



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Beyond clinical trials

Population-based outcomes of patients with esophagogastric cancer

Pape, M.

Publication date

2023

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Pape, M. (2023). *Beyond clinical trials: Population-based outcomes of patients with esophagogastric cancer*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Appendices

Summary

Beyond clinical trials: population-based outcomes of patients with esophagogastric cancer

The main aim of this thesis was to use population-based data to provide insights in treatment strategies and outcomes of patients with esophagogastric cancer from daily clinical practice. In almost all studies in this thesis, nationwide data from the Netherlands Cancer Registry was used. The first part of this thesis focused on patients in the curative setting and the second part on patients in the palliative setting.

Part I – Treatment and outcomes in the curative setting

In **Chapter 1** we estimated the conditional relative survival of patients with non-metastatic esophageal or gastric cancer. For this study we included patients diagnosed between 2006 and 2020 who received treatment with curative intent, either resection (with or without (neo)adjuvant therapy) or chemoradiotherapy (n=22,893). Results showed that the chance of surviving an additional three years for patients who already survived three years after treatment with curative intent was 79% and 83% for esophageal and gastric cancer, respectively. This indicates that despite poor prognosis at primary diagnosis, chances of survival increased substantially for patients who have survived several years after treatment.

Besides providing median overall survival or survival percentages after a certain number of years, survival can be estimated according to multiple survival scenarios. In **Chapter 2** we used this approach to estimate the best-case, typical case and worst-case survival scenario in patients with non-metastatic esophageal or gastric cancer (n=34,345). For each year of diagnosis (2006-2020) a survival curve was calculated from which different percentiles were used to represent the survival scenarios: p20 (best-case), p40 (upper-typical), p50 (median), p60 (lower-typical) and p80 (worst-case scenario). For patients with esophageal cancer, we found an increase in survival across all the survival scenarios and for patients with gastric cancer we found an increase in survival across all scenarios with exception of the best-case scenario. These results suggest that the vast majority of patients in daily clinical practice have benefitted from recent advances in treatment.

A novel treatment strategy that has become available for patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery is adjuvant nivolumab. Results of the global CheckMate 577 study showed an improved disease-free survival of 22.4 months for patients who received adjuvant nivolumab compared to 11.0 months for patients who received the placebo. Interestingly, in a population-based cohort of the NCR (n=634) selected according to the main inclusion criteria of CheckMate 577 we observed a median disease-free survival of 19.7 months compared to the 11.0 months of the placebo arm of CheckMate 577 (**Chapter 3**). A possible (partial) explanation is that in contrast with the trial postoperative imaging in the Netherlands is currently not part of the standard follow-up, although the differences could possibly also be explained by difference in quality of esophageal cancer care between countries or hospitals.

Besides neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery, treatment with definitive chemoradiotherapy leads to improved survival and locoregional tumor control in 50% of patients with esophageal cancer. However, it could also result in (late) toxicities and impact health-related quality of life (HRQoL). Therefore, in **Chapter 4** we performed a systematic review and meta-analysis focusing on late-toxicity and HRQoL (short- and long-term) in patients with

esophageal cancer who received definitive chemoradiotherapy. In general, linear mixed effect modelling showed that disease-specific symptoms improved after six months and global health status remained stable over time compared to baseline (prior to start treatment), with exception of dyspnoea which deteriorated after six months. Risk ratio for any late toxicity was 48% (95% confidence interval [CI] 33-64%; including unknown grade), with a higher risk ratio for late toxicity grade 1 or 2 (46%, 95% CI 29-63%) as compared to grade 3 or higher (20%, 95% CI 13-27%). We observed a high incidence of low-grade lung toxicities in two studies, which could be due to inconsistent reporting of toxicities across studies. Additionally, reporting of HRQoL could be improved as high-quality studies assessing HRQoL were limited.

Part II – Treatment and outcomes in the palliative setting

In **Chapter 5**, in line with **Chapter 2**, we estimated survival scenarios for patients with metastatic disease (n=20,960) diagnosed between 2006-2020. In this study the following percentiles of the survival curve were used to estimate the different scenarios: p10 (best-case), p25 (upper-typical), p50 (median), p75 (lower-typical) and p90 (worst-case). In contrast to patients with non-metastatic disease for whom survival has improved across almost all scenarios, in patients with metastatic esophageal cancer survival only improved for the best-case scenario (17.2 to 21.0 months) and in patients with gastric cancer for the best-case (15.9 to 23.5 months), upper-typical (7.9 to 9.9 months) and median survival (3.5 to 4.3 months). These results suggest that a large proportion of patients with metastatic disease have not benefitted from novel treatment strategies.

In Western countries, the proportion of patients with esophageal squamous cell carcinoma is limited compared to Asian countries, and information on treatment and survival of patients with advanced unresectable esophageal squamous cell carcinoma from Western countries is limited. In **Chapter 6** we studied patients with unresectable advanced disease without metastases (cT4b), metastases limited to the supraclavicular lymph nodes or distant metastatic esophageal squamous cell carcinoma (n=945). Median overall survival was longer in patients with metastases limited to the supraclavicular lymph nodes (11.2 months) as compared to patients with unresectable advanced disease without metastases (6.3 months) or distant metastatic disease (4.4 months). In patients who received surgical resection (of the primary tumor and/or metastases) or chemoradiotherapy, median overall survival was still limited to 11.9, 16.1 and 14.0 months in patients with unresectable advanced disease without metastases, metastases limited to the supraclavicular lymph nodes and distant metastatic disease, respectively.

