

SLOKDARMCARCINOOM

1. ZOEKTERMEN

Slokdarmcarcinoom, slokdarm, oesofagus, oesofaguscarcinoom

2. DOEL

Stadiërings- en behandelingsbeleid slokdarmcarcinoom

3. TOEPASSINGSGBIED

Slokdarmcarcinoom

4. WERKWIJZE

4.1. Predisponerende factoren

- GERD & overgewicht met Barrett als gevolg hiervan zijn de belangrijkste risicofactoren voor adenocarcinomen
- Ethylisme &, tabagisme zijn de belangrijkste risicofactoren voor spino's.
- Caustische slokdarmverbranding, 20j laterr
- Coeliakie, lichte toename
- Achalasia (5%)
- Tylosis palmaris en plantaris (95%)

4.2. Stagering preoperatief

Bij alle tumoren van de slokdarm dienen volgende stageringsonderzoeken te gebeuren:

- Gastro-duodenoscopie met bipten (ev NBI en chromo-endoscopie). Verdachte letsels worden best beschreven volgens de Paris Classificatie.
- Uitgebreid labo met tumormarkers (CEA en zo negatief CA19.9, nierfunctie, complete leverset.
- Ct thorax / hals / bovenbuik.

Zo er uit deze staging geen contra-indicatie blijkt voor heekunde (cf infra) is verder staging aanwezig voor:

- Staging op afstand
- PET-CT

(Pet: gevoelig voor meta's op afstand, niet locoregionaal; N-stagering 100% gevoelig voor spino, 75% voor adeno; dus bij grote tumoren: eerst PET-CT)

- ORL onderzoek (zeker bij spino / roker / drinker)
- bronchoscopie voor opsporen van second primary.
- Ev voorafgaande laparoscopie bij cardia en junctionele tumoren.

Locale staging

- Echo-endoscopie +/- FNAC van verdachte klieren
- Bronchoscopie bij twijfel over invasie, bij hoge tumoren (boven de trachea bifurcatie)
- Bij onduidelijkheid over de invasiediepte kan een EMR/ESD soms als stageringsonderzoek beschouwd worden.

Operabiliteit

- Longfunctie
- Cardiale evaluatie

Ook de voedingsstatus moet pre-operatief nagegaan worden : zo reeds gewichtsverlies of (ernstige) dysfagie: chirurgische jejunostomie te plaatsen en voeding op te starten.

Rokers worden beste aangemoedigd tot rookstop en begeleiding moet aangeboden worden.

4.3. TNM-klassificatie

American Joint Commission on Cancer staging for Esophageal Cancer

Stadium I : T1NOMO 5-jaaroverleving: 80%

Stadium IIa : T2-3NOMO 50-65%

Stadium IIb : T1-2N1M0 30%

Stadium III : T3N1M0 of T4alleNMO 20% (uitz: diafragmainvasie)

Stadium IV : alle T4 alleN M1 5% (IVa met M1a; IVb met M1b)

4.4 Anatopathologie

Gebaseerd op college of American pathologists (CAP) cancer protocol esophagus (juni 2017)
<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

WHO Classification of Carcinoma of the Esophagus

Squamous:##

- Squamous cell carcinoma
- Basaloid squamous cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Verrucous (squamous) carcinoma
- Spindle cell (squamous) carcinoma
- Undifferentiated carcinoma with squamous component
- Undifferentiated carcinoma

Adenocarcinoma:###

- Adenocarcinoma
- Mucoepidermoid carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma
- Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
- Undifferentiated carcinoma with glandular component

Other histologies####

Well-differentiated neuroendocrine tumor

- WHO grade 1
- WHO grade 2
- WHO grade 3

High-grade neuroendocrine carcinoma

- Large cell neuroendocrine carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma
- Neuroendocrine carcinoma, large cell or small cell cannot be determined

Use squamous cell carcinoma grouping system.

Use adenocarcinoma grouping system.

No stage grouping for these tumors.

The term *carcinoma, NOS (not otherwise specified)* is not part of the WHO classification.

4.4.3 het anatoom pathologisch rapport

4.4.3.1 Het anatoom pathologisch rapport bij endoscopische resecties zou minstens volgende zaken (gestructureerd) moeten beschrijven:

- Histologische subtype
- Invasie diepte (submucosa ? um?)
- Vasculaire en/of lymfevat invasie
- Graad van differentiatie
- Status van de resectieranden.

