

# Orgaansparende behandeling van slokdarmcarcinoom

Organ-sparing therapy for esophageal cancer

drs. B.M. Eyck<sup>1</sup>, drs. B.J. van der Wilk<sup>1</sup>, dr. M.C.W. Spaander<sup>2</sup>, dr. R. Valkema<sup>3</sup>, dr. S.M. Lagarde<sup>4</sup>, dr. B.P.L. Wijnhoven<sup>4</sup>, prof. dr. J.J.B. van Lanschot<sup>4</sup>

## SAMENVATTING

De huidige in opzet curatieve behandeling van een lokaal gevorderd slokdarmcarcinoom bestaat uit neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door een slokdarmresectie. Bij ongeveer een derde van deze patiënten wordt tijdens pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat geen tumorresidu meer teruggevonden. Bij deze patiënten kan standaardresectie mogelijk achterwege worden gelaten. Tijdens klinische responsevaluaties tot 12 weken na neoadjuvante chemoradiatie kan een tumorresidu gedefinieerd als meer dan 10% tumorcellen (TRG3-4) met een nauwkeurigheid van 90% worden aangetoond door middel van een combinatie van PET-CT, endoscopie met 'bite-on-bite'-biopsie en endo-echografie met dunnaaldbiopsie van verdachte lymfeklieren. Bovendien worden bij 10% van de patiënten afstandsmetastasen gedetecteerd door middel van PET-CT tijdens deze klinische responsevaluaties. Deze set van diagnostische modaliteiten kan potentieel worden gebruikt tijdens actieve surveillance bij patiënten met een slokdarmcarcinoom. Momenteel wordt in de gerandomiseerde Franse ESOSTRATE- en Nederlandse SANO-onderzoeken actieve surveillance vergeleken met standaardresectie bij patiënten met een lokaal gevorderd slokdarmcarcinoom en een klinisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:61-8)

## SUMMARY

Currently, the intentionally curative treatment for locally advanced esophageal cancer consists of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy. In about one third of these patients, a pathologically complete response is observed in the resection specimen. These patients might benefit from omitting surgical resection. During clinical response evaluations up to 12 weeks after neoadjuvant chemoradiotherapy, more than 10% residual tumor (TRG3-4) can be detected with a sensitivity of 90% by a combination of PET-CT, endoscopy with bite-on-bite biopsies and endosonography with fine-needle aspiration of suspected lymph nodes. Besides, in 10% of patients distant metastases are detected by PET-CT during these clinical response evaluations. This set of diagnostic modalities can potentially be used during active surveillance in patients with esophageal cancer. Currently, the randomized French ESOSTRATE- and Dutch SANO-trials are comparing active surveillance with immediate resection in patients with a clinically complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer.

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde, <sup>2</sup>MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekte, <sup>3</sup>nucleair geneeskundige, afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, <sup>4</sup>gastro-intestinaal en oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, Erasmus MC.

Correspondentie graag richten aan dhr. drs. B.M. Eyck, arts-onderzoeker, Erasmus MC, afdeling Heelkunde, kamer Na-2119, Dr. Molenwaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: b.eyck@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: subsidies van KWF en ZonMw.

**Trefwoorden:** actieve surveillance, chemoradiatie, complete respons, orgaansparende behandeling, slokdarmcarcinoom

**Keywords:** actieve surveillance, chemoradiotherapy, complete response, esophageal cancer, organ-sparing therapy

ONTVANGEN 16 JULI 2018, GEACCEPTTEERD 11 DECEMBER 2018.

## INLEIDING

De curatieve behandeling van het lokaal gevorderde slokdarmcarcinoom bestond lange tijd uit een primaire slokdarmresectie. Eind vorige eeuw betrof de vijfjaarsoverleving van de geopereerde patiënten gemiddeld 20%.<sup>1</sup> Ook in meer recente onderzoeken was de vijfjaarsoverleving na primaire resectie zelden meer dan 35%.<sup>2-9</sup> Een significant betere overleving werd bereikt door toevoeging van neoadjuvante chemoradiatie.<sup>10</sup>

Een van de grootste onderzoeken die neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door resectie vergeleken met primaire slokdarmresectie is het Nederlandse CROSS-onderzoek.<sup>4</sup> Tussen 2004 en 2008 werden in dit multicenteronderzoek 366 patiënten met een slokdarm- of junctiecarcinoom gerandomiseerd tussen ofwel neoadjuvante chemoradiatie (vijf wekelijkse cycli carboplatine AUC 2 mg/ml/min en paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> en 41,4 Gy radiotherapie in 23 fracties van 1,8 Gy gedurende vijf dagen per week) gevolgd door een resectie, ofwel een primaire resectie. De vijfjaarsoverleving steeg van 33% naar 47% door toevoeging van neoadjuvante chemoradiatie aan de resectie.<sup>5</sup> Inmiddels is het CROSS-schema in Nederland en grote delen van de westerse wereld de standaardbehandeling geworden voor het lokaal gevorderde slokdarmcarcinoom.

