

Beleid SLOKDARM – & GASTRO- OESOFAGEALE (GEJ) CARCINOMEN

**Volgens Belgische Nationale Richtlijnen (Collega of Oncology, 1/2020);
ESMO/NCCN guidelines**

1. Inleiding

- 1.1. Definitie**
- 1.2. Anatomie**

2. Staging en Diagnostiek

- 2.1 Oncologisch bilan**
- 2.2 Functioneel bilan**
- 2.3 Nutritioneel bilan**
- 2.4 Operabiliteit/Tolerantie chemo/chemoradiotherapie**

3. TNM classificatie (8^e editie)

4. Behandeling

- 4.1 Operabele Tumoren**
 - 4.1.1 Lokaal resecabele ziekte / vroegtijdige ziekte (Tis-T2 N0)**
 - 4.2.2 Lokaal gevorderde ziekte (T3-4 of anyN+) (M0)**
- 4.2. Niet-operabele Tumoren**
 - 4.2.1 Niet operabel – locoregionaal gevorderd/co-morbiditeit.**
 - 4.2.2 Gemetastaseerde ziekte**

5. Follow up

1. Inleiding

1.1. Definitie

Er bestaan twee hoofdtypen van slokdarmtumoren: spinocellulair carcinomen (squamous cell carcinoma, SCC) en adenocarcinomen (AC).

De belangrijkste predisponerende factoren voor SCC in de Westerse wereld zijn roken en alcoholgebruik, voor AC zijn chronical gastro-oesophageal reflux disease (GERD) en overgewicht met Barrett slokdarm als gevolg hiervan, de belangrijkste risicofactoren. Evolutie barrett naar carcinoma: 0,5%/jaar.

Andere predisponerende factoren voor slokdarmcarcinoma:

- Caustische slokdarmverbranding, 20 jaar na incidentie
- Lichte toename in risico bij coeliakie
- Achalasia (5%)

1.2. Anatomie

Indeling slokdarm

- Cervicale slokdarm: vanaf de onderboord van het cricoid tot +/- 18cm van de tandenrij
- Proximale slokdarm: van 18cm tot +/- 24cm (carina)
- Middenste slokdarm: van 24cm tot 32cm
- Distale slokdarm: van 32cm tot de esofago-gastrische junctie op +/- 40cm

Tumoren thv de esofago-gastrische junctie: SIEWERT-classificatie

- AEG-I: het centrum van de tumor ligt op 1cm boven de Z-lijn, of meer proximaal (Barrettcarcinomen)
- AEG-II: het centrum van de tumor ligt tussen 1cm boven de Z-lijn, en 2cm onder de Z-lijn (True Cardia carcinoom)
- AEG-III: het centrum van de tumor ligt > 2cm onder de Z-lijn (Maagcarcinoom)

Aanpak:

- AEG-I en-II worden behandeld als slokdarmtumoren
- AEG-III wordt behandeld als maagtumor

2. Staging en diagnostiek

2.1 Oncologisch bilan

- Anamnese en klinisch onderzoek; inclusief familiale anamnese.
- Gastroscopie met biopsiename en meting van de ligging tumor tov de tandenrij.
 - o bij klinische verdenking
 - o bij alle nieuwe diagnose van spino's ORL regio
 - o bij Barrett slokdarm (cfr bestaande richtlijnen inzake Barrett)
- Labo met inbegrip van CEA, CA 19.9.
- CT thorax + abdomen met IV contrast = eerste standaard beeldvorming
- PET-CT indien op gewone CT blijkt dat patient in aanmerking komt voor potentieel curatieve aanpak bestaande uit heelkunde (niet voor 'early' vermoedelijk pT1 waarvoor EMR/ESD als aanpak)
PET-scan: meeste SD tumoren zijn FDG-avide: slokdarm 70%- GEJ tumor 70-90%; PET-scan: gevoelig voor metastasen op afstand, niet locoregionaal; N staging 100% gevoelig voor spino, 75% voor adeno.
PET-scan: zeker pre-op; bij twijfel over klieren op afstand; bij grote tumoren.
- EUS: geen standaard onderzoek, tenzij bij 'early lesions', tenzij bij twijfel over nodale aantasting => uitvoeren FNAC
- Stagings-EMR/ESD voor 'early lesions':
 - o Voor spino: ESD
 - o Voor adeno: EMR of ESD, met voorkeur voor ESD