A comparative population-based study between Asian and Western patients with esophagogastric cancer could provide insights into differences and similarities between these populations. Therefore, in **Chapter 7** we explored differences between Japanese (n=91,778) and Dutch patients (n=9,803) with metastatic esophageal or gastric cancer in terms of patient and tumor characteristics as well as treatment strategy using nationwide population-based data from both countries. In Japan the incidence of gastric cancer is approximately 6 times higher as compared to the Netherlands. The incidence of esophageal cancer is comparable between the two countries, however there is a large difference in the most common histology type, squamous cell carcinoma versus adenocarcinoma. The proportion of patients with metastatic disease was lower in Japan (15%) compared to the Netherlands (39%). Japanese patients with metastatic esophageal or gastric cancer were more often male and older compared to Dutch patients. Proportion of patients receiving surgical resection was higher in Japan compared to the Netherlands (esophageal adenocarcinoma: 9.3 versus 1.4%, esophageal squamous cell carcinoma: 10.7% versus 2.3%, gastric

cancer: 12.0% versus 3.6%). Proportion of patients receiving systemic therapy was also higher (esophageal adenocarcinoma: 44.8% versus 30.4%, esophageal squamous cell carcinoma: 26.6% versus 12.0%, gastric cancer: 50.7% versus 35.8%). Our study identified many differences in terms of characteristics and treatment between patients with metastatic esophageal or gastric cancer between Japan and the Netherlands. Future research should try to elucidate if more patients in the Netherlands benefit from systemic therapy and if this results in improved survival and quality of life.

Esophageal adenocarcinomas are molecularly more similar to gastroesophageal junction or gastric adenocarcinomas than to esophageal squamous cell carcinomas. However, patients with esophageal adenocarcinoma are often excluded from clinical studies of gastroesophageal junction or gastric adenocarcinomas. Therefore, we compared characteristics, treatment strategy and overall survival in patients with unresectable advanced (cT4b) or synchronous metastatic (cM1) adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction or stomach (n=7,390) (**Chapter 8**). Our study showed that despite differences in characteristics, e.g. proportion of male/female, number of metastatic locations and type of (systemic) therapy, overall survival was similar between all patients with adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction or stomach. Subgroup analyses of patients receiving first-line treatment for HER2-negative adenocarcinoma or HER2-positive adenocarcinoma also revealed no differences in overall survival between patients with adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction or stomach. Our results support the inclusion of patients with esophageal adenocarcinoma in clinical studies for gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma, as well as the treatment of patients with esophageal adenocarcinoma according to the guidelines of gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma.

After treatment with curative intent, patients with esophageal or gastroesophageal junctional cancer have a high risk of disease recurrence. To provide insights regarding this population, we performed a study to investigate the site of recurrence, treatment patterns and survival of patients with recurrent esophageal or gastroesophageal junction cancer (n=858) (**Chapter 9**). The vast majority of patients were diagnosed with distant recurrence (48%) or combined locoregional and distant recurrent (33%), with locoregional recurrence only limited to approximately 20% of patients. Just under a quarter of patients with locoregional recurrent disease received treatment with curative intent (24%) for whom relative long-term survival was achieved (median overall survival of 17.2 months). However, 60% of patients received best supportive care only and median overall survival in these patients was only 1.8 (distant or combined locoregional and distant recurrence) or 5.6 months (locoregional recurrence only). Future research should focus on establishing guidelines for the treatment of patients with recurrent disease and identifying patients eligible for treatment.

Besides the presence of metastases at primary diagnosis, i.e. synchronous metastases, metastases can develop after primary diagnosis of non-metastatic disease, i.e. metachronous metastases. In **Chapter 10** we performed a comparative study of patients with synchronous or metachronous metastatic esophagogastric adenocarcinoma (n=4,130). The proportion of patients that received systemic treatment was lower among patients with early metachronous metastatic disease (within six months after treatment with curative intent) (21.5%) as compared to synchronous (41.3%) or late metachronous (six month or more after treatment with curative intent; 32.5%) metastatic disease (p=0.001). Additionally, median overall survival of patients with early metachronous metastatic disease was shorter (2.1 months) as compared to synchronous (4.2 months) and late metachronous (4.4 months) metastatic disease (p<0.001). This was also the

case in patients who received systemic therapy, where a median overall survival of 4.5, 8.8 and 9.1 months in patients with early metachronous, synchronous and late metachronous metastatic disease ($p < 0.001$) was observed. These results suggest that patients with early metachronous metastatic disease have a more aggressive tumor biology.

An important aspect of treatment is the impact on HRQoL. Thus far, studies assessing HRQoL in esophagogastric cancer focused on the curative setting or data originated from clinical trials. Using patient reported outcomes (EORTC QLQ-C30 and QLQ-OG25) from the Prospective Observational Cohort Study of Oesophageal-gastric cancer Project (POCOP) we investigated the HRQoL of patients receiving first-line systemic therapy at baseline (prior to start of first-line treatment), during first-line treatment, at disease progression and after progression ($n=335$) (**Chapter 11**). During first-line treatment, significant improvements were observed for many symptoms, including odynophagia, anxiety, dysphagia and eating restrictions as compared to baseline. However, fatigue and trouble with taste worsened during first-line treatment as well as at progression and after progression. In addition, global health status, cognitive and social functioning deteriorated after progression. Physical and role functioning worsened at progression and after progression. Our study showed that in general HRQoL outcomes remained stable or improved during first-line therapy, and deterioration in outcomes were mainly observed after progression. Our study provided real-world evidence for the improvement of HRQoL as a result of palliative systemic therapy.

To conclude, with the use of population-based data we provided a wealth of information regarding characteristics, treatment strategies and outcomes for patients with esophagogastric cancer. Real-world data is useful to provide information on HRQoL and survival that accurately reflects daily clinical practice and complements evidence obtained from randomized clinical trials.

