

Richtlijn

# Diagnostiek en behandeling oesofaguscarcinoom

## Colofon

Richtlijn Diagnostiek en behandeling oesofaguscarcinoom

ISBN 90-8523-092-6

© 2005 Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen



Postbus 657

2003 RR HAARLEM

Tel. 023-551 30 16, fax: 023-551 30 87

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl

www.vanzuidencommunications.nl



De richtlijn *Diagnostiek en behandeling oesofaguscarcinoom* is mede totstandgekomen door het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)' van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.vanzuidencommunications.nl](http://www.vanzuidencommunications.nl).

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

Het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen (MDL) is de beroepsvereniging van maag-darm-leverartsen. Het Genootschap wil onder meer de kennis over ziekten van de spijsverteringsorganen bevorderen. Hieronder vallen slokdarm, maag, dunne darm, dikke darm, pancreas, lever en galwegen, en het perianale gebied.

Richtlijn

# Diagnostiek en behandeling oesofaguscarcinoom

**Initiatief:**

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

**Organisatie:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

**In samenwerking met:**

Nederlands Huisartsen Genootschap

**Mandaterende verenigingen/instanties:**

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging van Diëtisten

Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk Werkers

Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Stichting Doorgang

Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen

Vereniging voor Epidemiologie

**Financiering:**

De richtlijn *Diagnostiek en behandeling oesofaguscarcinoom* is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

# Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	9
Algemene inleiding	11
Uitgangsvragen en subgroepen	17
<b>1 Epidemiologie, etiologie en vroege detectie</b>	<b>21</b>
1.1 Incidentie	21
1.2 Geografische spreiding en trends in incidentie van oesofaguscarcinoom	22
1.3 Risicofactoren	23
1.4 Vroegsymptomen en de rol van de huisarts	25
<b>2 Classificatie en stadiëring</b>	<b>31</b>
<b>3 Diagnostiek</b>	<b>35</b>
3.1 Beeldvorming	35
3.2 Minimaal invasieve chirurgische stadiëring	45
<b>4 Behandeling van premaligne afwijkingen en kleine tumoren (T1)</b>	<b>49</b>
4.1 Work-up alvorens endoscopische therapie kan worden overwogen bij patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in de oesofagus	49
4.1.1 Histologische beoordeling	49
4.1.2 Endoscopische work-up	50
4.1.3 Disseminatieonderzoek	51
4.2 Endoscopische behandeling van patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in plaveiselepitheel	52
4.2.1 Endoscopische surveillance	52
4.2.2 Endoscopische behandeling	53
4.3 Endoscopische surveillance bij patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in een Barret-oesofagus	55
4.3.1 Endoscopische behandeling van patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in een Barret-oesofagus	56
4.3.2 Chirurgische behandeling van patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in een Barret-oesofagus	58
4.4 Implicaties histologische beoordeling van het endoscopische mucosale resectiepreparaat (EMR)	59
4.4.1 Histologische beoordeling van het endoscopische mucosale resectiepreparaat	59

4.4.2	Kans op positieve lokale lymfklieren bij een vroegcarcinoom in de oesofagus uitgaande van plaveiselepitheel?	60
4.4.3	Implicaties histologie van het endoscopische mucosale resectiepreparaat (EMR) voor het verdere beleid	62
4.5	Follow-up na endoscopische behandeling	63
4.6	Centralisatie en prospectieve dataverwerking	63
<b>5</b>	<b>Chirurgische behandeling grote tumoren (T1-3-No-1Mo-1a)</b>	<b>69</b>
5.1	Resultaten van chirurgische therapie	69
5.2	Transhiatale of transthoracale benadering	70
5.3	Route van reconstructie na oesofagusresectie	72
5.4	Lymfklierdissectie	73
5.5	Type interponaat	75
5.6	Lokalisatie anastomose	76
5.7	Type anastomose: handnaad of mechanische naad	78
5.8	Handgelegde anastomosetechniek	79
5.9	Pyloroplastiek na maaginterponaat en oesofagogastrische anastomose	80
5.10	Postoperatieve radiologische naadcontrole	81
5.11	Postoperatieve nervus recurrenslaesie	82
5.12	Postoperatieve chyluslekkage	84
5.13	Naadstenose	86
<b>6</b>	<b>Niet-chirurgische behandeling grote tumoren (T1-4-No-1Mo-1a)</b>	<b>93</b>
6.1	Preoperatieve radiotherapie	93
6.2	Neoadjuvante (preoperatieve) chemotherapie	94
6.3	Neoadjuvante (preoperatieve) chemoradiotherapie	95
6.4	Postoperatieve radiotherapie	97
6.5	Adjuvante (postoperatieve) chemotherapie	98
6.6	Behandeling T4-No-1-oesofaguscarcinoom	99
6.7	Niet-chirurgische in opzet curatieve behandelingsmogelijkheden: radiotherapie alleen en chemoradiotherapie	101
6.8	Gecombineerde chemo- en radiotherapie al dan niet gevolgd door operatie en de gevolgen voor de voedselinname	102
<b>7</b>	<b>Specifieke perioperatieve maatregelen</b>	<b>109</b>
7.1	Preoperatieve screening	109
7.2	Perioperatieve voeding	110
7.3	Selectieve darmdecontaminatie (SDD)	121
7.4	Peroperatieve normothermie	122
7.5	Perioperatieve glucoseregulatie	124
7.6	Perioperatief vochtbeleid	125
7.7	Perioperatieve analgesie na oesofagusresectie	129
7.8	Perioperatieve pulmonale complicaties	134