Bijkomende onderzoeken:

- CT hals: bij tumoren van de cervicale/proximale slokdarm
- Bronchoscopie & ORL-nazicht: bij alle SCC/roken/ethyl voor opzoeken van second primary; Trachea-bronchoscopy bij SCC voor exclusie trachea-invasie
- Stagings-laparoscopie: te overwegen bij lokaal gevorderde tumoren van distale slokdarm of GE-junctie (T3/T4) om peritoneale meta's uit te sluiten (te beslissen in MOC)
- Echografie van de supraclaviculaire klierregio's: bij tumoren van cervicale en hoge thoracale slokdarm met verdachte LN op CT scan → cytopunctie.

NB.

- Herevaluatie PET-CT bij voorbehandelde patienten: ten vroegste 4 tot 6 weken na einde radiochemotherapie

2.2 Functioneel bilan

- Indien potentieel operabel: steeds volledig functioneel cardio-pulmonaal bilan (TTE, cycloergo, volledige longfunctie + advies +/- ergospiro)
- Functioneel 'fysiek' bilan (evaluatie fysische geneeskunde)
- Performantie (WHO).
- Aandacht voor tandsanering.

2.3 Nutritioneel bilan

- Evalueer voedingstoestand en graad van dysfagie +/- bespreek indicatie tot aanleg voedingsjejunostomie / bijvoeding
- GEEN plaatsing van PEG-sonde indien heelkunde met maagtubulaat mogelijk anemie

2.4 Operabiliteit / Tolerantie chemo/chemoradiotherapie

Exclusiecriteria voor heelkunde:

- absoluut:

PaO₂<60, PaO₂<45, ESWL 1l/s; gedecompenseerde cirrose; creatinine>1.25 ULN; AMI<6 mnd of evolutieve cardiomyopathie; weigering heelkunde door patiënt; T4 met invasie aorta, trachea, hart, grote bloedvaten (T4b).

- relatief

> 75 jaar; PS2; 15% vermagering; ernstige arteriopathie

Tolerantie chemo/chemoradiotherapie?

- zelfde patiëntgebonden factoren als operabiliteit.
- ECG en cardiale anamnese (i.v.m. therapie cisplatin/5-FU).

3. TNM – classificatie (8e editie)

Belangrijke bepalingen binnen TNM classificatie:

- volgens histologie
- slokdarmtumoren = tumoren van GEJ (gastro-oesofageale junctie) en tumoren in proximale 5 cm van de maag met extentie tot in de GEJ of slokdarm
- maagtumoren: alle tumoren met epicenter in de maag > 5 cm van de GEJ, en tumoren binnen de 5 cm of de GEJ maar zonder extentie in de slokdarm.

Nota:

Klieren thv truncusgebied worden in nieuwe TNM classificatie NIET meer beschouwd als metastastisch!

Primaire tumor (T)

- Tx Tumor niet evalueerbaar
- T0 Geen evidentie voor primaire tumor
- Tis Carcinoma in situ/hoggradige dysplasie
- T1 Tumor invadeert de lamina propria, muscularis mucosae of de submucosa
 - T1a Tumor invadeert lamina propria of muscularis mucosae
 - T1b Tumor invadeert submucosa
- T2 Tumor invadeert muscularis propria
- T3 Tumor invadeert adventitia
- T4 Tumor invadeert omliggende structuren
 - T4a Tumor invadeert pleura, pericard, vena azygos, diafragma of peritoneum
 - T4b Tumor invadeert andere omliggende structuren zoals aorta, trachea of wervellichaam

Regionale lymfeklieren (N)

- NX Regionale klierstreken niet evalueerbaar
- N0 Geen regionale lymfeklieren aangetast
- N1 Metastasen in 1 tot 2 regionale lymfeklieren
- N2 Metastasen in 3 tot 6 regionale lymfeklieren
- N3 Metastasen in meer dan 7 regionale lymfeklieren

Metastasen op afstand (M)

- M0 Geen metastasen op afstand
- M1 Metastasen op afstand

5- jaars overleving:

Stadium I: T1N0M0: 80%.