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

Uitkomsten van patiënten met slokdarm- of maagkanker uit de dagelijkse praktijk

Het doel van dit proefschrift was om gegevens uit de dagelijkse praktijk te gebruiken om inzicht te verschaffen in behandelstrategieën en uitkomsten van patiënten met slokdarm- en maagkanker. In vrijwel alle onderzoeken in dit proefschrift is gebruik gemaakt van landelijke gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Het eerste deel van dit proefschrift richtte zich op patiënten in de curatieve setting en het tweede deel op patiënten in de palliatieve setting.

Deel I – Behandeling en resultaten in de curatieve setting

In **Hoofdstuk 1** beschrijven we de conditionele (voorwaardelijke) relatieve overleving bij patiënten met niet uitgezaaide ziekte welke een behandeling kregen die op genezing gericht was. In deze studie includeerden we alle patiënten gediagnosticeerd tussen 2006 en 2020 die een resectie (met of zonder (neo)adjuvante therapie) of chemoradiotherapie ondergingen (n=22,893). Uit de resultaten bleek dat de 3-jaars overleving voor patiënten met slokdarm- of maagkanker die reeds drie jaar na behandeling nog in leven waren respectievelijk 79% en 83% was. Dit geeft aan dat ondanks de slechte prognose bij diagnose, de overlevingskansen substantieel toenemen nadat patiënten enkele jaren na de behandeling nog in leven zijn.

Naast het geven van cijfers over de algemene overleving (mediaan) of overlevingspercentages na een bepaald aantal jaren, kan overleving ook worden berekend voor meerdere scenario's. In **Hoofdstuk 2** hebben we overlevingsscenario's berekend bij patiënten met slokdarm- of maagkanker zonder uitzaaiingen (n=34,345). Voor elk jaar van diagnose (2006-2020) werd een overlevingscurve berekend waarvoor verschillende percentielen werden gebruikt om de overlevingsscenario's weer te geven: p20 ('best-case'), p40 ('upper-typical'), p50 (mediaan), p60 ('lower-typical') en p80 ('worst case' scenario). Voor patiënten met slokdarmkanker werd een toename in overleving gevonden voor alle overlevingsscenario's en voor patiënten met maagkanker werd een toename in overleving gevonden voor alle overlevingsscenario's, behalve voor de 'best-case' scenario. Deze resultaten wijzen erop dat de meerderheid van de patiënten in de dagelijkse praktijk baat heeft gehad bij de verbeteringen in kwaliteit van chirurgie, centralisatie van chirurgie en nieuwe behandelingen.

Recentelijk is voor patiënten met een slokdarm- of gastro-oesofageale overgangskanker bij wie na neoadjuvante chemoradiotherapie en een radicale resectie sprake is van residuele tumor adjuvante behandeling met nivolumab beschikbaar. De resultaten van de wereldwijde CheckMate 577 studie toonde een verbeterde ziektevrije overleving van 22,4 maanden aan voor patiënten die behandeld werden met adjuvant nivolumab vergeleken met 11,0 maanden voor patiënten die placebo kregen. In onze studie met patiënten uit de NKR (n=634), geselecteerd op basis van de belangrijkste inclusiecriteria van CheckMate 577, werd een mediane ziektevrije overleving van 19,7 maanden gevonden, wat hoog is in vergelijking met de 11,0 maanden van de placebo groep uit CheckMate 577 (**Hoofdstuk 3**). Een (gedeeltelijke) mogelijke verklaring is dat in tegenstelling tot de CheckMate 577 studie postoperatieve beeldvorming in Nederland op dit moment geen onderdeel uitmaakt van de standaard follow-up. Tevens kunnen de verschillen mogelijk ook verklaard worden door verschil in kwaliteit van slokdarmkankercare tussen landen en/of ziekenhuizen.

Naast een slokdarmresectie is definitieve chemoradiotherapie een alternatieve behandeling die gericht is op genezing bij patiënten met slokdarmkanker, welke resulteert in een verbeterde

overleving en locoregionale tumorcontrole bij 50% van de patiënten met slokdarmkanker. Het kan echter ook leiden tot (late) toxische effecten en een impact hebben op de kwaliteit van leven. In **Hoofdstuk 4** hebben wij daarom een systematische review en meta-analyse uitgevoerd gericht op late toxische effecten en kwaliteit van leven (op korte en lange termijn) bij patiënten met slokdarmkanker welke behandeld zijn met definitieve chemoradiotherapie. Over het algemeen verbeterde ziekte-specifieke symptomen binnen zes maanden in vergelijkende met voor de start van behandeling, behalve voor dyspnoe welke na zes maanden toenam. Het risico op een laat toxisch effect was 48% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 33-64%), met hoger risico op een laat toxisch effect met graad 1 of 2 (46%, 95% BI 29-63%) in vergelijking met graad 3 of hoger (20%, 95% BI 13-27%). In twee studies werd een zeer hoog risico op laat toxische effecten van graad 1 of 2 gevonden voor de longen, wat mogelijk komt door het inconsistent rapporteren van met name toxische effecten van graad 1 of 2 in de geïncludeerde studies. Daarnaast was het aantal studies van hoge kwaliteit welke de kwaliteit van leven rapporteerden beperkt.

Deel II – Behandeling en resultaten in de palliatieve setting

Net als in **Hoofdstuk 2** hebben we in **Hoofdstuk 5** overlevingsscenario's beschreven, maar hebben we ons gericht op patiënten met uitgezaaide slokdarm- of maagkanker bij diagnose (n=20.960). In deze studie werden de volgende percentielen van de overlevingscurve gebruikt om de verschillende scenario's te schatten: p10 ('best-case'), p25 ('upper-typical'), p50 (mediaan), p75 ('lower-typical') en p90 ('worst-case'). In tegenstelling tot patiënten zonder uitzaaiingen bij diagnose, voor wie de overleving in vrijwel alle scenario's was toegenomen, was de verbetering in overleving van patiënten met uitgezaaide slokdarmkanker beperkt tot het 'best-case' scenario (17.2 tot 21.0 maanden) en voor patiënten met uitgezaaide maagkanker was dit beperkt tot het 'best-case' scenario (15.9 tot 23.5 maanden), 'upper-typical' scenario (7.9 tot 9.9 maanden) en mediane overleving (3.5 tot 4.3 maanden). Deze resultaten laten zien dat een groot deel van de patiënten met uitgezaaide ziekte geen baat heeft gehad bij nieuwe behandelstrategieën.