Bij aanvullende analyse van de CROSS-resultaten werd gezien dat bij 29% van de patiënten na neoadjuvante chemoradiatie geen tumorresidu meer kon worden teruggevonden in het resectiepreparaat. Patiënten met een dergelijke pathologisch complete respons worden mogelijk onnodig blootgesteld aan de risico's van een operatie, die gepaard gaan met een perioperatieve mortaliteit van 1-5%, ernstige postoperatieve morbiditeit en een substantiële impact op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.<sup>11-15</sup> Daarnaast kreeg 49% van de patiënten in het CROSS-onderzoek na neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door een resectie alsnog een recidief. Bij 39% van deze patiënten betrof dit een afstandsmetastase, waarvan 71% optrad binnen twee jaar na de initiële behandeling. Naast patiënten met een pathologisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie, zijn deze patiënten met subklinische afstandsmetastasen na voorbehandeling mogelijk ook onnodig blootgesteld aan de risico's van een operatie. Op grond hiervan rijst de vraag of een standaardresectie na neoadjuvante chemoradiatie bij alle patiënten noodzakelijk is of dat patiënten kunnen worden geïdentificeerd bij wie een slokdarmresectie zou kunnen worden uitgesteld of misschien zelfs geheel achterwege zou kunnen worden gelaten.

## DEFINITIEVE CHEMORADIATIE VERSUS NEOADJUVANTE CHEMORADIATIE PLUS RESECTIE

Voor slokdarmcarcinoom hebben twee gerandomiseerde onderzoeken een beleid van chemoradiatie zonder resectie ver-

geleken met chemoradiatie gevolgd door een resectie. Van 1994 tot 2002 randomiseerden Stahl et al. 172 patiënten met een lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm tussen ofwel inductiechemotherapie (fluorouracil, leucovorine, etoposide en cisplatine) gevolgd door chemoradiatie (cisplatine en etoposide met 40 Gy in 20 fracties) gevolgd door een resectie, ofwel eenzelfde schema van inductiechemo gevolgd door chemoradiatie, met dosisverhoging van radiotherapie tot minstens 65 Gy.<sup>16</sup> De driejaarsoverleving was vergelijkbaar in beide groepen. Hoewel de lokale progressievrije tweejaarsoverleving beter was in de groep met een resectie (respectievelijk 64,3% versus 40,7%; hazardratio 2,1;  $p=0,003$ ), was de behandelingsgerelateerde mortaliteit ook hoger (12,8% versus 3,5%;  $p=0,03$ ). Bedenne et al. randomiseerden van 1993 tot 2000 259 patiënten met een resectabel T3N0-1M0-slokdarmcarcinoom na één kuur chemoradiatie (5-fluorouracil en cisplatine met 30 Gy in twee cycli van vijf fracties of 46 Gy in 23 fracties) tussen ofwel een resectie, ofwel een aanvullende kuur van chemoradiatie met drie extra cycli chemotherapie en dosisverhoging van radiotherapie tot 45 of 66 Gy.<sup>17</sup> Hierbij werd na de eerste kuur chemoradiatie de respons bepaald en werden alleen de patiënten met een goede respons gerandomiseerd. De tweejaarsoverleving was vergelijkbaar in beide groepen. Hoewel de lokale recidiefkans na twee jaar hoger was in de groep met enkel chemoradiatie (hazardratio 1,63; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,04-2,55;  $p=0,03$ ) was de mortaliteit in de eerste drie maanden na de behandeling hoger in de chirurgiegroep (9,3% versus 0,08%;  $p=0,002$ ). Enige voorzichtigheid bij de interpretatie van deze resultaten is echter geboden. De driejaarsoverleving in de groep met een resectie was slechts ongeveer 30% in tegenstelling tot bijvoorbeeld 58% in het CROSS-onderzoek. Dit terwijl de 'slechtste' 43% van de patiënten werd geëxcludeerd, namelijk degenen met een slechte respons op chemoradiatie. In een latere analyse bleek de overleving van deze groep patiënten met een slechte respons gevolgd door een resectie vergelijkbaar te zijn met de groep patiënten met een goede respons gevolgd door een resectie, hetgeen zich moeilijk laat verklaren.<sup>18</sup> Daarnaast was de driejaarsoverleving in de groep met een goede respons op chemoradiatie zonder resectie ongeveer 32% en in de groep met een slechte respons zonder resectie slechts ongeveer 12%. Ter vergelijking, in een retrospectief Nederlands onderzoek includeerden Jeene et al. 197 patiënten die tussen 2003 en 2013 werden behandeld met chemoradiatie (carboplatine en paclitaxel met 50,4 Gy in 28 fracties) vanwege positieve supraclaviculaire lymfeklieren, een irresectabele tumor, een te slechte conditie voor operatie of omdat patiënten een operatie weigerden.<sup>19</sup> De driejaarsoverleving van deze gehele groep was 36%.

