

SAMENVATTING, CONCLUSIES EN VOORUITZICHTEN

The incidentie van het oesophaguscarcinoom neemt toe, vooral ten gevolge van een snelle stijging van de incidentie van adenocarcinomen in de distale oesophagus en de gastro-oesophageale overgang. De prognose van patiënten met oesophaguscarcinoom blijft slecht doordat veel patiënten zich presenteren met irresectabele tumoren en/of gemetastaseerde ziekte. Ook patiënten met een ogenschijnlijk lokale ziekte die worden behandeld met een radicale resectie hebben een slechte prognose ten gevolge van het frequente optreden van een lokaal recidief en/of metastasen. De potentiële rol voor chemotherapie in de behandeling van het oesophaguscarcinoom kan enerzijds een onderdeel zijn van een multi-modaliteits behandeling voor patiënten met een resectabele ziekte, en anderzijds een palliatieve behandeling voor patiënten met een meer uitgebreide ziekte. Dit proefschrift beschrijft een aantal fase I en II studies waarbij nieuwe chemotherapiecombinaties worden onderzocht in de behandeling van het oesophaguscarcinoom.

De eerste studie was gebaseerd op de veronderstelling dat de werkzaamheid van chemotherapie mogelijk kan worden vergroot door de toevoeging van andere actief middel. In een voorafgaande studie waren patiënten met een gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesophagus behandeld met een combinatie van cisplatina en etoposide en deze combinatie bleek werkzaam te zijn terwijl de bijwerkingen acceptabel waren. De toevoeging van 5-fluorouracil en folinezuur aan deze combinatie leek daarom zinvol.

In **hoofdstuk 2** wordt deze fase II studie met de combinatie van cisplatina, etoposide, 5-fluorouracil en folinezuur voor patiënten met gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de oesophagus beschreven. Myelosuppressie en mucositis waren de belangrijkste bijwerkingen van dit schema. De hematologische bijwerkingen bestonden uit leucocytopenie graad 3 of 4 bij 33% en thrombocytopenie graad 4 bij 7% van de patiënten. Leucopene koorts werd gezien bij 19% van de patiënten en vrijwel al deze patiënten hadden een bijkomende mucositis. Het responspercentage in deze studie was 34% van de 68 evalueerbare patiënten, de mediane overleving voor de hele groep bedroeg 9 maanden met een 1-jaarsoverleving van 36%. Hoewel dit niet onderzocht is in een gerandomiseerd onderzoek lijkt leucopene koorts frequenter voor te komen na behandeling met deze combinatie dan na behandeling met cisplatina en etoposide alleen. Waarschijnlijk is dit het gevolg van het optreden van mucositis ten gevolge van de toevoeging van 5-fluorouracil en folinezuur.

In de volgende 4 studies onderzochten wij dosis-dense combinaties van paclitaxel gecombineerd met cisplatina of carboplatin. Door middel van wekelijkse of 2-wekelijkse toedieningen is het mogelijk de dosisintensiteit van deze cytostatica te verhogen. Vooral voor cisplatina is dit interessant aangezien voor dit middel een relatie tussen dosering en respons wordt gesuggereerd. Voor een fase-specifiek cytostaticum zoals paclitaxel lijkt een fre-

quentere toediening ook voordelen te bieden, omdat hierdoor de apoptotische en anti-angiogenetische effecten van dit middel kunnen worden vergroot. Eerder onderzoek had al aangetoond dat paclitaxel wekelijks kan worden toegediend zonder dat dit gepaard ging met het optreden van ernstige bijwerkingen.

Hoofdstuk 3 beschrijft een fase I studie met wekelijkse toedieningen van cisplatina en paclitaxel aan patiënten met een oesophaguscarcinoom. Aan achtereenvolgende patiënten werden oplopende doseringen van paclitaxel in combinatie met een gefixeerde dosis cisplatin van 70 mg/m² toegediend op dag 1, 8, 15, 29, 36, en 43. Dosislimiterende bijwerkingen traden op bij een paclitaxel-dosis van 110 mg/m² in de vorm van gastrointestinale bijwerkingen en in het bijzonder ernstige diarree. Twee patiënten overleden onder het beeld van een neutropene enterocolitis. De relatief hoge frequentie van ernstige diarree in deze studie was onverwacht en kon niet geheel worden verklaard. Het responspercentage van 50%, de mediane overleving van 16 maanden en een 1-jaarsoverleving van 58% steken gunstig af ten opzichte van de resultaten van andere onderzoeken bij patiënten met een oesophaguscarcinoom. Tien patiënten met irresectabele ziekte of uitzaaiingen in de lymfeklieren beperkt tot de truncus coeliacus of supraclaviculaire regio werden aanvullend lokaal behandeld, 7 van deze patiënten waren ziektevrij na een mediane follow-up van 32 maanden. De conclusie van deze studie was dat cisplatina 70 mg/m² in combinatie met paclitaxel 100 mg/m² toegediend op dag 1, 8, 15, 29, 36 en 43 de aanbevolen dosering is voor verdere studies.

