

Is een curatieve behandeling bij deze patiënten mogelijk?

Opereren van oesofaguskanker met cervicale lymfkliermetastasen

In de lopende Node-studie van het UMC Utrecht worden de veiligheid en uitvoerbaarheid van een thoraco-laparoscopische oesofagusresectie gecombineerd met een 3-veldslymfklierdissectie na chemoradiatie beoordeeld (uppergichirurgie.nl/node). Het plan is om 20 patiënten met een resectabel thoracaal oesofaguscarcinoom met cervicale lymfkliermetastasen in level III en of IV te opereren. Er zijn inmiddels vier patiënten geopereerd, laat physician assistant Sylvia van der Horst weten.

De cervicale klieren (N1-metastasen volgens de nieuwste TNM7-classificatie) behoren tot het netwerk van locoregionale lymfklieren rondom de oesofagus. De oesofagus heeft een zeer uitgebreid netwerk van lymfdrainage dat zich uitstrekt van de buik tot aan de hals. Het is dus logisch dat in deze klieren metastasen kunnen optreden in het gehele traject. Omdat in oude classificaties deze klieren veelal als afstandsmetastasen werden geduid (M1), werd er niet gedacht aan de mogelijkheid voor een curatieve behandeling. Daarom komen in Nederland patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom met cervicale lymfkliermetastasen niet in aanmerking voor een curatieve resectie. Daarentegen wordt in Aziatische landen een oesofagusresectie in het algemeen wel gecombineerd met een 3-veldslymfklierdissectie, waarbij naast thoracale en abdominale klieren ook de cervicale klieren worden verwijderd. De resultaten ten aanzien van toegevoegde morbiditeit na deze ingreep zijn niet eenduidig.^{1,2}

Data uit Azië

De meeste literatuur naar het onderzoek en de ervaringen met cervicale lymfklierdissecties bij deze indicatie zijn afkomstig uit Azië. Een meta-analyse toonde een verbeterde vijfjaarsoverleving na oesofagusresectie gecombineerd met een 3-veldslymfklierdissectie ten opzichte van een 2-veldslymfklierdissectie. Hierbij was wel sprake van een significant hoger aantal naadlekkages in de groep na 3-veldslymfklierdissectie. Er werden geen verschillen gezien wat betreft de perioperatieve mortaliteit, pulmonale complicaties en nervus recurrence pareses.³

Een aantal studies toonde dat er na 3-veldslymfklierdissectie geen verschil is in overleving tussen patiënten met en zonder cervicale lymfkliermetastasen en dat de overleving van patiënten met cervicale

lymfkliermetastasen niet significant verschilde van die bij patiënten met alleen mediastinale en/of abdominale lymfkliermetastasen.^{4,7}

Westerse patiënten

Bovenstaande data komen voornamelijk van Aziatische studies. Er zijn weinig gegevens over oesofagusresectie met buismaagreconstructie en 3-veldslymfklierdissectie bij westerse patiënten. Uit een studie met westerse patiënten blijkt dat een 3-veldslymfklierdissectie kan worden uitgevoerd met een acceptabele morbiditeit en mortaliteit, waarbij geen verschil werd gezien in vijfjaarsoverleving bij patiënten met of zonder cervicale lymfkliermetastasen.⁸ Op basis van deze data zou een in opzet curatieve behandeling ook voor westerse patiën-

ten met cervicale kliermetastasen mogelijk moeten zijn zonder een onacceptabele toename van postoperatieve mortaliteit en morbiditeit.

Node-studie

In de Utrechtse Node-studie zijn de inclusiecriteria onder andere de aanwezigheid van een histologisch bewezen plaveiselcelcarcinoom of adenocarcinoom van de oesofagus, dat resectabel is (T1-4a, N1-3) en waarbij histologisch of cytologisch bewezen resectabele cervicale lymfkliermetastasen in level III en/of IV aanwezig zijn. Verder moeten de patiënten 18-75 jaar oud zijn en moet de performance status volgens de indeling van de European Clinical Oncology Group (ECOG) 0-2 zijn. De exclusiecriteria staan op de website, uppergichirurgie.nl/node.

Als einddatum voor de studie is het jaar 2025 gekozen. Van der Horst legt deze ruime

planning uit: "Voordat we begonnen, verwachtten we dat het heel lastig zou zijn om patiënten te vinden, onder andere omdat deze patiënten meestal niet bij de chirurg terechtkomen, omdat ze normaliter niet geopereerd worden. De inclusie verloopt voorsnel nog voorspoedig." Met de huidige inclusiesnelheid zal de studie veel eerder worden afgerond. Als er vanuit heel Nederland patiënten worden ingestuurd, zal dit nog sneller kunnen verlopen. Het is van groot belang om zo snel mogelijk een antwoord te krijgen op de vraag of er bij deze patiënten een curatieve behandeling mogelijk is. Op dit moment is de standaardbehandeling voor deze patiënten palliatie.

Follow-up

Begin november waren vier patiënten geopereerd, maar van die data zijn nog geen interim-analyses uitgevoerd. Er is afgesproken om een dergelijke analyse na tien geopereerde patiënten te doen. Dit is een veiligheidsstudie en het primaire eindpunt is een analyse van de postoperatieve complicaties. Deze zijn



S. van der Horst (links), physician assistant UMC Utrecht

Aziatische series is het de vraag of het dan nog ethisch haalbaar is om al een gerandomiseerde fase III-studie hiervoor op te zetten."