**TABEL 1.** De klassieke tumorregressiegraad (TRG) volgens Mandard en de gemodificeerde TRG volgens Chiriac.

TRG	Mandard	Chiriac
1	Complete regressie, fibrose zonder resterende tumorcellen	Complete regressie, 0% tumorresidu
2	Fibrose met sporadisch resterende tumorcellen	1-10% tumorresidu
3	Fibrose en tumorcellen met overwicht van fibrose	10-50% tumorresidu
4	Fibrose en tumorcellen met overwicht van tumorcellen	>50% tumorresidu
5	Tumorweefsel zonder regressieve veranderingen	-

In de onderzoeken van Stahl en Bedenne werd in vergelijking met het CROSS-schema een hogere dosis radiotherapie (definitieve chemoradiatie) gegeven aan patiënten die geen resectie ondergingen. Na hooggedoseerde chemoradiatie worden echter meer postoperatieve complicaties zoals naadlekages en wondinfecties beschreven.<sup>20</sup> Tevens zijn lagere doses radiotherapie niet minder effectief gebleken, met een vergelijkbare overleving voor patiënten die neoadjuvante of definitieve chemoradiatie ondergingen, gevolgd door een resectie.<sup>21,22</sup> De Nederlandse richtlijn voor behandeling van patiënten met slokdarmcarcinoom adviseert dan ook om definitieve chemoradiatie te reserveren voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een resectie. Bij een beleid van actieve surveillance wordt na voorbehandeling met chemoradiatie in plaats van een directe resectie intensieve follow-up aangeboden, waarbij patiënten frequente klinische controles ondergaan en een resectie pas wordt uitgevoerd als een tumorresidu is aangetoond. In het kader van actieve surveillance lijkt hooggedoseerde chemoradiatie dus een minder goede mogelijkheid, aangezien het aannemelijk is dat bij een substantieel deel van de patiënten alsnog een operatie moet plaatsvinden.

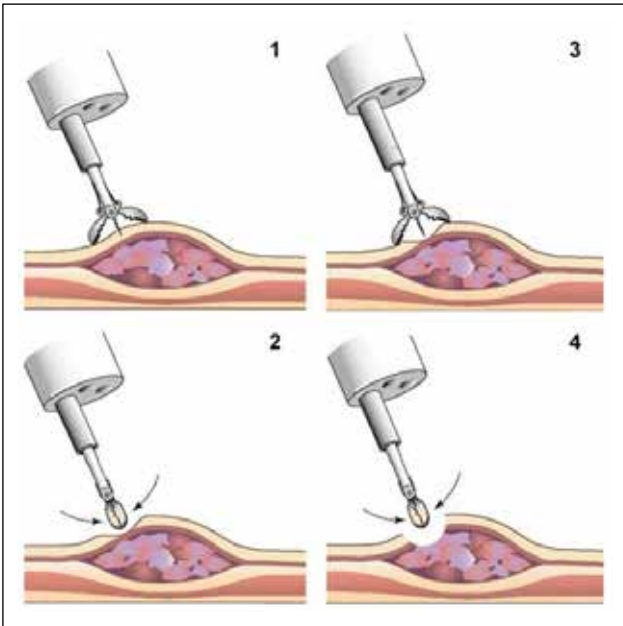
## DETECTEREN VAN TUMORRESIDU

Voordat een beleid van actieve surveillance veilig kan worden (in)gevoerd, moeten patiënten die hiervoor in aanmerking komen klinisch kunnen worden geselecteerd. Het is daarbij van belang dat de combinatie van onderzoeken bij dergelijke klinische controles een hoge sensitiviteit heeft, dat wil zeggen een laag aantal patiënten dat ten onrechte als tumorvrij wordt geclassificeerd.