7.9	Extubatie	136
7.10	Verpleegkundige zorg	138
7.10.1	Preoperatieve zorg	138
7.10.2	Postoperatieve zorg	139
<b>8</b>	<b>Chirurgische expertise en mortaliteit bij oesofaguschirurgie</b>	<b>143</b>
<b>9</b>	<b>Follow-up</b>	<b>147</b>
<b>10</b>	<b>Palliatie</b>	<b>151</b>
10.1	Palliatieve behandelingen, lokaal	151
10.2	Verpleegkundige zorg	156
10.3	Adequate en palliatieve voeding	159
10.4	Palliatieve behandeling, systemisch	160
<b>11</b>	<b>Samenvatting behandeling</b>	<b>165</b>
11.1	Hoog-cervicaal oesofaguscarcinoom	165
11.2	Carcinomen van de intrathoracale oesofagus en de gastro-oesofageale overgang	166
<b>12</b>	<b>Psychosociale ondersteuning</b>	<b>175</b>
12.1	Besluitvorming van de behandeling	175
12.2	Communicatie en ondersteuning	178
12.3	Lotgenotencontact	180
<b>Bijlagen</b>		
1	Tumorclassificatie	185
2	Macroscopische classificatie van vroegcarcinomen volgens de <i>Japan Gastroenterological Endoscopy Society</i>	190
3	Klachtenvragenlijst	191
4	'Evidence'-tabel hoofdstuk 3	192
5	'Evidence'-tabellen hoofdstuk 4	204
6	'Evidence'-tabel hoofdstuk 5	213
7	'Evidence'-tabellen hoofdstuk 6	226
8	'Evidence'-tabellen hoofdstuk 7	231
9	'Evidence'-tabel hoofdstuk 8	237
10	'Evidence'-tabel hoofdstuk 9	238
11	'Evidence'-tabel hoofdstuk 10	239
12	Verklarende woordenlijst	249





# Samenstelling van de werkgroep

## **Kernredactie:**

- Dr. P.D. Siersema, maag-darm-leverarts, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam, voorzitter
- Prof. dr. H.W. Tilanus, chirurg, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam, voorzitter
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, arts, senior adviseur werkgroep
- Mw. M.S.C. van Heerden-van Putten, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, secretaris werkgroep

## **Werkgroep:**

- Mw. drs. B.M.P. Aleman, radiotherapeut, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Mw. dr. M.N. Aparicio Pages, maag-darm-leverarts, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Dr. J.J.G.H.M. Bergman, maag-darm-leverarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. H. Boot, maag-darm-leverarts, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Mw. S.A.J.M. ten Brink, anesthesist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. M.P. Copper, KNO-arts, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Dr. H. van Dekken, patholoog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Mw. M.M. Doorn-op den Akker, maatschappelijk werkster, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. P. Fockens, maag-darm-leverarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A. van der Gaast, internist-oncoloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Mw. W.M. Giesbers-van Dinther, verpleegkundige IKO, Nijmegen
- Drs. C. Goedhart, verpleeghuisarts, Rotterdam
- Mw. D. Groot, Stichting Doorgang
- Mw. E.B. Haverkort, diëtist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A. Hennipman, chirurg, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. G.J.B. Hurenkamp, huisarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. S.M. Hussain, radioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Drs. J.J.F.M. Immerzeel, radiotherapeut, RISO, Deventer
- Dr. R.L.H. Jansen, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Mw. J. Knijnenburg, diëtist, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Mw. drs. B.M. van der Kolk, chirurg/intensivist, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. J.J.B. van Lanschot, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J.H. Meerwaldt, radiotherapeut, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. A.H. Mulder, patholoog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Prof. dr. N.H. Mulder, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Drs. C.Y. Nio, radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

- Prof. dr. D. Poldermans, internist-intensivist, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Mw. drs. M.E. Remie, psycholoog, IKR, Rotterdam
- Prof. dr. D.J. Richel, internist-oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J.A. Roukema, chirurg, Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Dr. G.W. Sloof, nucleair geneeskundige, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. drs. M.E. Smits, maag-darm-leverarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. L.P.S. Stassen, chirurg, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
- Dr. E.W. Steyerberg, epidemioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Mw. E.J.H. van Vliet, verpleegkundige, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Drs. H.K. Wijrdeman, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. Y. te Winkel, verpleegkundige, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam

