



Samenvatting van het proefschrift

M.F.J. Seesing

"Reducing pulmonary complications after esophagectomy for cancer"

Promotiedatum: 5 juli 2018

Universiteit: Universiteit van Utrecht

Promotores:

Prof. dr. R. van Hillegersberg

Prof. dr. F. Folkerts

Copromotores:

Dr. J.P. Ruurda

Dr. M.D.P. Luyer

Slokdarmkanker treft jaarlijks meer dan 450.000 mensen wereldwijd, waarvan ongeveer 2000 mensen in Nederland. Het is een agressieve ziekte, mede gekenmerkt door zijn hoge mortaliteit (400.000 sterfgevallen per jaar). Een op de 4 patiënten komt op het moment van de diagnose nog in aanmerking voor een curatieve behandeling. De curatieve behandeling van het slokdarmcarcinoom bestaat uit neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door een slokdarmresectie met een radicale lymfeklierdissectie en een buismaagreconstructie. Een slokdarmresectie wordt in meer dan de helft van de gevallen gevolgd door een of meerdere complicaties. Omdat de slokdarm een nauwe relatie heeft met de longen, worden pulmonale complicaties frequent gezien na de operatie. In dit proefschrift zijn meerdere strategieën onderzocht om het aantal pulmonale complicaties na slokdarmresectie te reduceren.

Deel I " Minimaal invasieve chirurgie"

De invloed van minimaal invasieve technieken binnen de chirurgie is afgelopen decennia sterk toegenomen. In 1992 werd voor het eerst de minimaal invasieve slokdarmresectie beschreven door Cushieri. Echter, pas in 2012 werd het eerste gerandomiseerde onderzoek gepubliceerd waaruit duidelijk werd dat minimaal invasieve slokdarmchirurgie leidt tot minder pulmonale infecties, een kortere opnameduur en een betere kwaliteit van leven na de operatie. In hoofdstuk 2 wordt beschreven wat de ontwikkelingen in de klinische praktijk zijn tussen 2007 en 2014. Door middel van een uitgebreide vragenlijst zijn wereldwijd, zowel in 2007 als 2014, slokdarmchirurgen gevraagd naar hun behandelstrategieën. Hieruit blijkt dat er wereldwijd een verschuiving in het chirurgische behandelplan heeft plaats gevonden. Alwaar in 2007 de meerderheid van alle patiënten een klassieke, open slokdarmresectie onderging met een anastomose in de nek, werd in 2014 bijna de helft middels een minimaal invasieve operatie met een anastomose in de thorax

behandeld. Deze studie laat zien dat er een sterke trend richting minimaal invasieve chirurgie in de behandeling van het slokdarmcarcinoom gaande is. Uit het onderzoek gepresenteerd in hoofdstuk 3 blijkt dat de wereldwijde verschuiving van open naar minimaal invasieve slokdarmchirurgie ook in Nederland sterk aanwezig is. Waar in 2011 nog 2 op de 5 patiënten een minimaal invasieve operatie ondergingen waren dat er in 2015 4 op de 5. Al zijn in eerder gepubliceerd onderzoek veel voordelen beschreven van een minimaal invasieve benadering, in deze landelijke studie blijkt dat de minimaal invasieve slokdarmresectie niet heeft geleid tot een afname van pulmonale complicaties, maar wel tot een toename van naadlekkage en re-interventies na de operatie. Desalniettemin verbleven patiënten minder lang in het ziekenhuis na een minimaal invasieve operatie en werden er ook meer lymfeklieren geresceerd. Het toegenomen aantal complicaties in de groep patiënten die in deze periode een minimaal invasieve slokdarmresectie ondergingen is mogelijk te verklaren door de lange leercurve van deze procedure. Mogelijk heeft de snelle nationale verspreiding van deze operatieve techniek geleid tot meer complicaties. Hoofdstuk 4 beschrijft de robot geassisteerde slokdarmresectie in het UMC Utrecht en is een uiteenzetting van mogelijke voordelen die de robot levert ten opzichte van conventionele minimaal invasieve technieken. Zo faciliteert de robot een uitgebreide lymfeklierdissectie van grote tumoren middels instrumenten met een intracorporeel gewricht, een natuurgetrouw driedimensionaal beeld met een hoge resolutie en uitvergroete weergave. Deze eigenschappen van de robot bieden eventueel ook mogelijkheden in de behandeling van grote of moeilijk gelegen tumoren. In hoofdstuk 5 wordt beschreven dat er geen verschillen zijn in het aantal postoperatieve complicaties en oncologische uitkomsten tussen de minimaal invasieve operatie uitgevoerd met de patiënt in buikligging (prone) versus de patiënt die op de linkerzijde (semiprone) ligt. Beide posities zijn veilig en daarom wordt aanbevolen om de positie te gebruiken waarbij de chirurg zich het meest comfortabel voelt.