Het aandeel van plaveiselcelcarcinomen van de slokdarm in westerse landen is beperkt vergeleken met Aziatische landen en beschikbare informatie over de behandeling en overleving van deze patiënten uit westerse landen in de palliatieve setting is beperkt. In **Hoofdstuk 6** beschrijven wij de behandeling en overleving van patiënten met gevorderde ziekte (cT4b), uitgezaaide ziekte beperkt tot de supraclaviculaire lymfeklieren of uitzaaiingen op afstand bij een plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm (n=945). De algemene overleving was langer bij patiënten met uitgezaaide ziekte beperkt tot de supraclaviculaire lymfeklieren (11.2 maanden) in vergelijking tot patiënten met gevorderde ziekte (6.3 maanden) of uitzaaiingen op afstand (4.4 maanden). Bij patiënten die een resectie van de primaire tumor en/of uitzaaiingen ondergingen of die behandeld werden met chemoradiotherapie, was de algemene overleving beperkt tot respectievelijk 11.9, 16.1 en 14.0 maanden bij patiënten met gevorderde ziekte, uitgezaaide ziekte beperkt tot de supraclaviculaire lymfeklieren en uitzaaiingen op afstand.

Een vergelijkende studie tussen Aziatische en westerse patiënten met slokdarm of maagkanker kan inzichten geven over de gelijkenissen en verschillen tussen deze twee populaties. In **Hoofdstuk 7** vergelijken wij daarom Japanse (n=91,778) en Nederlandse patiënten (n=9,803) met uitgezaaide slokdarm- of maagkanker met betrekking tot karakteristieken en behandelstrategie met behulp van landelijke gegevens van beide landen. In Japan komt maagkanker ongeveer 6 keer vaker voor dan in Nederland. De incidentie van slokdarmkanker is vergelijkbaar tussen de twee landen, echter is er een groot verschil in het meest voorkomende type, plaveiselcelcarcinoom versus

adenocarcinoom. Het aandeel patiënten met uitgezaaide ziekte was lager in Japan (15%) dan in Nederland (39%). Japanse patiënten met uitgezaaide slokdarm- of maagkanker waren vaker man en ouder dan Nederlandse patiënten. In Japan onderging een groter deel van de patiënten chirurgische resectie dan in Nederlands (adenocarcinoom van de slokdarm: 9.3 versus 1.4%, plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm: 10.7% versus 2.3%, maagkanker: 12.0% versus 3.6%). Tevens ontving een groter deel van de Japanse patiënten systemische therapie dan in Nederland (adenocarcinoom van de slokdarm: 44.8% versus 30.4%, plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm: 26.6% versus 12.0%, maagkanker: 50.7% versus 35.8%). Onze studie identificeerde veel verschillen in karakteristieken en behandeling tussen patiënten met uitgezaaide slokdarm- of maagkanker tussen Japan en Nederland. Verder onderzoek gericht op het uitzoeken of meer patiënten in Nederland baat hebben bij systemische therapie en of dit resulteert tot een betere overleving en kwaliteit van leven.

Een adenocarcinoom van de slokdarm lijkt in moleculair opzicht meer op een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang of de maag dan op een plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm. Echter worden patiënten met een adenocarcinoom van de slokdarm vaak uitgesloten van klinische studies voor de adenocarcinomen van de gastro-oesofageale overgang of de maag. In **Hoofdstuk 8** zijn de kenmerken, behandeling en algemene overleving vergeleken bij patiënten met een gevorderd (cT4b) of synchroon uitgezaaide (cM1) adenocarcinoom van de slokdarm, gastro-oesofageale overgang of maag (n=7.390). Onze resultaten toonden aan dat ondanks verschillen in patiënt- en tumor karakteristieken, bijvoorbeeld de man/vrouw verhouding, het aantal locaties met uitzaaiingen en het type (systemische) behandeling, de algemene overleving vergelijkbaar was tussen patiënten met adenocarcinoom van de slokdarm, gastro-oesofageale overgang of maag. Subgroepanalyses van patiënten die eerstelijnsbehandeling kregen voor een HER2-negatief adenocarcinoom of HER2-positief adenocarcinoom toonden ook geen verschillen in algemene overleving aan tussen patiënten met adenocarcinoom van de slokdarm, gastro-oesofageale overgang of maag. Onze resultaten ondersteunen de inclusie van patiënten met adenocarcinoom van de slokdarm in klinische studies over de adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang of de maag, evenals de behandeling van patiënten met adenocarcinoom van de slokdarm volgens de richtlijnen voor de adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang of de maag.

Patiënten met slokdarm- of gastro-oesofageale overgangskanker hebben na een behandeling welke gericht is op genezing een hoog risico op terugkeer van de ziekte (recidief). Om inzicht te krijgen in patiënten met een recidief, beschrijven wij in **Hoofdstuk 9** de behandeling en overleving van patiënten met een recidief na eerdere behandeling gericht op genezing (n=858). De meerderheid van patiënten werd gediagnosticeerd met recidief op afstand (48%) of gecombineerd locoregionaal en recidief op afstand (33%), waarbij het locoregionaal recidief slechts beperkt was tot ongeveer 20% van de patiënten. Ongeveer een kwart van de patiënten met locoregionale terugkeer van ziekte kreeg een behandeling gericht op genezing (24%) en hierbij werd een relatief lange overleving behaald (17.2 maanden). Echter ontving 60% van de patiënten alleen ondersteunende behandelingen en de algemene overleving voor deze patiënten was slechts 1.8 (recidief op afstand of gecombineerd locoregionaal en recidief op afstand) of 5.6 maanden (locoregionaal recidief). Verder onderzoek gericht op het opstellen van richtlijnen voor de behandeling van patiënten met terugkeer van ziekte en het identificeren van patiënten die in aanmerking komen voor een bepaalde behandeling is wenselijk.