De afgelopen jaren is in diverse onderzoeken onderzocht of de modaliteiten die tijdens de initiële stadiëring worden gebruikt ook tumorresidu betrouwbaar kunnen aantonen tijdens responseevaluaties na neoadjuvante chemoradiatie. Responseevaluatie door middel van endoscopische biopsie is in drie prospectieve onderzoeken onderzocht, die een sensitiviteit van 30-40% en een specificiteit van 100% lieten zien.<sup>23-25</sup>

Voor EUS toonden drie prospectieve onderzoeken een sensitiviteit van 95-100% en een specificiteit van 0-47%.<sup>25-27</sup> Positronemissietomografie met <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose gecombineerd met computertomografie (PET-CT) had een sensitiviteit van 65-87% en een specificiteit van 67-78% blijkens vier prospectieve onderzoeken.<sup>24,28-30</sup> Eén prospectief onderzoek met slechts 64 patiënten onderzocht een combinatie van deze modaliteiten (endoscopische biopsie, PET en CT), hetgeen een sensitiviteit van 76% en specificiteit van 82% opleverde.<sup>24</sup> Dit onderzoek had echter niet tot doel om patiënten te identificeren die mogelijk een resectie kon worden bespaard.

Het recentelijk gepubliceerde preSANO ('pre-Surgery As Needed for Oesophageal cancer')-onderzoek heeft onderzocht welke combinatie van diagnostische modaliteiten het meest accuraat tumorresidu detecteert tijdens klinische responseevaluaties na neoadjuvante chemoradiatie, met als doel patiënten te identificeren die in aanmerking zouden kunnen komen voor actieve surveillance.<sup>31</sup> In dit prospectieve multicenter diagnostische cohortonderzoek werden 207 patiënten met slokdarmcarcinoom geïncludeerd tussen juli 2013 en december 2016 in zes Nederlandse centra. Patiënten hadden een potentieel curabel adeno- of plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm of van de oesofago-gastrale overgang en werden behandeld met neoadjuvante chemoradiatie volgens CROSS gevolgd door een resectie. Vier tot zes weken na voltooiing van de neoadjuvante chemoradiatie werd een eerste responseevaluatie verricht. Hierbij werd een gastroduodenoscopie met biopsie en een endo-echografie verricht. Wanneer tumorresidu werd aangetoond, werd een PET-CT verricht en werden patiënten zonder afstandsmetastasen binnen twee weken geopereerd. Wanneer echter geen tumorresidu werd aangetoond, werd de resectie uitgesteld en werd zes tot acht weken later (12-14 weken na einde van neoadjuvante chemoradiatie) een tweede responseevaluatie verricht. Hierbij werd een PET-CT verricht, gevolgd door een gastroduodenoscopie met biopsie, endo-echografie met dik-



**FIGUUR 1.** Bij 'bite-on-bite'-biopsie (1+2+3+4) wordt in tegenstelling tot conventionele biopsie (1+2) een extra biopsie genomen ter plaatse van het voorgaande biopsie, waardoor verborgen tumorresidu in de diepere lagen van de slokdarmwand mogelijk beter kan worden bereikt. *Uit: Noordman BJ, et al. Active surveillance in clinically complete responders after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. Dis Esophagus 2017;30:1-8. Met toestemming van Oxford University Press.*

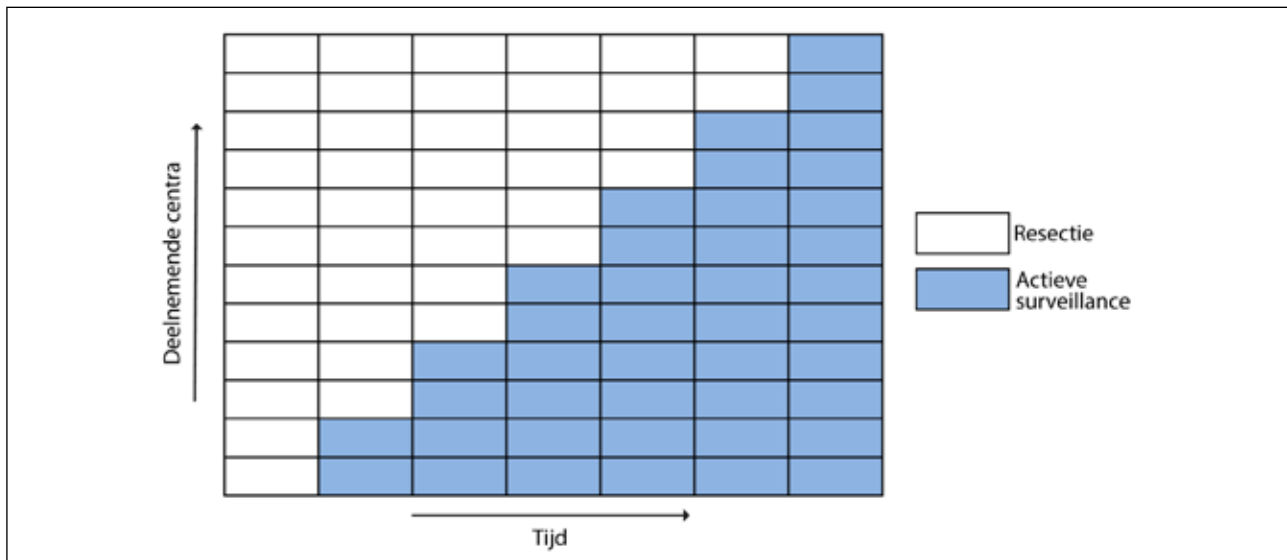
te- en oppervlaktemetingen van de tumor en dunnaaldbiopsies van alle verdachte lymfeklieren. Nadien werd bij alle patiënten zonder afstandsmetastasen een slokdarmresectie verricht. De uitkomsten van de klinische responsevaluaties werden vergeleken met de histopathologie van het resectiepreparaat (gouden standaard) en gecorreleerd aan de gemiddelde tumorregressiegraad (TRG) volgens Chirieac (zie Tabel 1, pagina 63).<sup>32</sup> De combinatie van endoscopie met reguliere biopsies ter plaatse van de primaire tumor en EUS met dunnaaldbiopsies van alle verdachte lymfeklieren detecteerde TRG2-4-tumoren (elk tumorresidu) met een sensitiviteit van 54% en specificiteit van 69%. Gedurende het onderzoek werd daarom de reguliere biopsie vervangen door zogenoemde 'bite-on-bite'-biopsie. Bij deze biopsietechniek wordt een extra biopsie genomen ter plaatse van het voorgaande biopsie, waardoor verborgen tumorresidu in de diepere lagen van de slokdarmwand mogelijk beter kan worden bereikt (zie Figuur 1).<sup>33</sup> Met deze techniek verbeterde de accuratesse tot een sensitiviteit van 77% en specificiteit van 72%. Idealiter mag een klinische test geen enkel tumorresidu missen. Bij een orgaansparend beleid van actieve surveillance kan echter een locoregionaal TRG2-tumorresidu (1-