Referenties

- Baba Y, Watanabe M, Shigaki H, et al. Negative lymph node count is associated with survival in patients with resected esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery* 2013;153:234-41
- Shim YM, Kim HK, Kim K. Comparison of survival and recurrence pattern between two field and three field lymph node dissections for upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:707-12
- Ye J, Sun Y, Zhang Y, et al. Three field or two field resection for thoracic esophageal cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1933-41
- Lang WF, Chen WH, Chen Y, Jung Y. Selective three field lymphadenectomy for thoracic esophageal squamous carcinoma. *Dis Esophagus* 2007;20:206-11
- Igaki H, Iachimon Y, Kato H. Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3 field dissection. *Ann Surg* 2004;239:483-90
- Iabira Y, Okuma T, Kondo K, Kitamura N. Indications for three field dissection followed by esophagectomy for advanced carcinoma of the thoracic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:239-45
- Kato H, Igaki H, Iachimon Y, et al. Assessment of cervical lymph node metastasis in the staging of thoracic esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 2000;74:282-5
- Lerut J, Naltes P, Moons J, et al. Three field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 1480 resections: impact on staging, disease free survival, and outcome: a plea for adaptation of INM classification in upper half esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2004;240:962-72

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist

De uitkomsten in Azië zijn veel beter dan palliatief behandelen

direct bekend en behoeven geen langdurige follow-up. De gegevens uit deze studie kunnen zodoende snel na afronding worden gebruikt. Het secundaire eindpunt is de vijfjaarsoverleving. Dat betekent logischerwijs dat na de operatie van de laatste deelnemer het nog vijf jaar duurt voordat alle informatie verzameld is.

Mogelijke implicaties

Het is nog vrijwel onmogelijk om de implicaties van de Node-studie voor de praktijk te benoemen. Immers, eerst moet worden uitgezocht of een cervicale lymfklierdissectie bij de genoemde westerse patiëntencategorie veilig en haalbaar is. Van der Horst wil wel alvast filosoferen over de mogelijke implicaties: "Als blijkt dat deze behandeling veilig is, kunnen de resultaten direct worden gebruikt voor de dagelijkse behandeling. Gezien de goede resultaten met betrekking tot overleving uit

Forse verschillen in prijzen dure geneesmiddelen in 15 Europese landen

Er bestaan forse prijsverschillen voor dure geneesmiddelen die kankercentra en ziekenhuizen betalen, zo blijkt uit een inventarisatie in 15 Europese landen. Een artikel daarover verscheen in *Lancet Oncology* en is gebaseerd op een onderzoek dat werd geleid door Wim van Harten van het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam.

Hiervoor hebben 21 centra uit 15 Europese landen voor het eerst hun actuele prijsinformatie vrijgegeven. Bijzonder aan dit onderzoek is dat niet alleen de officiële lijstprijzen zijn opgevraagd, maar de prijzen die door de ziekenhuizen worden betaald, al dan niet met flinke percentages korting. Die kortingspercentages verschillen per land van enkele procenten tot meer dan 50%. Nederland blijkt voor de betaalde prijzen van 7 van de 9 onderzochte middelen in de top 3 te staan; voor

sommige middelen zijn verschillen gevonden die tot 58% van de hoogste prijs belopen.

"De oorzaak van de prijsverschillen kunnen door het onderzoek niet verklaard worden. Wel is gebleken dat de aanzienlijke prijsverschillen tussen Europese landen niet gerelateerd kunnen worden aan bijvoorbeeld nationale inkoopafspraken of bijvoorbeeld het bruto nationaal product per inwoner. Het is van groot belang dat er meer transparantie ontstaat over

het prijsbeleid van de farmaceutische industrie. Daarnaast is het noodzakelijk dat overheden beter samenwerken om gunstiger prijzen voor deze dure kankergeneesmiddelen te kunnen bedingen. Het blijkt dat er ruimte voor onderhandeling is," aldus Wim van Harten.

Het onderzoek toont verder aan dat de huidige gehanteerde kosteneffectiviteitsanalyses gebaseerd op officiële lijstprijzen, onnodig negatieve resultaten laten zien omdat prijzen in de praktijk lager zijn. Dat kan leiden tot onnodig onthouden van veelbelovende geneesmiddelen aan patiënten. Transparantie vanuit de farmaceutische industrie is niet het enige dat nodig is. Ook moet

naar nieuwe betalingsmodellen gestreefd worden waarin niet zozeer volume van geneesmiddelverkoop maar innovatie en toegevoegde waarde moeten worden beloofd.

Volgens Wim van Harten zijn er mogelijkheden tot kostenbesparing als prijsdalingen gerealiseerd kunnen worden. "Desondanks lijkt uitbreiding van het zorgbudget noodzakelijk. In de nabije toekomst dienen zich veel nieuwe voor patiënten veelbelovende middelen aan waardoor meer geld voor nieuwe medicijnen onvermijdelijk is"

Persbericht, Antoni van Leeuwenhoek
4 december 2015