In **hoofdstuk 4** wordt een fase II studie met een 2-wekelijkse toediening van cisplatina 60 mg/m² en paclitaxel 180 mg/m² beschreven bij patiënten met een oesophaguscarcinoom. In deze studie werden eenenvijftig patiënten geïnccludeerd en alle patiënten kregen tenminste 3 kuren toegediend. Patiënten met een respons ontvingen maximaal 8 kuren. De hematologische bijwerkingen bestonden uit graad 3 en 4 neutropenie bij, respectievelijk, 43% en 20% van de patiënten. Het totale responspercentage bedroeg 43% met een mediane responsduur van 8 maanden. Dit responspercentage komt overeen met de percentages zoals genoemd in andere studies waarin de combinatie van cisplatin, paclitaxel en/of 5-fluorouracil werd onderzocht. Echter, de bijwerkingen zoals waargenomen in onze studie en vooral de afwezigheid van febrile neutropenie en andere ernstige complicaties, steken gunstig af ten opzicht van de bijwerkingen gerapporteerd in de andere studies.

In **hoofdstuk 5** werd deze 2-wekelijkse combinatie onderzocht als neo-adjuvante therapie bij 50 patiënten met een resectabel plaveiselcelcarcinoom van de oesophagus. Patiënten werden geëvalueerd na 3 kuren, niet responderende patiënten werden verwezen voor chirurgie, responderende patiënten ontvingen nog 3 aanvullende kuren voorafgaande aan de chirurgie. De behandeling werd goed verdragen en 94% van de patiënten kreeg tenminste 3 kuren toegediend. Het responspercentage was 59% en bij vijfenveertig patiënten (90%)

werd een oesophagusresectie verricht. De postoperatieve mortaliteit was niet duidelijk verhoogd. Pathologisch onderzoek liet geen resttumor zien bij 7 patiënten (14%) en resectievrije marges bij 38 patiënten (76% van alle patiënten). De mediane overleving was 20 maanden en de 1- en 3-jaarsoverleving waren, respectievelijk, 68 en 32%. Het hoge aantal complete remissies is mogelijk het gevolg van het dosis-dense cisplatin-paclitaxel schema of het gevolg van het feit dat responderende patiënten extra kuren kregen toegediend. Een gerandomiseerd onderzoek waarin deze combinatie wordt vergeleken met andere behandel-schema's is gewenst.

Hoofdstuk 6 beschrijft een fase I studie waarin carboplatin en paclitaxel wekelijks worden toegediend aan patiënten met gemetastaseerd oesophaguscarcinoom. Voordelen van een combinatie van carboplatin en paclitaxel ten opzichte van cisplatin en paclitaxel combinatie zijn dat de behandeling poliklinisch toegediend kan worden en dat er waarschijnlijk minder neurotoxiciteit optreedt. De paclitaxel werd toegediend in 1 uur in een gefixeerde dosering van 100 mg/m² en de startdosis van carboplatin was berekend op een AUC van 2 mg min/mL. Dosislimiterende bijwerkingen traden op bij een berekende carboplatin dosering van AUC 5 mg/min/mL en bestonden uit uitstel van behandeling ten gevolge van myelosuppressie. De hoogste dosisintensiteit (> 95% van de geplande dosis) werd bereikt met een berekende carboplatin dosering van AUC 4 mg/min/mL. Hematologische bijwerkingen bestonden uit neutropenie graad 3 of 4 bij 77% van de patiënten, echter febriele neutropenie trad slechts bij 5% van de patiënten op. Niet-hematologische bijwerkingen waren over het algemeen mild. Pharmacokinetisch onderzoek toonde aan dat carboplatin de dispositie van paclitaxel toegediend in 1 uur niet beïnvloedde. Het responspercentage bedroeg 54%. De mediane overleving voor de 40 behandelde patiënten was 11 maanden en de 1-jaarsoverleving 46%. De bereikte dosisintensiteit is hoog vergeleken met andere schema's waarbij carboplatin wordt toegediend als monotherapie of in combinatie met paclitaxel. De wekelijkse combinatie van carboplatin en paclitaxel lijkt geschikt voor een inductieschema aangezien de behandeling goed wordt verdragen, poliklinisch kan worden toegediend en in korte tijd kan worden voltooid.

