

Towards individualized treatment for esophageal cancer

Peter S.N. van Rossum

Promotoren: Prof. dr. M. van Vulpen
Prof. dr. R. van Hillegersberg

Copromotoren: Dr. J.P. Ruurda
Dr. G.J. Meijer

SAMENVATTING

Slokdarmkanker is de achtste meest voorkomende kankersoort wereldwijd met ruim 450.000 nieuwe gevallen per jaar en ruim 400.000 sterftegevallen per jaar. Ondanks recente verbeteringen in de diagnostiek en behandeling van slokdarmkanker blijft de aandoening een verwoestende ziekte met een 5-jaarsoverleving van slechts 15-25%. Omdat de prognose veelal slecht is wordt vaak voor verschillende combinaties van chirurgie, chemotherapie en radiotherapie gekozen (in plaats van een enkele behandeling) om zo de kansen op genezing te vergroten. Voor patiënten is het grote aantal invasieve behandelingen zwaar om te ondergaan, mede omdat de behandelingen substantiële risico's op bijwerkingen en complicaties met zich mee brengen, terwijl men op individueel niveau niet weet of alle componenten van de behandeling daadwerkelijk bijdragen aan de gewenste uitkomst. De onderzoeken die gepresenteerd zijn in dit proefschrift zijn erop gericht om een individuele behandeling op maat mogelijk te maken voor patiënten met slokdarmkanker. Het doel is om componenten van de behandeling die het beste zijn voor de individuele patiënt nauwkeurig te kunnen selecteren en componenten van de behandeling die weinig bijdragen aan het welzijn van de patiënt (of deze zelfs verslechteren) achterwege te kunnen laten. Om dit doel te bereiken werden belangrijke huidige beperkingen blootgelegd en verbeteringen aangedragen ten aanzien van de diagnostiek, de behandelingsstrategieën, het evalueren van het effect van gecombineerde chemotherapie en radiotherapie op de slokdarmtumor en de risicoschatting, preventie en behandeling van complicaties na een slokdarmoperatie.

DEEL I. BEELDVORMING BIJ SLOKDARMKANKER

In dit deel van het proefschrift werd de huidige waarde en toekomstige potentie van MRI, PET en CT scantechieken voor het op maat maken van de behandeling voor slokdarmkanker onderzocht. In dat kader werden aanknopingspunten gezocht vanuit de literatuur met potentie voor nader klinisch onderzoek.

MRI speelt momenteel geen belangrijke rol in de standaardzorg voor patiënten met slokdarmkanker. Echter, in **Hoofdstuk 2 en 3** werd aangetoond dat de beeldkwaliteit van MRI voor slokdarmkanker sterk is verbeterd in de afgelopen jaren door technologische vooruitgang, waardoor gelijkwaardige of zelfs betere resultaten worden bereikt voor diagnostiek vergeleken met de technieken (PET, CT, endoscopische echografie) die momenteel standaard toegepast worden. Recente innovaties werden beschreven die in de nabije toekomst MRI-gestuurde

radiotherapie voor slokdarmkanker mogelijk maken, waardoor gerichter bestraald kan gaan worden met meer effect en minder bijwerkingen. Tot slot werd beschreven dat er groeiend bewijs is dat bepaalde nieuwe MRI technieken (al dan niet in combinatie met PET/CT) het effect van radiotherapie en chemotherapie op de tumor kunnen voorspellen (zie ook Deel III). Als zodanig hebben moderne MRI scantechnieken (al dan niet in combinatie met PET/CT) grote potentie voor het bijdragen aan een behandeling op maat voor ieder individu met slokdarmkanker in de nabije toekomst.

In **Hoofdstuk 4** werd aandacht besteed aan de potentiële rol van het opkomende wetenschappelijke veld genaamd ‘radiomics’, waarin additionele informatie uit standaard medische beelden wordt geëxtraheerd. De wetenschappelijke literatuur suggereert dat kwantificatie van de heterogeniteit van tumoren op beeldvorming –door de relatie met biologische tumorkarakteristieken– van toegevoegde waarde kan zijn bij slokdarmkanker voor diagnostiek, het voorspellen van het effect van de behandeling (zie ook Deel III) en het voorspellen van de prognose. Als zodanig zouden ‘radiomics’ benaderingen kunnen bijdragen aan het afstemmen van de behandeling op individueel niveau.