10% tumorresidu) na neoadjuvante chemoradiatie mogelijk ook veilig worden gemist. Bij deze patiënten is het immers niet onaannemelijk dat het tumorresidu tijdens actieve surveillance uitgroeit tot een TRG3-4-tumor (>10% tumorresidu) en wordt gedetecteerd in een nog steeds resectabel stadium, waarna de patiënt alsnog succesvol kan worden geopereerd. In het preSANO-onderzoek werd daarom primair de accuratesse bepaald voor het detecteren van TRG3-4-tumoren. De combinatie van endoscopische 'bite-on-bite'-biopsie en EUS met dunnaaldbiopsie detecteerde TRG3-4-tumorresidu met een sensitiviteit van 90%. Daarnaast werden door middel van PET-CT afstandsmetastasen gevonden bij 9% van de patiënten, waardoor een voor hen nutteloze resectie kon worden voorkomen. De resultaten van het preSANO-onderzoek worden als voldoende basis beschouwd om het vervolgonderzoek te starten, het zogenoemde SANO-onderzoek. Hierbij wordt een beleid van daadwerkelijke actieve surveillance onderzocht bij patiënten met slokdarmcarcinoom.

## ACTIEVE SURVEILLANCE

Bij prostaatcarcinoom, rectumcarcinoom en verschillende hoofd-halsmaligniteiten is een orgaansparend beleid al langere tijd onderdeel van de standaardbehandeling.<sup>34-37</sup> Bij patiënten met een rectumcarcinoom bleek een orgaansparend beleid effectief en minstens net zo goed als chirurgie na het bereiken van een klinische complete respons op neoadjuvante chemoradiatie.<sup>35</sup> Deze strategie wordt inmiddels veilig aangeboden in Nederlandse ziekenhuizen.

Op dit moment zijn er voor het slokdarmcarcinoom geen gerandomiseerde gegevens beschikbaar die actieve surveillance met standaardresectie hebben vergeleken na neoadjuvante chemoradiatie. Wel zijn enkele retrospectieve onderzoeken gepubliceerd. Taketa et al. includeerden 622 patiënten die neoadjuvante chemoradiatie ondergingen (fluoropyrimidine en platinumderivaat of taxaan met gemiddeld 50,4 Gy radiotherapie) in een prospectief verzamelde database.<sup>38</sup> Hiervan weigerden 61 patiënten een operatie te ondergaan na het bereiken van een klinisch complete respons tijdens responsevaluaties met endoscopische biopsie en PET-CT. De vijfjaarsoverleving was 58,1% met een recidiefvrije overleving van 35,3%. Door middel van 'propensity-score matching' werd geen verschil gevonden in driejaarsoverleving tussen 36 patiënten in de actieve-surveillancegroep en 36 patiënten in de standaardresectiegroep (respectievelijk 62,0% versus 56,4%;  $p=0,28$ ).<sup>39</sup> Elf patiënten in de actieve-surveillancegroep kregen een locoregionaal recidief en ondergingen vervolgens allen alsnog een microscopisch radicale resectie. Beide groepen hadden een vergelijkbaar aantal afstandsmetastasen (31% versus 28%).



