

# Proefschrift Marijn Koëter ‘The influence of treatment decisions on the outcome of esophageal cancer’

## Nederlandse samenvatting: ‘De invloed van behandelkeuzes op de uitkomst van slokdarmkanker’.

Promotie 29 juni 2018 aan de Erasmus universiteit Rotterdam.

In dit proefschrift worden verschillende patronen van zorg en de invloed van neoadjuvante behandeling op morbiditeit en oncologische uitkomst onderzocht bij patiënten met een slokdarmcarcinoom.

### Deel I Besluitvorming in behandeling van het slokdarmcarcinoom.

In de beschikbare wetenschappelijke literatuur wordt er met name aandacht besteed aan resultaten van behandelingen in een bepaald ziekenhuis. In deze literatuur wordt niet zozeer gekeken naar de gehele groep patiënten met een slokdarmcarcinoom in een populatie. Daarom was het doel van **hoofdstuk twee** om in een populatie onderzoek factoren te bepalen die van invloed zouden kunnen zijn op de overleving van patiënten met een slokdarmcarcinoom. Tevens was het doel om te onderzoeken of deze factoren een rol spelen in de besluitvorming voor het al dan niet krijgen van een curatieve behandeling. Tussen 2003 en 2010 werden 849 patiënten met een resectabel slokdarmcarcinoom geselecteerd uit de Eindhoven Kanker Registratie. Vijfenvertig procent van de patiënten kreeg een chirurgische behandeling. Behandelingen, zoals chirurgie en chemoradiatie, en tevens tumorstadium waren onafhankelijke voorspellers voor een betere overleving bij patiënten met een slokdarmcarcinoom. Hoewel leeftijd en sociaaleconomische status geen significante invloed hadden op de overleving, waren een hogere leeftijd en een lage sociaaleconomische status factoren die invloed hadden op het al dan niet krijgen van een curatieve behandeling bij patiënten met een resectabel slokdarmcarcinoom.

Chirurgische behandeling van het slokdarmcarcinoom is een complexe behandeling waarbij vaak postoperatieve morbiditeit optreedt, met name bij patiënten op leeftijd met veel comorbiditeit. Dit zou een argument kunnen zijn om deze patiëntengroep een alternatief voor een chirurgische behandeling te bieden. De meeste behandelstrategieën en richtlijnen zijn echter gebaseerd op klinische studies waarbij patiënten op leeftijd vaak zijn uitgesloten van deelname. Het doel van **hoofdstuk drie** was daarom om de verschillende patronen in de geleverde zorg te beschrijven en tevens te onderzoeken welke invloed dit heeft op de overleving bij oudere patiënten (75+) met een, in principe, curatief te behandelen slokdarmcarcinoom in Nederland. Tussen 2003 en 2013 werden 4501 oudere patiënten met een dergelijk curatief te behandelen slokdarmcarcinoom geselecteerd uit een nationale database van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Tussen 2003 en 2013 was er een toename in curatieve behandeling, waarbij het aandeel chirurgische behandeling al dan niet in combinatie met neoadjuvante therapie gelijk bleef, maar er een significante toename was in de toepassing van definitieve chemoradiatie bij de oudere patiëntengroep. Deze toename van definitieve chemoradiatie was met name te zien bij oudere patiënten met een plaveiselcel carcinoom. Multivariabele analyse liet zien dat er geen verschil was in overleving bij oudere patiënten met een plaveiselcel carcinoom die werden behandeld met neoadjuvante chemo(radio)therapie gevolgd door chirurgie danwel met definitieve chemoradiatie. Echter, bij oudere patiënten met een adenocarcinoom was de overleving na neoadjuvante chemo(radio)therapie gevolgd door chirurgie significant beter dan na alleen chirurgie of definitieve chemoradiatie.

Door de centralisatie van zorg in Nederland wordt de behandeling van het slokdarmcarcinoom nu met name uitgevoerd in regionale verwijscentra. In deze verwijscentra worden de patiënten besproken in multidisciplinaire teams en behandeld volgens de nationale richtlijnen en recente wetenschappelijk literatuur. Concentratie van zorg bij het slokdarmcarcinoom heeft geleid tot een verbetering in overleving. Echter, de meeste patiënten met een slokdarmcarcinoom worden in Nederland niet gediagnosticeerd in een expertise centrum maar in een verwijzend ziekenhuis waar wellicht niet alle expertise op het gebied van slokdarmkanker aanwezig is. De beslissing om een patiënt al dan niet door te verwijzen naar een expertise centrum voor verdere behandeling wordt gemaakt in het ziekenhuis van diagnose. Derhalve was het doel van **hoofdstuk vier en hoofdstuk vijf** om bij patiënten met een resectabel slokdarmcarcinoom de relatie tussen het ziekenhuis van diagnose en de kans op een curatieve behandeling te onderzoeken. Daarnaast werd deze kans op een curatieve behandeling gerelateerd aan de kans op overleving. Voor **hoofdstuk vier** werden 849 patiënten met een potentieel resectabel slokdarmcarcinoom in de periode 2003 tot 2010 geselecteerd uit de Eindhoven Kanker Registratie. In deze registratie wordt comorbiditeit systematisch geregistreerd waardoor het mogelijk is om een multivariabele regressie analyse toe te passen waarbij wordt gecorrigeerd voor comorbiditeit. Het percentage patiënten dat een

