



DUTCH
INSTITUTE
FOR CLINICAL
AUDITING

Goedgekeurde aanvraag gegevens ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek DUCA201906

Datum

Juni 2019

Titel onderzoek

Gender differences in tumor characteristics and outcomes after gastroesophageal surgery with perioperative chemo(radio)therapy for cancer.

Contactpersoon

M.C. Kalff, PhD student, Academisch Medisch Centrum

Aanvragersgroep

M.C. Kalff, PhD student, Academisch Medisch Centrum
A.D. Wagner, Oncoloog, Lausanne University Hospital
V.E.P.P. Lemmens, Hoofd onderzoek IKNL, IKNL
S.S. Gisbertz, Chirurg, Academisch Medisch Centrum
M.I. van Berge Henegouwen, Chirurg, Academisch Medisch Centrum

Beschrijving onderzoek

Vergeleken met vrouwen is de incidentie van slokdarmkanker bij mannen vele malen hoger (man/vrouw ratio van 4,4 bij adenocarcinoom en 2,7 bij plaveiselcelcarcinoom)¹. Dit verschil wordt eveneens waargenomen bij maagkanker (man/vrouw ratio van 1,97)². Opvallend hierbij is dat bij maagkanker deze ratio tevens verschillend is tussen verschillende leeftijdscategorieën³.

(Neo-)adjuvante chemo(radio)therapie is, in combinatie met een chirurgische resectie, een essentieel onderdeel van de behandeling voor maag- en slokdarmkanker. Ondanks dat de toxiciteit van chemotherapie verschillend is tussen mannen en vrouwen, wordt er bij de dosering geen onderscheid tussen de geslachten gemaakt⁴. Het verschil in toxiciteit tussen mannen en vrouwen kan worden verklaard op basis van een verschil in farmacokinetiek⁵. Bij verschillende tumoren met bijbehorende chemotherapeutikum wordt er bij de behandeling van vrouwen meer toxiciteit gezien, mogelijk passende bij overdosering. Echter, het minder vaak optreden van toxiciteit bij mannen zou daarentegen ook een uiting van relatieve onderdosering kunnen zijn⁴. Deze verschillen in toxiciteit kunnen de behandeling beïnvloeden, hebben een effect op de drug response en kunnen daarmee uiteindelijk ook verschillen in behandelingsuitkomsten veroorzaken. Daarnaast heeft de Nederlandse D1D2 trial een significant overlevingsverschil tussen mannen en vrouwen laten zien na een maagresectie met D2 lymfadenectomie zonder (neo-)adjuvante chemo(radio)therapie⁶, wat laat zien dat het verschil in uiteindelijke uitkomsten tussen mannen en vrouwen zelfs bestaat na alleen resectie.



DUTCH
INSTITUTE
FOR CLINICAL
AUDITING

Onderzoeksvraag:

Hypothese: Postoperatieve uitkomsten na maag- en slokdarmchirurgie met perioperatieve chemo(radio)therapie vanwege kanker verschillen tussen mannen en vrouwen.

Primaire eindpunt: Langetermijn overleving (1-, 3-, en 5-jaarsoverleving) na een maag-/slokdarmresectie vanwege kanker.

Secundaire eindpunten: 30-dagen morbiditeit en mortaliteit en oncologische uitkomsten (positieve lymfeklier ratio, radicaliteit en reactie op radiochemotherapie) na een maag-/slokdarmresectie vanwege kanker.

Onderzoeksopzet:

Het betreft een landelijke cohortstudie, waarin DUCA data te samen met Vektis data zal worden gebruikt om de langetermijnoverleving te vergelijken tussen mannen en vrouwen die een resectie hebben ondergaan vanwege een maag- of slokdarmcarcinoom. Daarnaast zal worden gekeken naar een verschil in patiënt- en pre en post-operatieve tumorkarakteristieken, de oncologische kwaliteit van de resectie, het optreden van postoperatieve complicaties en de 30-dagen/in-hospital mortaliteit tussen de geslachten.

Onderzoekspopulatie:

Patiënten die tussen 2011 en 2015 (neo-)adjuvante chemo(radio)therapie in combinatie met een resectie met curatieve intentie hebben ondergaan vanwege maag- of slokdarmkanker en zijn geregistreerd in de landelijke DUCA database zullen worden geïncludeerd.

Statistiek:

De karakteristieken tussen de beiden groepen zullen worden vergeleken (tenminste leeftijd, body mass index, ASA score, comorbiditeiten, (neo)adjuvante therapie, histologie, cTNM stadium, tumorlocatie en operatie techniek) waarna voor de verschillen tussen de groepen gecorrigeerd zal worden. Patiënt- en tumorkarakteristieken, behandeling en uitkomsten van gastro-oesophageale chirurgie met perioperatieve chemo(radio)therapie voor gastro-oesophageale kanker zullen worden vergeleken tussen mannen en vrouwen. Patiënten met slokdarmkanker zullen bij de analyses worden onderverdeeld in adenocarcinomen en plaveiselcelcarcinomen. Tevens zullen de groepen worden verdeeld in subgroepen op basis van leeftijdscategorieën. Mann-Whitney U of Student's t test zullen worden gebruikt bij continue variabelen en χ^2 of Fisher's exact test bij categoriale data om de verschillen in baseline waarden tussen de beide groepen te analyseren.

Overleving tussen beide groepen zal worden vergeleken middels de Kaplan-meier methode en getoetst worden met de log-rank toets. Multivariabele Cox-regressie zal gebruikt worden om te analyseren of een eventueel verschil in overleving tussen mannen en vrouwen persisteert na correctie voor patiënt- en tumorkarakteristieken. Indien er sprake is van een verschil in overleving tussen chirurgische patiënten van beide landen zal een multivariabele logistische regressie analyse worden verricht om mogelijke patiënt- en/of tumorkarakteristieken te identificeren die het verschil in overleving kunnen verklaren. Alle toetsen worden tweezijdig gedaan en $p < 0.05$ wordt als significant beschouwd.

Beoogde publicatie

Gender differences in tumor characteristics and outcomes after gastroesophageal surgery with perioperative chemo(radio)therapy for cancer.

Referenties:

1. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Arnold et al, 2015.
2. Global Incidence and Mortality Rates of Stomach Cancer and the Human Development Index: an Ecological Study. Khazaei et al, 2016.
3. Sex Disparity in Gastric Cancer: Female Sex is a Poor Prognostic Factor for Advanced Gastric Cancer. Kim et al, 2016
4. Sex differences in efficacy and toxicity of systemic treatments: an undervalued issue in the era of precision oncology. Özdemir et al, American Society of Clinical Oncology, 2018.
5. Gender differences in drug toxicity. Nicolson et al, Trends in Pharmacological Sciences, 2009.
6. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Songun et al, 2010