Uit het onderzoek gepresenteerd in **Hoofdstuk 5** blijkt dat PET of geïntegreerde PET/CT scans betrouwbaar zijn voor het detecteren of uitsluiten van teruggekeerde slokdarmkanker na een slokdarmoperatie. De teruggekeerde slokdarmkanker kan gedetecteerd worden op PET(/CT) in 96% van de patiënten die daadwerkelijk teruggekeerde kanker hebben; in 78% van de patiënten die geen teruggekeerde kanker hebben toont PET(/CT) ook geen verdachte afwijkingen. Daarmee lijkt PET(/CT) gevoeliger voor teruggekeerde slokdarmkanker dan de standaard toegepaste technieken voor deze indicatie (CT en endoscopie). Daarom dient PET(/CT) in grote lijnen de andere technieken te vervangen voor deze indicatie, zodat minder patiënten onterecht gerustgesteld worden en geen behandeling (op maat) krijgen.

DEEL II. GECOMBINEERDE BEHANDELINGSSTRATEGIEËN

In dit deel van het proefschrift werden de verscheidene behandelingsstrategieën voor slokdarmkanker vergeleken. Zowel behandelingsstrategieën met als doel te genezen (curatieve intentie) alsook strategieën met als doel de kwaliteit van leven te optimaliseren en de overleving te verlengen indien genezing niet meer mogelijk is (palliatieve intentie) werden bestudeerd.

Wereldwijd worden twee behandelingsstrategieën met curatieve intentie het meeste toegepast bij patiënten met slokdarmkanker zonder uitzaaiingen, namelijk een combinatie van gelijktijdig chemotherapie en radiotherapie gevolgd door een operatie (preoperatieve chemoradiatie) of chemotherapie gevolgd door een operatie en daarna wederom chemotherapie (perioperatieve chemotherapie). In **Hoofdstuk 6** werden deze strategieën met elkaar vergeleken in een groep patiënten uit het UMC Utrecht ten aanzien van bijwerkingen, het effect van de preoperatieve behandeling op de tumor bij pathologisch onderzoek na de operatie en de prognose op lange termijn. Beide strategieën bleken geassocieerd met een vergelijkbare kans op ernstige bijwerkingen. Hoewel preoperatieve chemoradiatie een groter effect had op de slokdarmtumoren bij pathologisch onderzoek en de kans op teruggekeerde slokdarmkanker in het operatiegebied en nabijgelegen lymfeklieren reduceerde, leidden deze bevindingen niet tot betere algehele overlevingskansen vergeleken met perioperatieve chemotherapie.

Hoofdstuk 7 is een uiteenzetting van de palliatieve behandelingsmogelijkheden voor patiënten met slokdarmkanker die niet geopereerd kunnen worden en waarbij het doel is om passageklachten en andere kanker-gerelateerde symptomen te bestrijden, de kwaliteit van leven te verbeteren en de overlevingsduur te verlengen. Recente wetenschappelijke onderzoeken omtrent de individuele indicaties voor de verschillende behandelingsstrategieën zoals chemotherapie, zogenaamde ‘targeted’ agentia, uitwendige en inwendige radiotherapie, chirurgie en stentplaatsing werden bediscussieerd. Het doel was om behandelend artsen een leidraad aan te reiken voor klinische besluitvorming op het niveau van de individuele patiënt.

Het doel van het onderzoek in **Hoofdstuk 8** was om factoren te identificeren die de overleving beïnvloeden vanaf het moment dat er teruggekeerde slokdarmkanker is vastgesteld na een eerdere slokdarmoperatie. De bevinding dat 50% van de patiënten reeds 3 maanden na het vaststellen van de teruggekeerde slokdarmkanker overleden was, benadrukt het belang en de complexiteit van het vinden van een goede balans tussen de (veelal beperkte) effectiviteit van behandeling en de (vaak zware) last daarvan in iedere individuele patiënt afzonderlijk. Terugkeer van slokdarmkanker in de vorm van uitzaaiingen (in plaats van lokaal in het operatiegebied of nabijgelegen lymfeklieren) en meer dan 3 teruggekeerde plekken waren onafhankelijke prognostische factoren geassocieerd met een slechtere overleving, ongeacht de primaire tumorkarakteristieken. Deze bevindingen kunnen helpen in het selecteren van welke patiënten met teruggekeerde slokdarmkanker te behandelen en welke niet.

DEEL III. VOORSPELLING VAN BEHANDELINGSEFFECT

Het doel van de onderzoeken in dit deel van het proefschrift was om componenten van de behandeling die het beste zijn voor de individuele patiënt accuraat te kunnen selecteren en componenten van de behandeling die weinig bijdragen aan het welzijn van de patiënt (of deze zelfs verslechteren) achterwege te kunnen laten.