Stadium IIA: T2-3N0M0: 50-65%.

Stadium IIB: T1-2N1M0: 30%

4. Behandeling

Multidisciplinaire bespreking voor alle patiënten (ook gemetastaseerd)
Heelkunde in gespecialiseerd centrum (KCE)

Tijdens MOC bespreking dienen volgende punten besproken te worden:

- Staging / uitgebreidheid van de ziekte en operabiliteit
- Operabiliteit van de patiënt
- Nutritionele status en gewichtsverlies (<https://www.espen.org/guidelineshome/espen-guidelines>)
- Oncogeriatrische evaluatie zo aangewezen
- Relevante voorgeschiedenis of comorbiditeiten

Alle slokdarmtumoren dienen ook op het Multidisciplinair Consult besproken te worden (MC slokdarm).

4.1. Operabele tumoren

4.1.1 Lokaal reseceabele ziekte / vroegtijdige ziekte (Tis-T2 N0)

- EMR en ESD zijn aangewezen voor alle **T1a** tumoren (T1a: submucosa niet geïnvadeerd)
 - o Voorkeur voor ESD igv spino en bij adeno >15mm
 - o In geval van curatieve resectie 'early' adenocarcinoma in Barrett, dient aanvullend nog een ablatie van de resterende Barrett zone te gebeuren
 - o Indien EMR/ESD niet curatief, dan aanvullende heelkunde
- T1b en T1a met onsuccesvolle endoscopische resectie, en in goede algemene toestand, heelkunde
- Indien initieel cT2N0, dan upfront heelkunde
- Indien spino en in-operabel om 'functionele' reden, dan definitieve radiochemotherapie (ESMO, NCCN)
- > T2N0, nooit upfront heelkunde. Neoadjuvante therapie (beperkter benefit).

4.2.2 Lokaal gevorderde ziekte (T3-4 of anyN+) (M0)

Heelkunde alleen nooit voor lokaal gevorderde ziekte!

T3, T4a, T4b, alle N+, eerst neoadjuvante behnadeling.

Steeds MOC overleg.

Heelkunde zo patiënt operabel en na re-evaluatie.

Neoadjuvante therapie in Spinocellulair carcinoma

- Chemoradiotherapie voor alle patiënten aanbevolen
- Cross trial: carboplatin-Paclitaxel wekelijks + RT, 5 weken
- Functioneel 'Inoperabele' patiënten of 'unwilling', definitieve chemoradiotherapie
- Zeer proximale tumoren ('cervicale' lokalisatie bovengrens tumor op 18cm of meer proximaal): definitieve chemoradiotherapie (Pharyngo-laryngectomie vermijden)

Neoadjuvante therapie in Adenocarcinoma

- Alle AC tumoren, zeker deze indien bulk van de tumor thv de proximale maag (Siewert AEG-III): Peri-operatieve chemotherapie, bij voorkeur FLOT-regime (indien klinische toestand dit toelaat, zoniet dan Folfox), 4 cycli preoperatief, 4 cycli adjuvant
- Collega: AC met ligging zeer proximaal/cervicaal, chemoradiotherapie
- Indien bulk meer proximaal (Siewert AEG I-II): voorkeur voor radiochemotherapie (CROSS) doch alternatief of peri-operatieve chemo (FLOT of Folfox) is mogelijk:
cfr
MOC overleg
- Functioneel 'Inoperabele' patiënten of 'unwilling', chemotherapie als monotherapie (ESMO, KCE)

Adjuvante chemotherapie

- Klassieke chemo, niet routinematig aanbevolen, maar kan op individuele basis worden overwogen in het MOC, ingeval van (y)pN+

Adjuvante immunotherapie

Opdivo (nivolumab), terugbetaling sinds 1/11/2021 voor volgende indicaties:

- **Adjuvant als monotherapie** gedurende 12 maanden, voor slokdarm/junctietumoren – spino/adeno, waarbij er na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische residual disease geconstateerd wordt.
- **Eerstelijnsbehandeling in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie** voor **HER2-negatief gevorderd of gemetastaseerd ADENOCarcinoom** van de maag, gastro-oesofagale junctie of

oesofagus en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS (combined positive score) ≥ 5

- Voor de **tweedelijnsbehandeling** van gevorderd of gemetastaseerde **SPINO** van de oesofagus na voorgaande behandeling met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie.