**FIGUUR 2.** 'Stepped-wedge cluster randomized controlled trial design' van het SANO-onderzoek. Aangezien de patiëntparticipatie van klinische onderzoeken vaak slecht is als een chirurgisch beleid wordt vergeleken met een conservatief beleid, zal in het SANO-onderzoek randomisatie plaatsvinden op institutioneel niveau en niet op patiëntniveau. Hiermee wordt getracht de patiëntparticipatie te verhogen. Bij aanvang van het onderzoek bieden alle deelnemende centra de controlegroep van het onderzoek aan (resectie, wit). Sequentieel worden clusters van twee centra gerandomiseerd die de experimentele groep van het onderzoek gaan aanbieden (actieve surveillance, blauw).

In een retrospectief onderzoek van Castoro et al. werden 77 patiënten geïncludeerd met een klinisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie (5-fluorouracil en cisplatine of een taxaan met 45-50 Gy radiotherapie), waarna 39 patiënten een resectie en 38 patiënten actieve surveillance ondergingen.<sup>40</sup> Van de 38 patiënten met actieve surveillance hadden 22 patiënten een resectie geweigerd en waren 16 patiënten in te slechte conditie voor een operatie. De vijfjaarsoverleving (respectievelijk 50% vs. 57%;  $p=0,99$ ) en de ziektevrije overleving (respectievelijk 34,6% vs. 55,5%;  $p=0,15$ ) waren vergelijkbaar in de actieve-surveillancegroep en de standaardresectiegroep, ook na het toepassen van 'propensity-score matching'.

Recentelijk is daarom in Nederland het fase 3-SANO ('Surgery As Needed for Oesophageal cancer')-onderzoek gestart, waarin actieve surveillance wordt vergeleken met standaardresectie bij patiënten met een klinisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie.<sup>41</sup> Op basis van de bovengenoemde preSANO-resultaten wordt gestart met responseevaluaties op 6 en 12 weken na neoadjuvante chemoradiatie, waarna alle patiënten worden geopereerd. Vervolgens gaan clusters van ziekenhuizen in een gerandomiseerde volgorde over van standaardresectie op actieve surveillance ('stepped-wedge' clusterrandomisatie, zie *Figuur 2*). Patiënten in de actieve-surveillancegroep van dit onderzoek worden klinisch frequent vervolgd met PET-CT, endoscopie met 'bite-on-bite'-biopsie en EUS met dunne-

naaldbiopten van alle verdachte lymfeklieren. Indien een locoregionaal recidief optreedt zonder afstandsmetastasen, wordt alsnog een resectie uitgevoerd. De beoogde inclusie betreft 300 patiënten met een klinisch complete respons die zullen worden gerekruteerd in 12 Nederlandse ziekenhuizen (zie kader). Hierbij is de primaire vraag of de totale overleving na actieve surveillance niet inferieur is aan standaardresectie. Tevens wordt de kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit tussen beide strategieën vergeleken.

#### NEDERLANDSE CENTRA DIE DEELNEMEN AAN HET SANO-ONDERZOEK

Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam  
 Catharina Ziekenhuis, Eindhoven  
 Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg  
 Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn  
 Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
 Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam  
 Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden  
 Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen  
 Reinier de Graaf Gasthuis, Delft  
 ZiekenhuisGroep Twente, Almelo  
 Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen  
 Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij ongeveer een derde van de patiënten met een potentieel curabel slokdarmcarcinoom worden na neoadjuvante chemoradiatie volgens het CROSS-schema geen tumorcellen meer aangetroffen in het resectiepreparaat.
- 2** Tot op heden is het onduidelijk of een beleid van actieve surveillance veilig kan worden aangeboden aan patiënten met een klinisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie.
- 3** Binnen het gerandomiseerde SANO-onderzoek wordt in 12 Nederlandse ziekenhuizen een beleid van actieve surveillance onderzocht voor patiënten met lokaal gevorderd slokdarmcarcinoom.
- 4** In de toekomst kan aan patiënten met een slokdarmcarcinoom en een klinisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie wellicht een alternatieve behandelingsstrategie worden geboden in de vorm van actieve surveillance met alleen een chirurgische resectie in het geval van een aangetoond tumorrecidief/-residu bij afwezigheid van metastasen.