In **Hoofdstuk 9** werd gekeken naar de waarde van endoscopische biopsie en endoscopische echografie om na het afronden van preoperatieve chemoradiatie te bepalen of er nog resttumor is of dat de tumor geheel verdwenen is. Een nauwkeurige bepaling hiervan voorafgaand aan de operatie zou een orgaansparend beleid mogelijk kunnen maken waarbij de ingrijpende operatie (waarbij de slokdarm verwijderd) achterwege gelaten zou kunnen worden. Uit het onderzoek kwam naar voren dat endoscopische biopten inderdaad geen resttumor tonen bij 91% van de patiënten met daadwerkelijk geen resterende tumor in de slokdarm, maar ook in 65% van de patiënten die nog wel ergens in de slokdarm resterend tumorweefsel hebben. Endoscopische echografie toont daarentegen een beeld van resttumor in 96% van de patiënten met daadwerkelijk een resttumor, maar ook in 89% van de patiënten zonder resterend tumorweefsel. De onbetrouwbaarheid van deze endoscopische technieken maakt dat ze niet gebruikt kunnen worden om bij patiënten (waarbij de tumor helemaal weg lijkt) de operatie achterwege te laten.

Het onderzoek in **Hoofdstuk 10** betreft een onderzoek in een patiëntenpopulatie van het MD Anderson Cancer Center, Houston (Texas), waarin de toegevoegde waarde werd bestudeerd van (1) de subjectieve beoordeling van PET scans vóór en na preoperatieve chemoradiatie, (2) traditionele kwantitatieve PET-metingen en (3) kwantitatieve 'radiomics' metingen op PET, voor het voorspellen van de aanwezigheid versus afwezigheid van resttumor na preoperatieve chemoradiatie. Hoewel de drie bestudeerde mogelijkheden voor het interpreteren van PET scans statistisch gezien tot een betere voorspelling van de uitkomst leidden, was het onderscheidend vermogen van deze voorspelling nog niet goed genoeg om op grond daarvan te besluiten een individuele patiënt wel of niet te opereren. Deze bevinding wijst erop dat PET een redelijke indicatie geeft van het effect van chemoradiatie op slokdarmtumoren, maar dat het op zichzelf staand niet nauwkeurig genoeg is om de klinische besluitvorming te veranderen en dat andere (aanvullende) methoden dus erg wenselijk zijn.

In **Hoofdstuk 11 en 12** worden de eerste resultaten beschreven van een klinische studie die werd uitgevoerd in het UMC Utrecht en het Antoni van Leeuwenhoek/Nederlands Kanker

Instituut bij patiënten met slokdarmkanker met als doel de waarde van twee nieuwe MRI scantechnieken genaamd ‘diffusie-gewogen’ MRI (Hoofdstuk 11) en ‘dynamische contrast-versterkte’ MRI (Hoofdstuk 12) te bepalen voor het voorspellen het effect van preoperatieve chemoradiatie op slokdarmtumoren. MRI scans werden vervaardigd voorafgaand aan de behandeling, na de eerste 2-3 weken van chemoradiatie en na afloop van de chemoradiatie (vlak vóór de operatie). Op de diffusie-gewogen MRI scans –verkregen op deze 3 tijdstippen– werd de ‘apparent diffusion coefficient’ (ADC) waarde van de tumor bepaald, wat een maat is voor de vrije beweeglijkheid van water moleculen binnen de tumor als een marker voor microstructurele dichtheid. Op de dynamische contrast-versterkte MRI scans werd de zogenaamde ‘area-under-the-concentration versus time curve’ (AUC) waarde van de tumor bepaald op de 3 tijdstippen, wat een maat is voor de bloedstroom, vasculaire permeabiliteit en de fractie van interstitiële weefselruimte van de tumor.