4.4.3.2 Het anatoompathologisch rapport na heekunde zou minstens volgende zaken (gestructureerd) moeten beschrijven:

- Tumorlocalisatie (in het bijzonder tov de Gastro oesofagale junctie.
- Macroscopie/tumordiameter
- Histologische subtype
- Invasie diepte (submucosa ? um?)
- Vasculaire en/of lymfevat invasie
- Perineurale invasie.
- Graad van differentiatie
- Status van de resectieranden.
- Localisatie van de tumor (zo van toepassing tov de GEJ)
- Aantal lymfoknopen (totaal en vrij van tumor)
- Graag van regressie (indien neo-adjuvant behandeld volgens Mandard)
- TNM stadium volgens 8) editie

4.5 Barrett (uptodate, uegw 2003)

Wie screenen ?:

- blanke,
- >40 jaar,
- symptomen >5 jaar

Evolutie naar carcinoom :

- 0,5% per jaar (8000/j – 140000 colonca in US)
- Adenoca in Barrett: asymptomatisch : 5 jaar overleving 80%
symptomatisch 5 jaar overleving 20%

SURVEILLANCE

Na heling van de inflammatie : 4 kwadrant biopten om de 2 cm + eventuele verdachte zones

Evaluatie door een ervaren endoscopist eventueel met chromo-endoscopie en NBI bieden mogelijks een meerwaarde.

Verdachte letsels worden best verwijderd, ook al zijn biopsies negatief voor HGD of carcinoom.

Indien geen dysplasie : controle met biopten, initieel om het jaar, uit te breiden zo opnieuw geen dysplasie tot maximum om de 2-3 jaar. Indien high grade dysplasie: controle APO door 2^e patholoog.

LGD: controle na 6 maand (evtl na hoge dosis PPI)

HGD: verder evaluatie met chromo-endoscopie en/of NBI

EMR. Zeker intensieve follow-up met minstens om de 3 maanden

RFA (na verwijderen van alle verdachte letsels via EMR) van de Barrett bij hooggradige dysplasie of intramucosaal carcinoom.?

4.6. Therapie

4.6.1. Endoscopische mucosale resectie slokdarmCA

Indicaties

- T1 (m1 en m2, niet gedeprimeerd, niet geulcereerd, bij echoendo geen invasie in muscularis mucosae),
- <2 cm,
- unifokaal,
- goed gedifferentieerd (spino) of bij minder fitte patient met short
- Barrett (adeno)
- Soms als staging procedure.

Bij grotere letsels (>15 mm), slecht liftende letsels of tumoren verdacht voor submucosale invasie moet ESD zeker overwogen worden.

Bij letsel waarbij endoscopische resectie mogelijk lijkt moet geen bijkomende beeldvorming (EUS/CT/PET) gebeuren, dit is wel geïndiceerd bij vermoeden van sm invasie.

Procedure

- antibiotica bij risicopatienten
- periferie markeren, moeten aanwezig zijn in resectiestuk
- Liften met fysiologisch + adrenaline (eventueel dextrose 50%)
- complete lifting (> 50 ml) is noodzakelijk, niet liften is een contra-indicatie
- ER-CAP gebruiken (ofwel Lus ofwel Rubber band ligaturen)
- specimen fixeren met pinnen voor APO, orientatie is cruciaal!

Follow-up – vervolgbehandeling

- Risicofactoren op N+:
 - o Invasie > 500µm
 - o Slecht gedifferentieerde tumoren
 - o Lymfevat of perineurale invasie
 - o Letsel groter dan 3 cm.

spino:

- En bloc, R0, niet meer dan m2 invasie: curatief
- En bloc, R0, goed gedifferentieerd m3/sm1 (<200µm), geen lymfevatinvastie: laag risico op N+, als curatief te beschouwen
- sm2 of meer (>200µm), slecht gedifferentieerd, lymfovasculaire invasie of een positieve verticaal snedevlak zijn criteria die een aanvullende behandeling wenselijk maken (heelkunde (preferentieel) of radiotherapie (ev met brachytherapie of CRT) (zo contraïndicatie voor heelkunde)

bij een positief lateraal snedevlak zonder bijkomende risicofactoren is een nieuwe endoscopische behandeling de voorkeur.