chirurgische resectie onderging varieerde tussen de 33 en 67%. Tevens werd er een grote variatie gezien tussen de verwijzende ziekenhuizen met betrekking tot de kans op het krijgen van definitieve chemoradiatie (8% tot 25%). De patiënten gediagnosticeerd in een meerderheid van de ziekenhuizen hadden minder kans op het krijgen van een in opzet curatieve behandeling (chirurgie of definitieve chemoradiatie) dan patiënten die werden gediagnosticeerd in het verwijscentrum met de hoogste kans op een curatieve behandeling. Daarnaast liet de multivariabele overlevingsanalyse zien dat ziekenhuis van diagnose een duidelijk effect had op de overleving. Voor **hoofdstuk vijf** werd een landelijke studie verricht en werden 13017 patiënten met een potentieel resectabel slokdarmcarcinoom, gediagnosticeerd in 91 ziekenhuizen tussen 2005 en 2013, geselecteerd uit de nationale Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Afhankelijk van het ziekenhuis van diagnose, bleek het aantal patiënten dat een behandeling met een curatieve intentie kreeg te variëren van 37% tot 83% en van 45% tot 86% in respectievelijk de perioden 2005-2009 en 2010-2013. Multivariabele overlevingsanalyse liet zien dat patiënten gediagnosticeerd in ziekenhuizen met een lage kans op het ondergaan van een in opzet curatieve behandeling een slechtere overleving hadden dan patiënten welke werden gediagnosticeerd in een ziekenhuis met een hoge kans op het krijgen van een dergelijke curatieve behandeling. Beide studies lieten, afhankelijk van het ziekenhuis van diagnose, een grote variatie zien in de kans op het krijgen van een in opzet curatieve behandeling bij het slokdarmcarcinoom, welke tevens de overlevingskansen van deze patiënten beïnvloedde. Regionaal multidisciplinair (video-)overleg met betrokkenheid van slokdarmkanker experts zou een oplossing kunnen zijn voor alle patiënten gediagnosticeerd met een slokdarmcarcinoom. Dergelijke besluitvorming zou kunnen zorgen voor een betere selectie van patiënten die in aanmerking komen voor een curatieve behandeling welke zal leiden tot een verbetering in overleving op de lange termijn.

## **Deel II De invloed van neoadjuvante behandeling op morbiditeit en oncologische uitkomst na slokdarmchirurgie**

Patiënten, gediagnosticeerd met een slokdarm/maag overgangstumor (cardiacarcinoom), worden behandeld door middel van een slokdarmresectie gevolgd door een buismaagreconstructie of door een (totale) maagresectie met oesophagojejunostomie. De beschikbare wetenschappelijke literatuur geeft nog geen sluitend bewijs over de beste behandeling voor patiënten met een cardiacarcinoom. In **hoofdstuk zes** werd - door middel van een populatie onderzoek - de zorgpatronen en behandelstrategieën bij patiënten met een resectabel adenocarcinoom van de cardia onderzocht, en werden oncologische uitkomsten vergeleken. Voor dit onderzoek werden uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) 1196 patiënten geselecteerd met een in potentie resectabel cardiacarcinoom (gediagnosticeerd tussen 2005 en 2012) die werden behandeld met een chirurgische resectie. Negenenzeventig procent van de patiënten werd behandeld met een slokdarmresectie en 21% met een maagresectie. Tussen deze twee behandelingen werden gelijkwaardige chirurgische uitkomsten gezien wat betreft lymfeklieropbrengst, lymfeklier ratio and radicaliteit. Daarnaast werd er onafhankelijk van neoadjuvante behandeling geen verschil in overleving gezien tussen patiënten die werden behandeld met een slokdarmresectie danwel een maagresectie. Echter de perioperatieve chemotherapie en de neoadjuvante chemoradiatie waren beiden bepalend voor de oncologische uitkomst. Daaruit is gebleken dat perioperatieve behandeling met chemotherapie dan wel chemoradiatie een belangrijkere rol speelde in de overleving dan de chirurgische benadering.