De door behandeling geïnduceerde veranderingen van de tumor ADC (diffusie) en AUC (vascularisatie) waarden gedurende de chemoradiatie is sterk voorspellend gebleken voor het daadwerkelijke effect op de tumor zoals bepaald door de patholoog na de operatie. Zo bleek bij 20 patiënten dat de verandering in tumor ADC gedurende de eerste 2-3 weken 100% nauwkeurig was in het voorspellen van afwezigheid van resttumor na de behandeling en dat een voorspelling van resttumor in 94% van de gevallen juist was. Ook bleek bij 26 patiënten dat de verandering in tumor AUC na chemoradiatie 71% nauwkeurig was in het voorspellen van afwezigheid van resttumor na de behandeling en dat een voorspelling van resttumor in 93% van de gevallen juist was. Zowel ADC als AUC metingen bleken tevens redelijk goed in staat om vroeg tijdens de behandeling slokdarmtumoren die niet (of nauwelijks) reageerden op chemoradiatie te identificeren. Vanwege deze veelbelovende resultaten in een relatief kleine eerste studie, zijn grotere studies met meer patiënten nodig om de exacte waarde van diffusie-gewogen en dynamische contrast-versterkte MRI scans in deze setting te bepalen. Wij zijn reeds een dergelijke studie gestart, die direct tot gevolg kan hebben dat de zeer intensieve slokdarmbehandeling beter kan worden afgestemd op de individuele patiënt (en zijn of haar wensen) en dat overbehandeling kan worden voorkomen met een betere kwaliteit van leven tot gevolg.

Het doel van het onderzoek in **Hoofdstuk 13** was om de waarde van PET scans te bepalen voor het voorspellen van het effect van een andere steeds meer toegepaste behandelingsstrategie. Additionele inductie chemotherapie voorafgaand aan preoperatieve chemoradiatie wordt soms

toegepast in een poging onzichtbare (micro-)uitzaaiingen te elimineren. In deze setting werd in een serie uit het MD Anderson Cancer Center gevonden dat het maken van PET scans vóór en na inductie chemotherapie (vóór preoperatieve chemoradiatie) nuttig lijkt om vroegtijdig die patiënten te identificeren die niet of nauwelijks baat hebben van de opvolgende preoperatieve chemoradiatie. Als zodanig heeft PET de potentie om een behandeling op maat mogelijk te maken in deze setting.

DEEL IV. ZORG RONDOM DE OPERATIE

Bij een operatie voor slokdarmkanker wordt de continuïteit van het verteringskanaal veelal hersteld door de maag tot een buis te vormen (buismaag). De buismaag wordt dan door de borstkas omhoog opgetrokken en vervolgens wordt vaak een nieuwe verbinding (naad) gemaakt in de hals. Lekkage van deze naad in de hals is een gevreesde complicatie na een slokdarmoperatie, dat ongeveer bij 10 tot 30% van de patiënten voorkomt en gepaard gaat met een verhoogde kans op een gecompliceerd beloop en overlijden na de operatie. Preoperatieve voorspelling van het individuele risico van een patiënt op het krijgen van naadlekkage is erg lastig door het ontbreken van goede voorspellende factoren. Hiertoe werd in dit deel van het proefschrift op zoek gegaan naar oorzaken en risicofactoren voor naadlekkage en mogelijke preventieve maatregelen en behandelingen.

In **Hoofdstuk 14** werd een praktisch scoresysteem aangedragen waarmee de hoeveelheid en locatie van calcificaties in de slagaders die de buismaag van bloed voorzien kan worden gescoord op routinematig verkregen diagnostische CT scans bij slokdarmkanker. In een groep van 246 patiënten behandeld in het UMC Utrecht werd gevonden dat zowel milde als majeure calcificatie van de aorta geassocieerd was met een verhoogd risico op ontwikkelen van naadlekkage na de operatie. Ook werd een onafhankelijke associatie gevonden tussen calcificaties in kleinere aanvoerende slagaders van de buismaag en de kans op naadlekkage. Deze nieuw ontdekte risicofactor is belangrijk, omdat het kan helpen met het selecteren van hoog-risico patiënten die baat kunnen hebben van preventieve maatregelen.

Omdat calcificatie van de aanvoerende slagaders van de buismaag voor het eerst als risicofactor voor naadlekkage werd geïdentificeerd, was validatie van deze bevindingen noodzakelijk en dit werd gedaan in **Hoofdstuk 15**. In een externe serie patiënten behandeld in Ziekenhuisgroep Twente, Almelo en het Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, werd inderdaad bevestigd dat calcificatie van de aorta geassocieerd was met het risico op naadlekkage na de operatie.

In **Hoofdstuk 16** werd het huidige experimentele en klinisch-wetenschappelijke bewijs voor preoperatieve ischemische conditionering van de maag uiteengezet, dat als doel heeft om het risico op naadlekkage te verkleinen. De verschillende technieken werden beschreven die een deel van de bloedaanvoer van de maag af te sluiten om tijd te geven aan de overgebleven bloedvaten om zich aan te passen aan de acute ischemie die optreedt bij de formatie van de buismaag in tweede instantie. De beschikbare onderzoeken hebben het effect van preoperatieve ischemische conditionering slechts bestudeerd in ongeselecteerde patiëntgroepen zonder dat werd geprobeerd een subgroep te selecteren die er het meeste baat bij zou kunnen hebben (een hoog-risico groep). Deze bevinding laat ruimte voor verbetering in het selecteren van patiënten voor ischemische conditionering in de toekomst, bijvoorbeeld door middel van de calcificatiescore.