Nauwgezette endoscopische follow-up is aangewezen: initieel na 3 tot 6 maanden, daarna verder jaarlijks, vooral om metachrone letsels op te sporen. EUS en CT zijn niet routinematig geïndiceerd.

adenocarcinoom (ontstaan uit Barrett)

- R0 resectie van een mucosaal letsel is curatief
- R0 resectie van een submucosaal letsel (sm1 <500µm invasiediepte) met een laag risicoprofiel (goed of matig gedifferentieerd, geen lymfevatinvastie) is potentieel curatief,
- bij tumoren met lymfevatinvastie, slechte differentiatie, invasie van meer dan 500µm of positief snijvlak in diepte is aanvullende heelkunde aangewezen, alternatief kan (chemo)radiotherapie zijn.

bij een positief lateraal snedevlak zonder bijkomende risicofactoren is een nieuwe endoscopische behandeling de voorkeur.

Bij patiënten waarbij nog residuele Barrett mucosa aanwezig is moet deze verwijderd worden dmv RFA (na eerst alle zichtbare letsels te hebben verwijderd).

nauwgezette endoscopische follow-up is geïndiceerd.

Complicaties

- perforatie: 3-7%
- bloeding 5-10%
- strictuur vooral bij circulaire resecties

Outcome

- indien unifokaal(spino): 5 jaaroverleving 85-95%, in japanse reeksen geen verschil indien
- EMR of heekunde
- Indien multifokaal (vb:BARRETT): Tot 30 % metachrone letsels na 3 jaar follow-up

4.6.2.Primaire Heelkundige behandeling

Indicatie

T1N0, T2N0

Zo medisch inoperabel: brachytherapie of radiotherapie overwegen

Principes van slokdarmresectie:

Resectiemarges:

Slokdarmcarcinoom verspreidt zich longitudinaal via de submucosale lymfevaten, een exact preoperatief beeld van uitgebreidheid van de tumor is dan ook belangrijk om de kans op positieve resectiemarges te verkleinen.

Algemeen wordt aangenomen dat een resectiemarge <4 cm een recidief percentage heeft van 15%. Als men dit via thoracotomie niet kan bereiken moet men ernstig overwegen een totale oesophacotomie uit te voeren met een cervicale fase.

Bij infiltratie van de maag cardia is een uitgebreide sleeversectie van de kleine curvatuur en de fundus nodig om negatieve marges te bekomen. Hoewel, autopsiestudies tonen dat patiënten met microscopisch positieve marges vaak sterven aan tumor op andere lokalisatie vooraleer er lokaal recidief ontstaat.

Besluit: ideale resectiemarge is 10 cm, indien niet haalbaar, minstens 4 cm.

Resectie van klierstations:

De uitgebreidheid van lymfeklierresecties bij slokdarmresecties blijft een controversieel Onderwerp. Er zijn een aantal patiënten die men curatief kan behandelen met uitgebreide chirurgie, deze selectie blijft de grootste uitdaging voor de preoperatieve staging.(Endoecho).

-One- field lymph node dissection: diafragma, linker en rechter cardia, kleine curvatuur,

-gastricasinistra, coeliacus, hepatica communis en arteriasplenica.

-Two-field dissection: Para-aortische klieren en langs de ductus thoracicus,de linker en rechter hilaireklieren,de para-oesophagale,de tracheale bifurcatie en de rechter paratracheale klieren.

-Three-field dissection: Bovenstaande plus de brachiocephale, de diep laterale en externe cervicale klieren en de lymfeklieren langs de rechter en linker recur rens.

Een standaard slokdarmresectie moet minimum een "one field dissection" inhouden.

Er is een uitgebreide discussie en geen eenduidigheid met betrekking tot de uitgebreidheid : curatie met uitgebreide dissectie voor distale slokdarmtumoren lijkt niet gerechtvaardigd, uitgebreide dissectie heeft natuurlijk een betere finale histologische staging.

15 lymfeknopen is een minimum dat moet nagestreefd worden.

Resectie status na heekunde:

3 mogelijkheden:

1. R0 resectie:

spino: follow-up

adeno: (zo geen preoperatieve chemo- of chemoradiotherapie

- N 0 : follow – up, vanaf pT2 maar zeker bij pT3 en pT4 wordt best chemoradiotherapie overwogen.