Deel II "Perioperatieve zorg"

Dit deel van het proefschrift beschrijft verschillende perioperatieve strategieën om het aantal, of de ernst van, pulmonale complicaties te reduceren.

Het is essentieel om de patiënt optimaal voor te bereiden op behandeling om zodoende de uitkomsten van de behandeling te verbeteren. Een onderdeel van deze voorbereiding is het optimaliseren van de voedingsstatus van de patiënt. Een op de drie patiënten met slokdarmkanker presenteert zich bij de huisarts met ernstig gewichtsverlies. Het verbeteren van de voedingsstatus kan worden gedaan middels een nasojejunale- of nasoduodenale sonde (sonde via neus in maag of twaalfvingerige darm), orale voeding of het aanbrengen van een voedingsjejunostomie (voedingssonde via de buikwand in de dunne darm). Omdat orale voeding niet bij alle patiënten mogelijk is en de nasojejunale en nasoduodenale sondes oncomfortabel zijn en vaak luxeren, is de voedingsjejunostomie een veelgebruikte optie. Hoofdstuk 6 laat zien dat het vroegtijdig in de behandeling plaatsen van een voedingsjejunostomie weinig complicaties geeft, de voedingsstatus van de patiënt verbetert, en leidt tot een hoog percentage aan patiënten dat de volledige behandeling afmaakt met relatief weinig complicaties.

Het doel van het onderzoek in hoofdstuk 7 was om, behalve de incidentie en behandeling van peroperatief ontstane schade aan de nervus laryngeus recurrens, met name de gevolgen van een dergelijk letsel voor de patiënt op zowel korte als lange termijn te beschrijven. De incidentie van nervus laryngeus recurrens letsel

hangt af van het type operatie en komt met name voor bij patiënten die een transthoracale slokdarmresectie hebben ondergaan waarbij een anastomose gemaakt is in de hals. Deze complicatie zorgt voor heesheid en dankzij een verminderde slikfunctie voor een verhoogde kans op postoperatieve pulmonale complicaties en een verlengde opnameduur. Op lange termijn (>6 maanden) liet de helft van de patiënten met een letsel van de nervus laryngeus recurrens volledig hetstel zien zonder operatieve ingreep aan de stembanden. Bij ongeveer een kwart van de patiënten trad een partieel herstel op van de stemband functie en bij een kwart van de patiënten trad er geen herstel op waardoor zij zijn geopereerd aan de stembanden. 80% van deze laatste groep liet een volledig of partieel herstel van de stembandfunctie zien na de operatie.

Atriumfibrilleren, een snel en onregelmatig hartritme in beide boezems van het hart, is een vaak geobserveerde complicatie na een slokdarmresectie. Hoe deze complicatie ontstaat is nog onduidelijk. Het zou een gevolg kunnen zijn van directe schade aan het pericardium (hartzakje) tijdens de operatie, maar ook een gebrek aan zuurstof in de hartcellen zou kunnen leiden tot atriumfibrilleren. Dit zuurstofgebrek kan ontstaan door een infectie. Hoofdstuk 8 van dit proefschrift laat zien dat atriumfibrilleren, ontstaan na een slokdarmresectie, bijna nooit (9%) als enige complicatie optreedt en sterk geassocieerd is met andere infectieuze complicaties, met name naadlekkage en pulmonale complicaties. Verder wordt in de hoofdstuk beschreven dat atriumfibrilleren vaak tegelijkertijd met pulmonale complicaties optreedt, maar dat de diagnose meestal 4 dagen vóór de diagnose van naadlekkage wordt gesteld. Dit betekent dat dat atriumfibrilleren eventueel kan functioneren als een vroege waarschuwing voor het ontstaan van naadlekkage zo dat er tijdig diagnostiek en behandeling kan worden ingezet.

De meest voorkomende pulmonale complicatie na een slokdarmresectie is een longontsteking (pneumonie). Het is bewezen dat het optreden van een pneumonie de opnameduur, op zowel de chirurgische afdeling als de intensive care, verlengt en de kans op postoperatieve sterfte vergroot. Deze feiten onderstrepen het belang van onderzoek naar strategieën om de kans op het optreden van deze complicatie te verkleinen. Echter, de uitvoering van dit onderzoek wordt gehinderd door de afwezigheid van een gevalideerde definitie voor pneumonie. Momenteel bestaan er in de literatuur meer dan 18 verschillende definities voor pneumonie na slokdarmresectie, dit bemoeilijkt het vergelijken van resultaten van verschillende studies en ziekenhuizen.