Uitgezaaide ziekte kan bij diagnose worden geconstateerd, genaamd synchrone uitzaaiingen, echter kunnen uitzaaiingen ook worden vastgesteld na eerdere ziekte zonder uitzaaiingen, welke metachrone uitzaaiingen worden genoemd. In **Hoofdstuk 10** wordt een vergelijkende

studie beschreven over patiënten met synchroon of metachroon uitgezaaide slokdarm- of maagkanker (n=4,130). Het percentage patiënten dat systemische therapie ontving was lager voor patiënten met vroeg metachrone uitgezaaide ziekte (uitzaaiingen ontdekt binnen zes maanden na behandeling gericht op genezing) (21.5%) in vergelijking met synchrone (41.3%) of laat metachrone (uitzaaiingen ontdekt zes maanden of langer na behandeling gericht op genezing; 32.5%) uitgezaaide ziekte (p=0.001). Bovendien was de overleving van patiënten met vroeg metachrone uitgezaaide ziekte korter (2.1 maanden) in vergelijking met de synchrone (4.2 maanden) en laat metachrone (4.4 maanden) uitgezaaide ziekte (p<0.001). Dit was ook het geval bij patiënten die systemische therapie ontvingen, waar een algemene overleving respectievelijk 4.5, 8.8 en 9.1 maanden betrof bij patiënten met vroeg metachrone, vroeg metachrone en laat metachrone uitgezaaide ziekte (p<0,001). Deze resultaten suggereren dat patiënten met vroeg metachrone uitgezaaide ziekte een agressievere tumorbiologie hebben.

Een belangrijk aspect van de behandeling is de impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Tot nu toe waren studies die de kwaliteit van leven bij slokdarmkanker onderzochten gericht op de curatieve setting of afkomstig van klinische studies. Met behulp van patiënt gerapporteerde uitkomsten (EORTC QLQ-C30 en QLQ-OG25) van het Prospective Observational Cohort Study of Oesophageal-gastric cancer Project (POCOP) beschreven we de kwaliteit van leven bij patiënten die eerstelijns systemische therapie ontvingen bij diagnose (voor start van eerstelijnsbehandeling), tijdens eerstelijnsbehandeling, tijdens progressie van ziekte en na progressie van ziekte (n=335) (**Hoofdstuk 11**). Tijdens de eerstelijnsbehandeling werden significante verbeteringen gevonden voor veel symptomen, waaronder odynofagie (pijn bij het slikken), angst, dysfagie (problemen met slikken) en restricties bij het eten in vergelijking met de klachten bij diagnose. Vermoeidheid en problemen met smaak verergerden echter tijdens de eerstelijnsbehandeling, tijdens progressie van ziekte en na progressie van ziekte. Daarnaast verslechterde ook de algemene gezondheidstoestand, het cognitief en sociaal functioneren na progressie van ziekte. Fysiek en rol functioneren verslechterden tijdens en na progressie van ziekte. Onze studie toonde aan dat uitkomsten over de kwaliteit van leven in het algemeen stabiel bleven of verbeterden tijdens eerstelijnsbehandeling, en met name na progressie van ziekte werd een verslechtering gevonden. Onze studie leverde bewijs voor de verbetering van kwaliteit van leven tijdens systemische therapie in de dagelijkse praktijk.

Met behulp van gegevens uit de dagelijkse praktijk hebben we informatie geleverd over patiënt karakteristieken, behandelstrategieën en uitkomsten van patiënten met slokdarm- of maagkanker. Deze uitkomsten uit de dagelijkse praktijk, zogeheten 'real-world data', is nuttig om informatie te verschaffen over kwaliteit van leven en overleving uit de dagelijkse klinische praktijk en om bewijs uit gerandomiseerde klinische studies aan te vullen.

List of contributing authors

Bastiaan Klarenbeek

Department of Surgery, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands.

Bianca Mostert

Department of Medical Oncology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands

David Bertwistle

Worldwide Health Economics & Outcomes Research, Bristol-Myers Squibb, Uxbridge, United Kingdom

Elisabeth D. Geijsen

Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Radiation Oncology, Amsterdam, the Netherlands

Ewout A. Kouwenhoven

Department of Surgery, Hospital Group Twente, Almelo, the Netherlands

Geert-Jan Creemers

Department of Medical Oncology, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands

Grard A.P. Nieuwenhuijzen

Department of Surgery, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands

Hanneke W.M. van Laarhoven

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Treatment and Quality of Life, Amsterdam, the Netherlands*

Irma M. Oving

Department of Medical Oncology, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo, the Netherlands

Jelle P. Ruurda

Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Judith de Vos-Geelen

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht, the Netherlands

Karen J. Neelis

Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Ken Kato

Department of Head and Neck, Esophageal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Laura McDonald

Worldwide Health Economics & Outcomes Research, Bristol-Myers Squibb, Uxbridge, United Kingdom

Laurens V. Beerepoot

Department of Medical Oncology, Elisabeth-TweeSteden Hospital, Tilburg, the Netherlands

Linde M. Veen

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Treatment and Quality of Life, Amsterdam, the Netherlands*

Maarten C.C.M. Hulshof

Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Radiation Oncology, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Marije Slingerland

Department of Medical Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Mark I. van Berge Henegouwen

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Surgery, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Treatment and Quality of Life, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands*

Markus Moehler

Department of Medicine, University Hospital, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

Meindert N. Sosef

Department of Surgery, Zuyderland, Heerlen, The Netherlands.