Heelkunde

- Heelkunde steeds aanbevolen na neo-adjuvante therapie zo operabel letsel en functioneel bilan dit toelaat, zowel voor adenoca als voor spinoca, ook indien bij herevaluatie een klinische complete respons wordt vermoed !
- Doel: R0 resectie
- Transthoracaal, total two field lymphadenectomy, en three field lymphadenectomy wanneer nodig lijkt (ESMO, NCCN)
- Voor slokdarmtumoren op of boven het niveau van de carina: transthoracic esophagectomy met three field lymphadenectomy (NCCN).
- Na resectie, verschillende LN stations in verschillende recipients voor eenvoudige en nauwkeurig pathologisch onderzoek.
- Minimal invasiev esophagectomy wanneer mogelijk
- Salvage esophagectomy bij lokaal recidief, na MOC overleg

→ cM1a (oude staging TNM):

distale slokdarmtumoren met positieve klieren t.h.v.de truncus coeliacus kunnen ook in aanmerking komen (cfr. MOC) voor inductiebehandeling gevolgd door heelkunde.

4.2. Niet Operabele tumoren

4.2.1 Niet operabel – locoregionaal gevorderd/co-morbiditeit.

Definitieve radio-chemotherapie: indicaties:

- Technisch inoperabele T4.
- Te hoog operatief risico door co-morbiditeit
- Na onverwachte R1-2-resectie van CRT-naïeve tumor (peroperatieve clipping)
- Tracheo-bronchiale invasie (zonder fistel): Cave chemoradiatie;
 - o Primaire chemotherapie: als goede respons > radio-chemotherapie
- Als fistel: slokdarm-stent (covered); hierna radio-chemotherapie te overwegen

4.2.2 Gemetastaseerde ziekte

Moleculaire analyse !!

Her2 bepaling

PDL-1, CPS

NGS-panel (o.a. voor NTRK-fusies, DPYD)

Chemotherapie in functie van algemene toestand patient.

Eerste lijns chemotherapie op basis van 5FU + platinum.

- Her2 positief: Voor (adeno) GEJ-tumoren: associatie trastuzumab.
- Her2 negatief: Nivolumab in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met HER2-negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de gastro-oesofagale junctie of oesofagus en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS (combined positive score) ≥ 5

2^e lijns therapie:

- Voor (adeno) GEJ-tumoren: 2e-lijns chemotherapie obv ramucirumab +/- paclitaxel.
- Voor Spino: de tweedelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd of gemetastaseerde squamous cell carcinoma van de oesofagus na voorgaande behandeling met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie.

NB. Heelkunde igv oligometastatische ziekte is niet routinematig aanbevolen, maar kan op individuele basis worden overwogen (overleg MOC, binnen studie-protocol)

5. Follow-up

5.1. Indien asymptomatisch

Enkel zinvol bij jonge of fitte patiënten die nog een behandelingsmogelijkheid hebben. Indien opvolging: CT thorax-abdomen om de 3-6 maanden gedurende eerste 2 jaar, daarna om de 6-12 maanden tot 5 jaar postop, daarna jaarlijks

5.2. Lokaal recurrent

Mogelijkheden individueel te bekijken (MOC):

- Chirurgie (indien voorheen enkel RT gehad of endoscopische resectie)
- Re-do chirurgie (met colon-interponaat)
- RT of RCT (indien nog niet uitgevoerd preop)
- Endoscopische ablatie (bij recidief beperkt tot anastomose)
- Chemotherapie
- BSC