Een chirurgische resectie wordt routinematig uitgevoerd 2 tot 8 weken nadat de neoadjuvante chemoradiatie is afgerond, gebaseerd op richtlijnen al dan niet uit gerandomiseerd onderzoek. Echter in de praktijk wordt de chirurgische resectie vaak uitgesteld door verschillende factoren, zoals toxiciteit na neoadjuvante chemoradiatie, comorbiditeit, slechte fysieke gesteldheid of door logistieke problemen. Het is onduidelijk of de lengte van de wachttijd tussen operatie en neoadjuvante behandeling invloed heeft op de postoperatieve uitkomst. In **hoofdstuk zeven** werd geëvalueerd of de wachttijd tussen de neoadjuvante chemoradiatie en de chirurgische resectie invloed heeft op het postoperatieve beloop, de pathologische respons en overleving op de lange termijn bij patiënten met een adenocarcinoom van de slokdarm. Tussen 2001 en 2014 werden 190 patiënten met een adenocarcinoom van de slokdarm behandeld met neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door een slokdarmresectie. Bij 125 patiënten was de wachttijd tussen neoadjuvante behandeling en de chirurgische resectie meer dan 8 weken. Multivariabele analyse liet zien dat het tijdsinterval tot chirurgie geen significante invloed had op de postoperatieve morbiditeit, pathologische respons and 5-jaarsoverleving. Deze resultaten toonden aan dat - indien nodig - het veilig is om de chirurgische resectie meer dan 8 weken na het afronden van neoadjuvante chemoradiatie te verrichten. Echter het liet ook zien dat het uitstellen van de chirurgische resectie geen extra voordelen geeft.

Bij de behandeling van patiënten in Nederland met een niet uitgezaaid slokdarmcarcinoom heeft neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door transhiatale of transthoracale slokdarmresectie de voorkeur. Een slokdarm operatie heeft een hoge postoperatieve morbiditeit en tevens complicaties gerelateerd aan de anastomose zoals lekkage en stenose. Neoadjuvante chemoradiatie zou een rol kunnen spelen in het ontstaan van deze postoperatieve anastomose complicaties. Het doel van **hoofdstuk acht en negen** was derhalve om de invloed van dosis van de

bestraling op de fundus van de maag op het ontstaan van anastomose gerelateerde complicaties te onderzoeken. Voor **hoofdstuk acht** werden 53 patiënten opgenomen in het onderzoek met een slokdarmcarcinoom die tussen 2009 en 2011 in het Catharina Ziekenhuis werden behandeld met neoadjuvante chemoradiatie (41.4 Gy gecombineerd met chemotherapie), gevolgd door een transhiatale slokdarmresectie met een cervicale anastomose. Op de planning CT, werd de radiatie dosis op de fundus van de maag - waar de toekomstige anastomose mee zou worden gemaakt - bepaald. Bij 25.5% van de patiënten ontstond een naadlekkage en bij 45.3% een naadstenose. Multivariabele analyse liet echter geen invloed van radiatie dosis zien op het ontstaan van naadlekkage en stenose. Voor **hoofdstuk negen** werden 364 patiënten met een slokdarmcarcinoom die zijn behandeld met neoadjuvante chemoradiatie (41.4Gy gecombineerd met chemotherapie) gevolgd door een slokdarmresectie met een cervicale naad in het onderzoek opgenomen. Deze patiënten zijn gediagnosticeerd in twee hoogvolume ziekenhuizen (het Catharina Ziekenhuis Eindhoven en het Academisch Medisch Centrum Amsterdam). De toekomstige anastomose regio van de maag fundus werd bepaald en daarnaast werd de gemiddelde dosis, en de bovengrens mediastinale planning target volume (PTV) in relatie tot de mediastinale lengte uitgedrukt als mediastinaal ratio berekend. In deze groep ontstond bij 22% van de patiënten een naadlekkage en bij 41% een naadstenose. Een gemiddelde dosis van 24.2 Gy op de toekomstige anastomose regio had ook in deze grotere en multi-institutionele studie geen invloed op de incidentie van naadlekkage of stenose. Bij 28% van de patiënten ontwikkelde zich een ernstige complicatie (Clavien Dindo 3B of hoger). Er werd wel een relatie gezien tussen het ontstaan van ernstige complicaties en de mediastinale PTV bovengrens in relatie met de mediastinale lengte. De geconstateerde relatie suggereerde dat een hogere mediastinale PTV bovengrens bij patiënten na slokdarmresectie met buismaagreconstructie en cervicale anastomose en hogere kans hadden op het ontwikkelen van ernstige postoperatieve complicaties. Deze mogelijk hogere kans op ernstige complicaties moet worden afgezet tegen de potentiële overlevingswinst van een hogere mediastinale PTV bovengrens.