Mirjam A.G. Sprangers

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Psychology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Treatment and Quality of Life, Amsterdam, the Netherlands*

Nadia Haj Mohammad

Department of Medical Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Peter S.N. van Rossum

Department of Radiation Oncology, Amsterdam UMC, location VUmc, the Netherlands.

Paul M. Jeene

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Radiation Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Radiotherapiegroep, location Deventer, Deventer, the Netherlands*

Pauline A.J. Vissers

*Department of Research & Development, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), Utrecht, the Netherlands
Department of Surgery, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands*

Rob H.A. Verhoeven

*Department of Research & Development, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), Utrecht, the Netherlands
Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Treatment and Quality of Life, Amsterdam, the Netherlands*

Sarah Derks

*Amsterdam UMC location Vrije Universiteit Amsterdam, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Biology and Immunology, Amsterdam, the Netherlands
Oncode Institute, Utrecht, The Netherlands*

Sjoerd M. Lagarde

Department of Surgery, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Stella Mook

Department of Radiation Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Steven C. Kuijper

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Treatment and Quality of Life, Amsterdam, the Netherlands*

Suzanne S. Gisbertz

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Surgery, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Treatment and Quality of Life, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands*

Thom M. Smit

*Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Treatment and Quality of Life, Amsterdam, the Netherlands*

Tomohiro Matsuda

Division of International Health Policy Research, Institute for Cancer Control, National Cancer Center Japan, Tokyo, Japan

Willemieke P.M. Dijksterhuis

*Department of Research & Development, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), Utrecht, the Netherlands
Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
Cancer Center Amsterdam, Cancer Treatment and Quality of Life, Amsterdam, the Netherlands*

List of publications

Publications included in this thesis

Pape M, Vissers PAJ, Beerepoot LV, van Berge Henegouwen MI, Lagarde SM, Mook S, Moehler M, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. A population-based study in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer aligned with CheckMate 577. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Feb 26;14:17588359221075495. doi: 10.1177/17588359221075495.

Pape M, Vissers PAJ, de Vos-Geelen J, Hulshof MCCM, Gisbertz SS, Jeene PM, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. Treatment patterns and survival in advanced unresectable esophageal squamous cell cancer: A population-based study. *Cancer Sci.* 2022 Mar;113(3):1038-1046. doi: 10.1111/cas.15262.

Pape M, Vissers PAJ, Bertwistle D, McDonald L, Slingerland M, Haj Mohammad N, Beerepoot LV, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GAP, Jeene PM, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. A population-based study in synchronous *versus* metachronous metastatic esophagogastric adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Mar 24;14:17588359221085557. doi: 10.1177/17588359221085557.

Pape M, Vissers PAJ, Bertwistle D, McDonald L, Beerepoot LV, van Berge Henegouwen MI, Lagarde SM, Mook S, Mohammad NH, Jeene PM, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. Population-based study of treatment and outcome of recurrent oesophageal or junctional cancer. *Br J Surg.* 2022 Nov 22;109(12):1264-1273. doi: 10.1093/bjs/znac290.

Pape M, Kuijper SC, Vissers PAJ, Beerepoot LV, Creemers GJ, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. Beyond Median Overall Survival: Estimating Trends for Multiple Survival Scenarios in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Dec;20(12):1321-1329.e4. doi: 10.6004/jnccn.2022.7066.

Pape M, Kuijper SC, Vissers PAJ, Ruurda JP, Neelis KJ, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. Conditional relative survival in nonmetastatic esophagogastric cancer between 2006 and 2020: A population-based study. *Int J Cancer.* 2023 Feb 25. doi: 10.1002/ijc.34480.

Kuijper SC, **Pape M**, Vissers PAJ, Jeene PM, Kouwenhoven EA, Haj Mohammad N, Ruurda JP, Sosef MN, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. Trends in best-case, typical and worst-case survival scenarios of patients with non-metastatic esophagogastric cancer between 2006 and 2020: a population-based study. *Int J Cancer.* 2023 Mar 1. doi: 10.1002/ijc.34488.

Pape M, Vissers PAJ, Dijksterhuis WPM, Bertwistle D, McDonald L, Mostert B, Derks S, Oving IM, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. Comparing treatment and outcomes in advanced esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinomas: a population-based study. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Mar 21;15:17588359231162576. doi: 10.1177/17588359231162576.

Pape M*, Veen LM*, Smit TM, Vissers PAJ, Derks S, Geijsen ED, Sprangers MAG, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. Late toxicity and quality of life following definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Submitted.*

*Share first authorship

Pape M, Vissers PAJ, Slingerland M, Haj Mohammad N, van Rossum PSN, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM, on behalf of the Dutch Upper GI Cancer Group (DUCG). Long-term health-related quality of life in patients with advanced esophagogastric cancer receiving first-line systemic therapy. *Submitted.*

Pape M, Vissers PAJ, Kato K, Haj Mohammad N, Klarenbeek B, van Laarhoven HWM, Matsuda T, Verhoeven RHA. A population-based comparison of patients with metastatic esophagogastric carcinoma between Japan and the Netherlands. *Submitted.*

Other peer-reviewed publications

Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, **Pape M**, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, Beerepoot LV, van Voorthuizen T, Creemers GJ, Lemmens VEPP, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Hospital volume and beyond first-line palliative systemic treatment in metastatic oesophagogastric adenocarcinoma: A population-based study. *Eur J Cancer*. 2020 Nov;139:107-118. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.010.

van Velzen MJM*, **Pape M***, Dijksterhuis WPM, Slingerland M, van Voorthuizen T, Beerepoot LV, Creemers GJ, Derks S, Mohammad NH, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. The association between effectiveness of first-line treatment and second-line treatment in gastro-oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Oct;156:60-69. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.026.