Op basis van de preSANO-gegevens zal naar verwachting 40% van de patiënten een klinisch complete respons bereiken na neoadjuvante chemoradiatie.<sup>31</sup> Op basis van deze resultaten en de beschikbare literatuur zal naar verwachting 15% van alle patiënten (37% van de patiënten met een klinisch complete respons) na vijf jaar zijn genezen zonder chirurgie. Bij 13% (33% van de patiënten met een klinisch complete respons) zal een afstandsmetastase aan het licht komen, waarvan het merendeel binnen twee jaar na einde chemoradiatie. In totaal zal dus bij 28% van alle patiënten (70% van de patiënten met een klinisch complete respons) een onnodige operatie worden vermeden.<sup>31,38,40</sup>

Ook een soortgelijk Frans multicenter gerandomiseerd fase 3-onderzoek (ESOSTRATE-onderzoek) vergelijkt op dit moment actieve surveillance met standaardresectie bij patiënten met een klinisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie, met als primair eindpunt ziektevrije overleving.<sup>42</sup> Uiteindelijk zullen de onderzoekers van de SANO- en ESOSTRATE-onderzoeken hun resultaten combineren teneinde de totale 'power' te vergroten.

### TOEKOMST

Om actieve surveillance veilig te kunnen aanbieden, is het noodzakelijk om patiënten die mogelijk profiteren van een dergelijk beleid zo accuraat mogelijk te identificeren. Hoewel de huidige klinische responsevaluaties 90% van de patiënten met substantieel tumorresidu na neoadjuvante chemoradiatie identificeren, zullen onderzoeken zich in de toekomst moeten focussen op het optimaliseren van deze accuratesse.<sup>43</sup> Dit kan enerzijds door het verbeteren van de accuratesse van diagnostische modaliteiten die reeds worden gebruikt en anderzijds door het onderzoeken van nieuwe modaliteiten. Een van de mogelijke verbeterpunten is de accuratesse van

'bite-on-bite'-biopsie. Eerder onderzoek liet zien dat een trainingsprogramma voor endoscopisten de herkenning van poliepen tijdens colonoscopie verbeterde.<sup>44</sup> Vergelijkbare trainingsprogramma's zouden kunnen helpen bij het herkennen van de juiste biopsielocaties voor 'bite-on-bite'-biopten. Ook kan mogelijk het gebied waar weefsel wordt afgenomen worden vergroot met alternatieve biopsietechnieken zoals 'wide-area transepithelial sampling'. Hierbij wordt met een minimaal invasieve borstel een dieper en breder monster genomen van de slokdarmwand dan bij een normaal biopt.<sup>45</sup> Daarnaast kan wellicht de accuratesse van PET-CT worden verbeterd met kwantitatieve metingen tijdens de follow-up om lokale kleine verbeteringen te kunnen detecteren of kunnen andere afbeeldingstechnieken zoals MRI potentieel van toegevoegde waarde zijn.<sup>46,47</sup> Ook zou tumorrecidief in de toekomst kunnen worden aangetoond in het bloed van de patiënt. Hierin zou circulerend cel-vrij tumor-DNA, mogelijk in combinatie met specifieke eiwitten, wellicht kunnen worden opgespoord via een simpele venapunctie ('liquid biopsy'), hetgeen op dit moment wordt onderzocht in een nevenonderzoek van het SANO-onderzoek.<sup>48,49</sup> In het Nederlandse multicenter observationele PRIDE ('Preoperative image-guided IDentification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in Esophageal cancer')-onderzoek wordt op dit moment onderzocht of een combinatie van MRI, PET-CT en 'liquid biopsies' gedurende en na einde van chemoradiatie de accuratesse van de responseevaluatie kan verbeteren.<sup>50</sup>

Mocht een beleid van actieve surveillance in de toekomst daadwerkelijk als verantwoorde behandelingsmogelijkheid kunnen worden aangeboden, dan is het belangrijk om als behandelaar kennis te nemen van de voorkeuren van de patiënt om zo gezamenlijk tot een behandelkeuze te komen. Recent onderzoek in de vorm van een zogenoemd 'discrete

choice experiment' toonde aan dat de keuze van patiënten omtrent hun behandeling voor slokdarmcarcinoom voornamelijk wordt beïnvloed door vijfjaarsoverleving, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op lange termijn en de kans dat een slokdarmresectie op termijn alsnog nodig blijkt.<sup>51</sup> Patiënten bleken bereid te zijn gemiddeld 16% vijfjaarsoverleving in te leveren wanneer het risico op een operatie van 100% (standaardresectie) naar 35% (actieve surveillance) zou kunnen worden teruggebracht. Verder onderzoek naar factoren die behandelkeuzes van de patiënt beïnvloeden kan de slokdarmkankerpatiënt in de toekomst helpen een weloverwogen autonome keuze te maken voor zijn eigen behandelstrategie.