De betekenis van cisplatina bevattende combinatiechemotherapie als de palliatie voor patiënten met een gemetastaseerd oesophaguscarcinoom is onduidelijk mede door een gebrek aan gerandomiseerde studies waarin een behandeling met chemotherapie wordt vergeleken met andere vormen van palliatie. Verder is het ook niet bekend welke patiënt- en ziekte-gerelateerde kenmerken belangrijk zijn voor de afweging om een behandeling met chemotherapie aan te vangen.

Hoofdstuk 7 betreft een retrospectief onderzoek naar een aantal mogelijke prognostische factoren in een groep van 350 patiënten die in 6 opeenvolgende studies behandeld waren met cisplatina bevattende chemotherapie. In een multivariate analyse werden performance status, uitgebreidheid van de ziekte en lactaat dehydrogenase (LDH) geïdentificeerd als

onafhankelijke prognostische factoren. Gebaseerd op deze 3 factoren konden wij 4 prognostische groepen onderscheiden. De mediane overleving van patiënten met 0, 1, 2 of 3 risicofactoren was, respectievelijk, 12, 8, 6 en 4 maanden. Dit duidelijke verschil in mediane overleving tussen de groepen kan van belang zijn bij het opzetten van gerandomiseerde studies en bij de interpretatie van deze studies. Bovendien is het een indicatie dat het niet mogelijk is om zondermeer de resultaten van verschillende fase II studies te vergelijken wat betreft de overleving.

CONCLUSIES

Cisplatina bevattende combinatiechemotherapie is redelijk effectief in de behandeling van oesophaguscarcinoom. Echter deze behandeling wordt vaak slecht verdragen vooral door patiënten met gevorderde ziekte. De chemotherapiecombinaties die wij hebben onderzocht verschilden in 2 opzichten van eerder onderzochte schema's: ten eerste werd paclitaxel gecombineerd met cisplatina of carboplatin en ten tweede maakten wij gebruik van dosisdense behandelingschema's. Wekelijks en 2-wekelijks toedieningen van de onderzochte cytostatica resulteerden in een hoge dosisintensiteit. De vraag of deze nieuwe regimes ook effectiever zijn dan de traditioneel gebruikte regimes kan alleen worden beantwoord wanneer dit in een gerandomiseerd onderzoek verder wordt onderzocht. Wel kan worden gesteld dat de bijwerkingen van de 2-wekelijks toedieningen van cisplatin en paclitaxel of na wekelijkse toedieningen van carboplatin/paclitaxel opvallend mild waren, dit suggereert een gunstig bijwerkingprofiel vergeleken met vele andere gebruikte chemotherapie-schema's. Vermeldenswaardig is de lage frequentie van het optreden van neutropene koorts en het feit dat slechts een beperkt aantal patiënten wordt opgenomen in verband met bijwerkingen na de behandeling. De combinatie van carboplatin en paclitaxel is ook aantrekkelijk omdat deze behandeling poliklinisch kan worden toegediend.

Performancestatus, uitgebreidheid van de ziekte en LDH zijn onafhankelijke prognostische factoren voor patiënten met gevorderd oesophaguscarcinoom, deze factoren kunnen als leidraad dienen wanneer men overweegt deze patiënten te behandelen met chemotherapie.

VOORUITZICHTEN

De prognose van patiënten met oesophaguscarcinoom kan theoretisch op verschillende manieren worden verbeterd. Door middel van een nauwkeurige controle van patiënten met dysplastische afwijkingen in de slokdarm kan een tumor in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd, wat de kans op genezing vergroot. De toename van kennis betreffende de moleculaire evolutie van de metaplasie - dysplasie tot adenocarcinoom zal ons uiteindelijk