*Share first authorship

Kuijper SC, **Pape M**, Haj Mohammad N, van Voorthuizen T, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. SOURCE beyond first-line: A survival prediction model for patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma after failure of first-line palliative systemic therapy. *Int J Cancer*. 2023 Mar 15;152(6):1202-1209. doi: 10.1002/ijc.34385.

Borgstein ABJ*, Keywani K*, Eshuis WJ, **Pape M**, Versteeg KS, Derks S, van Laarhoven HWM, Gisbertz SS, Verhoeven RHA, van Berge Henegouwen MI. Neoadjuvant chemotherapy in older patients with gastric cancer undergoing surgery: A population-based cohort study. *Submitted*.

*Share first authorship

Van Velzen MJM, **Pape M**, Sprangers MAG, van Kleef JJ, Mostert B, Beerpoot LV, Slingerland M, Gootjes EC, Hoekstra R, van de Poll-Franse LV, Haj Mohammad N, van Laarhoven HWM. Chemotherapy induced neuropathy in patients with gastroesophageal cancer. *Submitted*.

Rijken A, **Pape M**, Simkens GA, de Hingh IHJT, Luyer MDP, van Sandick JW, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA, van Erning FN. Peritoneal metastases from gastric cancer in a nationwide cohort: incidence, treatment and survival. *Submitted*.

Veen LM, **Pape M**, Hulshof MCCM, Jeene PM, Slingerland M, Neelis KJ, Loosveld O, Rozema T, Sprangers MAG, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. The effect of definitive chemoradiotherapy on quality of life in patients with esophageal cancer: analysis of the Dutch population-based POCOP registry. *Submitted*.

Geerts JFM, **Pape M**, Vissers PAJ, Verhoeven RHA, Wijnhoven BPL, Rosman C, Nieuwenhuijzen GAP, van Laarhoven HWM. Implementation of perioperative chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel in patients with resectable gastric cancer in the Netherlands. *In preparation*.

About the author

Marieke Pape was born on 20th of April 1989 in Almelo, the Netherlands and grew up in the nearby town Vriezenveen. She finished her pre-university education at CSG Het Noordik in Almelo in 2007. In the same year she started her bachelor's degree in Biology at Utrecht University, followed by a master's degree in Biomedical Sciences at the same institution, which she completed in 2013. During her master's degree she spend six months at the University of British Columbia, Vancouver, Canada, to perform her minor research project. After graduating she performed research in different areas, including spending time in the United Kingdom. She started her PhD research at the Netherlands Comprehensive Cancer Organisation in 2019. Her research focused on the use of population-based data in patients esophagogastric cancer. As part of her PhD she spend three months at the National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan to perform a comparative study between Japan and the Netherlands. Currently, she is enjoying a few months off to explore her next steps.



Dankwoord (Acknowledgements)

Allereerst wil ik graag mijn promotieteam bedanken. Hanneke van Laarhoven, Rob Verhoeven en Pauline Vissers, bedankt voor de fijne en motiverende begeleiding in de afgelopen vier jaar. Dankzij jullie wetenschappelijke en medische kennis heb ik dit promotietraject succesvol af kunnen ronden. Verder wil ik graag de leden van mijn promotiecommissie hartelijk bedanken voor het lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Veel dank aan mijn coauteurs voor hun waardevolle feedback op de hoofdstukken in dit proefschrift. Graag bedank ik in het bijzonder Steven, voor de samenwerking in meerdere projecten die ik als dol-fijn heb ervaren, en Linde, die mij door de systematische review heeft heen gesleept waar geen eind aan leek te komen.

Dank aan mijn collega's van het IKNL voor de gezelligheid op kantoor en de vele koffiemomentjes. Hopelijk lukt het jullie ook om zonder mij stipt om 10.30 koffie te drinken! Ook dank aan alle datamanagers van het IKNL voor het registeren van de gegevens en vooral de aanvullende registratie, waardoor ik waardevol onderzoek hebben kunnen doen. Daarnaast zouden de vrijdagen in het Amsterdam UMC veel minder gezellig zijn geweest zonder mijn mede-PhDers en Monique van de Medische Oncologie.

Mijn paranimfen, Lisette en Jana, bedankt dat jullie op deze bijzondere dag naast mij staan. Nikki, bedankt voor jouw betrokkenheid. Mijn ouders, Johan en Cobi, en mijn zussen, Edine en Hilde, bedankt voor jullie continue steun. Liesje†, Mushu†, Maui en Mango bedankt voor alle knuffels de afgelopen jaren. En als laatste Maarten: het is gelukt!