In **Hoofdstuk 17** werd de potentiële relatie tussen postoperatieve complicaties (naadlekkage en longontsteking) en vitale parameters tijdens de operatie en in de eerste dag na de operatie op de Intensive Care bestudeerd. Bij een laagste pH waarde gemeten tijdens de operatie lager dan 7.25 was het risico op naadlekkage aanzienlijk verhoogd (51% versus 12%). Bij een hoogste pH waarde gemeten tijdens de operatie hoger dan 7.34 en een gemiddelde arteriële druk in de eerste 12 uur na de operatie onder 88 mmHg was het risico op longontsteking aanzienlijk verhoogd (52% versus 23% en 49% versus 9%, respectively). Deze bevindingen onderstrepen het belang van het stellen van strikte doelen tijdens de operatie met betrekking tot vitale parameters en dragen bij aan een individuele risicoschatting voor belangrijke complicaties.

Een andere potentiële risicofactor voor naadlekkage na een slokdarmoperatie die reeds sporadisch werd beschreven in de literatuur betreft de bestralingsdosis op het bovenste deel van de maag voorafgaand aan de operatie, wat in meer detail werd onderzocht in **Hoofdstuk 18**. In een groep patiënten die preoperatieve chemoradiatie gevolgd door een slokdarmoperatie onderging werd de bestralingsdosis berekend op het bovenste deel van de maag (wat later het kwetsbare deel is van de naad in de hals). Hogere dosis levels op het bovenste deel van de maag waren geassocieerd met een verhoogd risico op naadlekkage, wat suggereert dat men de dosis daar zou moeten minimaliseren bij het plannen van preoperatieve radiotherapie.

Als er dan lekkage van de naad in de hals optreedt kan het zich op 2 manieren manifesteren: alleen in de hals of in de hals en in het mediastinum. Een vergelijking tussen deze 2

manifestaties ten aanzien van geassocieerde symptomen, behandelingen en uitkomsten werd gepresenteerd in **Hoofdstuk 19**. Bij patiënten met een naadlekkage in de hals werd gevonden dat een positieve SIRS score sterk verdacht is voor mediastinale manifestatie, ongeacht de bevindingen bij inspectie van de halswond. Drainage van het mediastinum via de halswond was effectief in 41% van alle patiënten met mediastinale manifestatie. Bij de overige 59% van de patiënten met mediastinale manifestatie was een thoracoscopie of thoracotomie noodzakelijk. Patiënten met mediastinale manifestatie hadden een langere tijd nodig om weer tot eten te komen en waren langer opgenomen in het ziekenhuis. Als zodanig bieden de bevindingen in dit hoofdstuk handvaten voor de zorg van individuele patiënten met naadlekkage.

Concluderend is iedere patiënt met slokdarmkanker een uniek en autonoom persoon met unieke patiëntgerelateerde en tumorgerelateerde kenmerken. Om structuur en vergelijkbaarheid in zorgkwaliteit en wetenschap te borgen worden al deze unieke patiënten van oudsher middels zorgprotocollen 'in hokjes gestopt'. Deze manier van zorg en wetenschap heeft erg veel verbetering gebracht in de overlevingskansen van patiënten met slokdarmkanker in de afgelopen decennia. Echter, deze ontwikkelingen hebben ertoe geleid dat grote groepen patiënten heden een veelvoud van zware behandelingen moeten ondergaan waarvan bekend is dat een groot aantal individuen geen baat heeft van 1 of meer van die behandelingen (overbehandeling) of nog steeds onterecht 1 of meer behandelingen niet of onvoldoende krijgt (onderbehandeling). Nu is de tijd om vanuit de goede basis van behandelingsopties de unieke patiënt zelf centraal te stellen en niet het bijbehorende hokje. De onderzoeken in dit proefschrift dragen bij aan deze ontwikkeling waarin steeds meer gestreefd wordt naar een behandeling op maat voor de individuele patiënt met slokdarmkanker door gebruik te maken van geavanceerde beeldvormende technieken en voorspellende mathematische modellen voor individuele effect- en risicoschattingen.