In hoofdstuk 9 wordt een eerder ontwikkelde definitie voor pneumonie, gebaseerd op het aantal witte bloedcellen, de hoogte van lichaamstemperatuur en de bevindingen bij radiologisch onderzoek van de longen, vereenvoudigd en zowel intern als extern gevalideerd in Nederland. Hier wordt beschreven dat deze definitie, de "Uniform Pneumonia Score", een accurate definitie is voor pneumonie na slokdarmresectie binnen Nederland.

In hoofdstuk 10 wordt de Uniforme Pneumonie Score gevalideerd in een cohort Noord-Amerikaanse patiënten die een slokdarmresectie hebben ondergaan in Seattle, Washington. Ook hier blijkt de Uniforme Pneumonie Score een goede definitie voor pneumonie na slokdarmresectie te zijn. Dit onderzoek ondersteunt en vergroot de toepasbaarheid van dit scoringsmodel. Hieruit volgt dan ook de aanbeveling om de Uniform Pneumonia Score te gebruiken in toekomstig onderzoek met pneumonie na slokdarmresectie als uitkomstparameter.

Deel III "Minimaal invasieve chirurgie en neuro immuniteit"

In eerder onderzoek is aangetoond dat de pulmonale takken van de nervus vagus kunnen worden gespaard tijdens een minimaal invasieve slokdarmresectie. Deze zenuw zou een suppressief effect kunnen hebben op inflammatie. Het doel van de onderzoeken in dit deel van het proefschrift was om het effect van de nervus vagus op acuut ontstane longschade gedurende septische shock te beschrijven in een dierexperimentele setting. Verder is in dit deel van het proefschrift onderzocht of deze zenuw met vetverrijkte voeding kan worden gestimuleerd.

In hoofdstuk 11 wordt aangetoond dat het doornemen van de nervus vagus in de hals leidt tot een verergering van longschade en een vermindering van longfunctie in ratten waar acute longschade is geïnduceerd door het toedienen van lipopolysaccharide (celwandbestanddelen van gram-negatieve bacteriën die een sterke immuunrespons veroorzaken) via de luchtpijp. Op het moment dat de nervus vagus net onder het middenrif wordt doorgenomen (zo worden de aftakkingen naar de long gespaard) geeft dit geen effect op longschade. Deze bevindingen samen impliceren dat de pulmonale takken van de nervus vagus longschade kunnen verminderen en dat het sparen van de pulmonale takken van de nervus vagus gedurende een slokdarmresectie eventueel pulmonale complicaties kan reduceren. Echter, dit moet nog worden onderzocht in de praktijk.

Uit het onderzoek gepresenteerd in hoofdstuk 12 blijkt dat vetverrijkte voeding lipopolysaccharide geïnduceerde acute longschade in ratten verminderd door de lokale cytokineproductie te reduceren via de nervus vagus. Dit betekent dat het pre-operatief voeden van patiënten met vetverrijkte voeding eventueel kan leiden tot het voorkomen van pulmonale complicaties na slokdarmresectie, maar ook hier geldt dat dit nog in mensen moet worden uitgezocht.

Concluderend is een slokdarmresectie een zeer ingrijpende operatie, gekenmerkt door relatief veel postoperatieve complicaties. Met name pulmonale complicaties worden vaak geobserveerd. Alle facetten van de behandelingen dienen geoptimaliseerd te worden om zodoende een maximaal resultaat te behalen. Zo kan een voedingsjejunostomie voor en tijdens behandeling de fysieke status van de patiënt verbeteren en het tijdig postoperatief herkennen van complicaties, zoals nervus laryngeus recurrens letsel en atrium fibrilleren, leiden tot vroegtijdig ingrijpen en andere complicaties voorkomen. Verder kan minimaal invasieve chirurgie het postoperatieve herstel versnellen mits de leercurve geassocieerde morbiditeit wordt gecontroleerd. Bovendien biedt minimaal invasieve chirurgie de mogelijkheden om peroperatief de pulmonale takken van de nervus vagus te sparen, waardoor pulmonale complicaties eventueel gereduceerd kunnen worden. Om dit aan te tonen is verder onderzoek nodig.

Behoudens het optimaliseren van perioperatieve proces is het van belang dat we dezelfde taal spreken, en dus de zelfde definities hanteren. Door uniforme definities voor complicaties te gebruiken kunnen resultaten van ziekenhuizen en studies adequaat met elkaar kunnen worden vergeleken en verbeteringen worden gemaakt. Zo laat dit proefschrift zien dat de Uniform Pneumonia Score een goede en betrouwbare definitie is voor pneumonie na slokdarmresectie en zou daarom wereldwijd als uniforme definitie moeten worden gebruikt.