- N+: chemoradiotherapie (voor distale tumoren of minder fitte patienten kan chemotherapie alleen overwogen worden)

2. R1 resectie : postop. chemo(cisplatin-5FU)+radiotherapie

3. R2 resectie : postop. chemo(cisplatin-5FU)+radiotherapie of salvage behandeling (geen evidentie voor het gebruik van he CROSS schema op heden), radiotherapie dosis is 50,4 Gy of 59,4 Gy zo het om een cervicale tumor gaat.

4.6.3. Multimodale therapie bij operabele patiënt.

Bij N+ of \geq T3

uitmaken of patiënt medisch (en oncologisch) een kandidaat is voor heekunde (criteria voor non-operabiliteit cfr 4.2.)

Zo mogelijk geen slokdarmstent plaatsen in deze situatie. Uiteraard wel voeding optimaliseren.

4.6.3.1. Preoperatieve chemoradiotherapie gedurende 5 weken (voorkeur) volgens het schema van de CROSS studie.

Chemotherapie: op dag 1,8,15,22 en 29: Carboplatinum met AUC van 2mg/ml/min en paclitaxel aan 50 mg per m² BSA.

Radiotherapie: 41,4 Gy in 23 fracties van 1,8 Gy, 5 fracties per week, starten op dag 1.

4 tot 6 weken na beëindigen van de chemoradiotherapie: nadien herstadiëring met PET- CT:

Zo operabel: heekunde (interval 6 weken na de laatste radiotherapie)

Zo niet operabel: verder zetten chemotherapie

Bij klinische complete respons kan voor spino's gediscussieerd worden over voor en nadelen van heekunde. Andenocarcinom worden best sowieso geopereerd.

4.6.3.2 pre operatieve chemotherapie

(Vooral voor junctietumoren)

o Cf multimodale therapie bij maagcarcinoom: chemotherapie volgens FLOT schema.

nadien herstadiëring met PET-CT:

Zo operabel: heekunde en eventueel postop. chemotherapie

Zo niet operabel: chemoradiotherapie / rescue heekunde.

NB

Radiotherapie zonder chemotherapie in neo-adjuvante setting is niet zinvol

Bij intensie om naar heekunde over te gaan: geen PEG sonde plaatsen maar wel een lage drempel om een (chirurgische) jejunale sonde te plaatsen!

De postoperatieve mortaliteit stijgt met de dosis radiotherapie ...

4.6.3.2. heerkunde na inductie radiochemotherapie.
Zie 4.6.2, primaire heerkunde.

4.6.3.3. adjuvante behandeling na chemoradiotherapie en heerkunde.

Spinocellulair carcinoom.

- R0, yp any T, yp any N, opvolging.
- R1, R2 : ofwel observatie ofwel palliatief beleid (+/-radiotherapie)

Adenocarcinoom

- Bij pN+ of pT4 kan chemotherapie (op basis van 5FU + platinumderivaat) overwogen worden bij jonge en fitte patienten.

4.6.4. Lokaal gevorderd niet-resecabel slokdarmcarcinoom

Patient met een tumor in het cervicale gebied of minder dan 5 cm onder de cricopharyngeus worden best behandeld met definitieve chemoradiotherapie.

For patients unable or unwilling to undergo surgery, combined CRT is superior to radiotherapy (RT) alone [II, A] [21]. Four courses of cisplatin/5-fluorouracil (5-FU) combined with radiation doses of 50.4 Gy in fractions of 1.8 Gy are regarded as standard for definitive CRT. Alternatively, six cycles of oxaliplatin/5-FU/folinic acid (FOLFOX) can be given [I, C] [28]. Recent evolutions in technology with intensity-modulated and volumetric arc RT combined with functional imaging allow for increased radiation doses up to 60 Gy in fractions of 1.8–2.0 Gy

Cave tracheainvasie met vermoeden fistel : evt eerst chemo alleen

En als niet fit voor chemo(radio)therapie: supportieve therapie

- fistel: stent
- obstructie: stent of radiotherapie (brachytherapie te overwegen)
- nutritie: enterale voeding (via jejunostomie of PEG sonde (eventueel via push techniek te plaatsen).
- pijncontrole: radiotherapie of medicamenteus
- bloeding: radiotherapie of heerkunde of endoscopische therapie
- slokdarmdilatatatie

4.6.5. Chemotherapie bij het gemetastaseerd slokdarmcarcinoom

Als performance status ≤ 2

Er bestaat geen specifiek éénduidig standaardschema bij gemetastaseerde ziekte ondermeer bij gebrek aan fase III studies over de laatste jaren. De therapie keuze hangt af van de fitheid en de comorbiditeit alsook van de terugbetalingsmodaliteiten. mogelijks opties zijn:
Adenocarcinomen zijn over het algemeen gevoeliger voor chemotherapie dan spino's.

