 endoscopic AND mucosal AND resecti*
#8 ESD OR EMR
#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10 #3 AND #9

P AND I: **261**

Limit 2008-2015, Eng Dutch: 168

CDSR: 5
DARE: 17
CENTRAL: 133

In total without duplicates between MEDLINE, EMBASE, Cochrane: **1247**

Updated search (11-01-2016) including observational studies.

MEDLINE via Pubmed (2014-2016 search – 11 January 2016)

#1 (((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ((stomach[tiab] AND neoplas*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND cancer*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND carcin*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND malig*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND neoplas*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND cancer*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND carcin*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND malig*[tiab]))) OR ((gastric[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab]))) OR ((stomach[tiab] AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab]))) OR ((Stomach[Mesh]) AND ((neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR malig*[tiab] OR "Neoplasms"[Mesh]))))

#2 (((((((endoscopic[tiab] AND submucosal[tiab] AND dissecti*[tiab]))) OR ((endoscopic[tiab] AND mucosal[tiab] AND resecti*[tiab]))) OR ((ESD[tiab] OR EMR[tiab]))) OR "Endoscopy, Gastrointestinal"[Mesh]) OR "Gastroscopy"[Mesh])

#3 #1 AND #2 **8837**

#4 #3 AND Publication date from 2014/04/01 to 2016/12/31 **711**

EMBASE (2014-2016 search – 11 January 2016)

#1 'stomach cancer'/exp OR (stomach NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 neoplas*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 cancer*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 carcin*):ab,ti OR (gastric NEAR/5

carcin*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 tumo*):ab,ti OR (stomach NEAR/5 malig*):ab,ti OR (gastric NEAR/5 malig*):ab,ti

#2 endoscopic:ab,ti AND submucosal:ab,ti AND dissecti*:ab,ti

#3 endoscopic:ab,ti AND mucosal:ab,ti AND resecti*:ab,ti

#4 ESD:ab,ti OR EMR:ab,ti

#5 'digestive tract endoscopy'/exp

#6 'gastroscopy'/exp

#7 'endoscopic submucosal dissection'/exp

#8 'endoscopic mucosal resection'/exp

#9 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#10 #1 AND #9 **11,592**

#11 #1 AND #9 AND [2014-2016]/py **1775**

Cochrane (2014-2016 search – 11 January 2016)

#1 ((stomach OR gastric) AND (neoplas* OR cancer* OR tumo* OR carcin* OR malig*))

#2 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Endoscopy, Gastrointestinal] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Gastroscopy] explode all trees

#6 endoscopic AND submucosal AND dissecti*

#7 endoscopic AND mucosal AND resecti*

#8 ESD OR EMR

#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#10 #3 AND #9

P AND I: 265

Limit 2014-2016 37

CDSR: 2

DARE: 4

CENTRAL: 30

In total without duplicates between MEDLINE, EMBASE, Cochrane: 2110