PhD Portfolio

Name PhD student: Marieke Pape

PhD period: May 2019 – February 2023

Promotor: prof. dr. H.W.M. van Laarhoven

Copromotors: dr. R.H.A. Verhoeven & dr. P.A.J. Vissers

| | Year | ECTS |
|--|-----------|------|
| Courses | | |
| Clinical Epidemiology: Observational Epidemiology | 2019 | 0.6 |
| Medical Literature: Citation Analysis and Impact Factors | 2020 | 0.1 |
| Writing a scientific article, Onderzoekschool Oncologie Amsterdam | 2020 | 1.0 |
| Clinical Epidemiology: Systematic Reviews | 2021 | 0.7 |
| Clinical Epidemiology: Evaluation of Medical Tests | 2021 | 0.9 |
| Computing in R | 2021 | 0.4 |
| Basiscursus Oncologie, Nederlandse Vereniging voor Oncologie | 2021 | 1.4 |
| Project Management | 2021 | 0.6 |
| Clinical Epidemiology: Randomized Clinical Trials | 2022 | 0.6 |
| Being able to influence yourself positively, Onderzoekschool Oncologie Amsterdam | 2022 | 0.3 |
| Sex and gender in epidemiological research | 2022 | 0.1 |
| Practical Biostatistics | 2023 | 1.4 |
| Seminars, workshops and master classes | | |
| Biweekly GE research meeting, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation | 2019-2023 | 3.0 |
| Multidisciplinary research meetings on Upper GI malignancies, Amsterdam UMC | 2019-2022 | 0.4 |
| Study evenings Dutch Upper GI Cancer Group | 2019-2023 | 1.0 |
| Oral presentations | | |
| “Real-world treatment patterns and survival of patients with unresectable or metastatic esophageal squamous cell cancer in the Netherlands”, Enrico Anlgesio Prize, Fondo Elena Moroni for Oncology | 2020 | 1.0 |
| “A population-based study in esophageal or gastroesophageal junction cancer aligned with CheckMate 577”, Study evening Dutch Upper GI Cancer Group | 2021 | 1.0 |
| “Treatment patterns and outcomes of recurrent esophageal or gastroesophageal junctional cancer: a population-based study”, Enrico Anglesio Prize, Fondo Elena Moroni for Oncology | 2021 | 1.0 |
| “Population-based study of treatment and outcome of recurrent oesophageal or junctional cancer”, Research Seminar Cancer Control Institute, National Cancer Center, Tokyo, Japan | 2022 | 1.0 |
| “Beyond median overall survival: estimating trends in multiple survival scenarios between 2006 and 2020 in patients with metastatic esophagogastric cancer”, International Association of Cancer Registries, Virtual Scientific Conference | 2022 | 1.0 |

| Poster presentations | | |
|---|------|-----|
| “A nationwide population-based study comparing survival in unresectable advanced or synchronous metastatic esophageal and gastric adenocarcinoma”, American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, USA | 2020 | 0.5 |
| “Real-world treatment patterns of patients with unresectable cT4b or synchronous metastatic esophageal squamous cell cancer in a Western population”, European Society for Medical Oncology, Virtual Congress | 2020 | 0.5 |
| “A nationwide population-based study comparing treatment patterns and outcomes in synchronous versus metachronous metastatic esophageal and gastric adenocarcinoma”, European Society for Medical Oncology, Virtual Congress | 2020 | 0.5 |
| “Treatment patterns and overall survival for recurrent esophageal or gastroesophageal junctional cancer: a nationwide European population-based study”, American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, USA | 2021 | 0.5 |
| “Disease-free and overall survival in non-metastatic esophageal or gastroesophageal junctional cancer after treatment with curative intent: a nationwide European population-based study”, American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, USA | 2021 | 0.5 |
| “Treatment patterns and overall survival for recurrent esophageal or gastroesophageal junctional cancer: a population-based study”, International Association of Cancer Registries, Virtual Scientific Conference | 2021 | 0.5 |
| “A population-based study in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer aligned with CheckMate 577”, Netherlands Cancer Registry Symposium, Online-symposium | 2021 | 0.5 |
| “Beyond median overall survival: estimating multiple survival scenarios between 2006 and 2019 in patients with metastatic esophagogastric cancer”, American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, Virtual Meeting | 2022 | 0.5 |
| “Conditional relative survival in non-metastatic esophagogastric cancer between 2006 and 2020: a population-based study”, European Society for Medical Oncology World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain | 2022 | 0.5 |
| “Long-term quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer receiving first line systemic therapy”, American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, United States of America | 2023 | 0.5 |
| International conferences | | |
| European Society for Medical Oncology, 19-21 September 2020, Virtual Congress | 2020 | 0.9 |
| American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium, 15-17 January 2021, Virtual Meeting | 2021 | 0.9 |
| International Association of Cancer Registries, 12-14 October 2021, Virtual Scientific Conference | 2021 | 0.9 |
| American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium, 20-22 January 2022, Virtual Meeting | 2022 | 0.9 |
| European Society for Medical Oncology World Congress on Gastrointestinal Cancer, 29 June-2 July 2022, Barcelona, Spain | 2022 | 1.0 |

Appendices

| | | |
|---|------------|-----|
| The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 29 September-1 October 2022, Yokohama, Japan | 2022 | 0.4 |
| Asian National Cancer Centers Alliance Annual Scientific Conference, 1 November 2022, Virtual Conference | 2022 | 0.2 |
| International Association of Cancer Registries, 8-10 November 2022, Virtual Scientific Conference | 2022 | 0.9 |
| American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium, 19-21 January 2023, San Francisco, United States of America | 2023 | 0.9 |
| National conferences | | |
| Dutch Upper GI Cancer Group symposium | 2019 | 0.3 |
| Netherlands Cancer Registry symposium | 2019-2021 | 0.9 |
| Multidisciplinair Gastro-intestinaal Oncology Congress (5Ds) | 2020 | 0.6 |
| Other | | |
| PhD Journal Club, Netherlands Comprehensive Cancer Center | 2021-2023 | 1.0 |
| Annual PhD Retreat Onderzoekschool Oncologie Amsterdam | 2022 | 0.3 |
| Cancer Center Amsterdam Retreat, Noordwijkerhout | 2022 | 0.6 |
| Three months internship at National Cancer Center, Tokyo, Japan | 2022 | 8.6 |
| Teaching | | |
| Lectures for data managers of the Netherlands Comprehensive Cancer Organisation | 2019-2022 | 0.3 |
| Thom Smit, Bachelor thesis: "The impact of definitive chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal cancer patients", Medical Oncology, Amsterdam UMC | 2022 | 0.6 |
| Grants | | |
| Stipend from Nijbakker-Morra foundation | 2022 | |
| Awards and Prizes | | |
| Finalist Enrico Angelisio Prize, Fondo Elena Moroni for Oncology | 2020, 2021 | |