- Een platinum derivaat en 5-FU (ovv Cisplatinum DG, modified FOLFOX, XELOX) dit is het 'klassieke' eerste lijns schema.
Bij tumoren die HER2 positief zijn kan herceptine gecombineerd met Cisplatinum DG gegeven worden.

Andere schema's die kunnen gebruikt worden (eventueel in latere lijnen) :

- ECF (epirubicine, cisplatin en 5-FU)
- ECX
- TCF

- TCX
- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- Carboplatinum.
- taxotere mono
- teysuno

doublet schema's genieten de voorkeur boven triplet schema's.

Ramucirumab kan overwogen worden in tweede lijn, maar is in deze indicatie niet terugbetaald.
Pembrolizumab kan overwogen worden bij MSI-H tumoren maar is in deze indicatie niet terugbetaald.

Opmerking:

4.6.6. Lokale palliatie van slokdarmcarcinooma

Indicaties:

dysfagie en aspiratie

Armentarium

dilatatie: moet herhaald worden

APC: moet herhaald worden, niet altijd effectief.

Radiotherapie: 30-39 Gy / 3 Gy

STENTING IS EERSTE KEUZE (metallic expandable stents), zeker zo patient reeds radiotherapie heeft gehad

vroegtijdige complicaties: 20-30%: aspiratiepneumonie, thoracale pijn, perforatie, bloeding en koorts

laattijdige complicaties : 30-40 % :bloeding, fistelvorming, reflux, stentmigratie, voedselimpactie en tumordoor- en overgroei: kan veelal verholpen worden met nieuwe stent.

4.6.7. behandeling van tumoren van de Gastro-esofageale junctie

Siewwert-klassificatie

- type1: distaal slokdarmca, meestal Barrett, prognostisch beter
- type2: cardiacarcinoom: 1 cm boven de Z-lijn tot 2 cm eronder, meestal emagca, zelden Barrett (globletcells),
- type3: proximaal maagca

WHO 2000 klassificatie

- distaal slokdarmca: volledig boven de Z-lijn
- GEJ tumor: overgrijpend op de Z-lijn
- proximaal maagca: volledig onder de Z-lijn

De tumoren van de gastro-esofageale junctie kunnen als distale slokdarmtumoren of als maagcarcinomen behandeld worden. Deze tumoren worden zowel in studies voor slokdarm als in studies voor maag geïnccludeerd. Er is geen consensus wat de beste optie is.

Radiotherapie voor deze tumoren vergroot de kans op complete respons pre-op, maar vergroot ook de toxiciteit.

4.7. Follow-up (a minima criteria)

Klinisch iedere 3 maanden (symptomen? Nutritie? Psychosociaal?)

CT thorax/abdomen: 2 x 6 maandelijks, daarna jaarlijks tot 5 jaar na de behandeling. (esmo: geen bewezen benefit!)

Endoscopie na definitieve CR: 3 maandelijks gedurende het eerste twee jaar, daarna jaarlijks tot 5 jaar na de behandeling.

4.8 recidief

Bij recidief wordt beste een volledige restaging uitgevoerd (cf supra).

Zo laattijdig en gelocaliseerd kan een lokale therapie (heelkunde of radiotherapie) besproken worden.

5. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Auteur: Dr Vandecandelaere Pieter

Werkgroep:

Dr Baert Lieselot

Dr Baertsoen Chantal

Dr Bussels Barbara

Dr Cornelis Natasha

Dr Decaestecker Jochen

Dr Dedeurwaerdere Franceska

Dr Demol Jan

Dr Marrannes Jesse

Dr Muylle Kristoff

Dr Pattyn Paul

6. DEFINITIES

7. REFERENTIES / BIJLAGES

Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Lordick et al, Ann of Oncology, 27 (sup 5), V50-57, 2016

Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal endoscopie (ESGE) guideline., Pimentel-Nunes et al, Endoscopie, 47, p829_854, 2015

Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, NCCN.org, version 2.2018,