## CONCLUSIE

PET-CT-scan, endoscopie met 'bite-on-bite'-biopsie en EUS met dunnaaldbiopsie van verdachte lymfeklieren blijken voldoende nauwkeurig tijdens responsevaluaties om actieve surveillance versus standaardresectie nader te onderzoeken bij patiënten met een lokaal gevorderd slokdarmcarcinoom en een klinisch complete respons op neoadjuvante chemoradiatie. Momenteel wordt deze nieuwe behandelstrategie onderzocht in het gerandomiseerde Franse ESOSTRATE-onderzoek en Nederlandse SANO-onderzoek. Recentelijk is de inclusie in 12 Nederlandse centra van start gegaan. De resultaten worden op zijn vroegst in 2023 verwacht.

## REFERENTIES

- Hulscher JB, et al. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:306-13.
- Tepper J, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncology* 2008;26:1086-92.
- Lv J, et al. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:1649-54.
- Van Hagen P, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
- Shapiro J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-8.
- Allum WH, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5062-7.
- Schuhmacher C, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28:5210-8.
- Boonstra JJ, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181.
- Ychou M, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
- Sjoquist KM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-92.
- Bailey SH, et al. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg* 2003;75:217-22; discussion 22.
- Seely AJ, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:936-42; discussion 42.
- Djarv T, et al. Long-term health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2008;95:1121-6.
- Noordman BJ, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. *J Clin Oncol* 2018;36:268-75.
- Noordman BJ, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in long-term survivors of esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. *Ann Oncol* 2018;29:445-51.
- Stahl M, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
- Bedenne L, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8.
- Vincent J, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer* 2015;51:1683-93.
- Jeene PM, et al. Supraclavicular node disease is not an independent prognostic factor for survival of esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation. *Acta Oncol* 2017;56:33-8.
- Markar SR, et al. Assessment of short-term clinical outcomes following salvage esophagectomy for the treatment of esophageal malignancy: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:922-31.
- Minsky BD, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
- Markar S, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015;33:3866-73.
- Kim JH, et al. Preoperative hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1-12.
- Kim MK, et al. Value of complete metabolic response by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2007;43:1385-91.
- Schneider PM, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2008;248:902-8.

26. Laterza E, et al. Endoscopic ultrasonography in the staging of esophageal carcinoma after preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1466-9.
27. Willis J, et al. Correlation of EUS measurement with pathologic assessment of neoadjuvant therapy response in esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2002;55:655-61.
28. Caro M, et al. Preoperative low-dose weekly cisplatin and continuous infusion fluorouracil plus hyperfractionated radiotherapy in stage II-III esophageal carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2016;18:1106-13.
29. Dewan A, et al. Impact on radiological and pathological response with neoadjuvant chemoradiation and its effect on survival in squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *J Gastrointest Cancer* 2016;1-8.
30. Flamen P, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-8.
31. Noordman BJ, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19:965-74.
32. Chiriac LR, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005;103:1347-55.
33. Noordman BJ, et al. Active surveillance in clinically complete responders after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *Dis Esophagus* 2017;30:1-8.
34. Hamdy FC, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
35. Maas M, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-40.
36. Habr-Gama A, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-7; discussion 7-8.
37. Vokes EE, et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1652-61.
38. Taketa T, et al. Outcome of trimodality-eligible esophagogastric cancer patients who declined surgery after preoperative chemoradiation. *Oncology* 2012;83:300-4.
39. Taketa T, et al. Propensity-based matching between esophagogastric cancer patients who had surgery and who declined surgery after preoperative chemoradiation. *Oncology* 2013;85:95-9.
40. Castoro C, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the thoracic oesophagus: is surgery always necessary? *J Gastrointest Surg* 2013;17:1375-81.
41. Noordman BJ, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer* 2018;18:142.
42. Centre Hospitalier Universitaire Dijon. Comparison of systematic surgery versus surveillance and rescue surgery in operable oesophageal cancer with a complete clinical response to radiochemotherapy (Esostrate). NCT02551458. Te raadplegen via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551458>.
43. Noordman BJ, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19:965-74.
44. Ijspeert JE, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016;65:963-70.
45. Vennalaganti PR, et al. Inter-observer agreement among pathologists using wide-area transepithelial sampling with computer-assisted analysis in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1257-60.
46. Yip SSF, et al. Relationship between the temporal changes in positron-emission tomography-imaging-based textural features and pathologic response and survival in esophageal cancer patients. *Front Oncol* 2016;6:72.
47. Heethuis SE, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for treatment response assessment in patients with oesophageal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2016;120:128-35.
48. Cohen JD, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926-30.
49. Creemers A, et al. Clinical value of ctDNA in upper-GI cancers: a systematic review and meta-analysis. *Biochim Biophys Acta* 2017;1868:394-403.
50. Borggreve AS, et al. Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): a multicenter observational study. *BMC Cancer* 2018;18:1006.
51. Noordman BJ, et al. Patients' preferences for treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2018;105:1630-8.