# Algemene inleiding

## Aanleiding

Jaarlijks wordt bij ongeveer 1.150 patiënten een oesofaguscarcinoom vastgesteld. Ondanks de vooruitgang in diagnostiek en therapie is de overleving voor patiënten met een oesofaguscarcinoom de laatste 15 jaar weinig verbeterd. Het oesofaguscarcinoom heeft een hoge mortaliteit. De vijfjaarsoverleving is 20-25%.<sup>1</sup>

De stijging in incidentie is groter dan van enige andere maligniteit in de westerse wereld. In de afgelopen tien jaar is een jaarlijkse stijging van het aantal patiënten van ongeveer 6% waargenomen (incidentie in 1989: 684 en in 2000: 1.154).<sup>2</sup>

De zorg voor patiënten met deze tumoren is in voortdurende ontwikkeling. Op initiatief van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen is in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO een richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek, behandeling, nazorg en follow-up van patiënten met een oesofaguscarcinoom. De ontwikkeling van de richtlijn is financieel mogelijk gemaakt vanuit het programma: 'Ontwikkelen en implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten.

## Doelstelling

Deze richtlijn bevat aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van de zorg voor patiënten met een oesofaguscarcinoom. De aanbevelingen in de richtlijn berusten zoveel mogelijk op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek ('evidence-based') en aansluitende meningsvorming en zijn gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van diagnostiek, behandeling, nazorg, follow-up en ondersteuning van patiënten met een oesofaguscarcinoom. De richtlijn kan tevens bijdragen tot een vroege detectie en daarmee tot een betere overleving van deze patiënten.

De richtlijn biedt ten slotte aanknopingspunten voor transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen de implementatie kan bevorderen.

## Richtlijngebruikers

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom zijn betrokken, zoals huisartsen, maag-darm-leverartsen, chirurgen, medisch oncologen, radiologen, pathologen, radiotherapeuten, anesthesiologen, verpleeghuisartsen, psychologen, verpleegkundigen en diëtisten.

## Literatuur

1. Lerut T, Coosemans W, Decker G, Leyn P de, Nafteux P, Raemdonck D van. Cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction: potentially curative therapies. *Surg Oncol* 2001;10:113-22.
2. Wijnhoven BP, Louwman MW, Tilanus HW, Coebergh JW. Increased incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:115-22.

## Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire commissie die de richtlijn heeft samengesteld, heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd om tot een beschrijving te komen van de optimale zorg voor de patiënten met een oesofaguscarcinoom. Hierbij zijn niet alleen de medische aspecten beschreven, maar is ook in hoofdstukken vastgelegd wat thans wenselijk is bij de psychosociale begeleiding van patiënten met dit soort tumoren.

Alle uitgangsvragen zijn hierna in een apart hoofdstuk weergegeven.

## Samenstelling werkgroep

De multidisciplinaire werkgroep is in 2002 samengesteld uit vertegenwoordigers van alle bij de behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom betrokken medische en paramedische disciplines, epidemiologen, een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging Stichting Doorgang en wetenschappelijk medewerkers van iMGZ Erasmus Universiteit en CBO. Bij het samenstellen van de werkgroep is zo veel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

## Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende ruim twee jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn.

De werkgroep was verdeeld in subwerkgroepen:

- *Subwerkgroep 1:* Epidemiologie, diagnostiek, classificatie/stadiëring
- *Subwerkgroep 2:* Behandeling, curatief/palliatief
  - Groep A: Premaligne afwijkingen en kleine tumoren (T1)
  - Groep B: 'Grote' tumoren (T2-T3-No-IMo-1a)
  - Groep C: Palliatie
- *Subwerkgroep 3:* Besluitvorming, communicatie/voorlichting

De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. Na verwerking van de eventuele commentaren werden de teksten nogmaals besproken. Binnen de werkgroep is overeenstemming over de uiteindelijke aanbevelingen totstandgekomen door

middel van een informele consensusprocedure. Een redactiecommissie heeft ten slotte de door de werkgroep geaccepteerde teksten op elkaar afgestemd en tot de conceptrichtlijn samengevoegd. Deze conceptrichtlijn is tijdens de landelijke richtlijnbijeenkomst, op 18 november 2004, aan de relevante (beroeps)groepen ter commentaar voorgelegd.

De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht tussen 1980 en juli 2003 in de databases Medline en Cochrane, en waar dit nodig werd geacht ook in Cinahl, Embase en Psycinfo. Als trefwoorden voor oesofaguscarcinoom werden daarbij gebruikt: Esophageal-Neoplasms (Medical Subject Heading – Mesh term) en als vrije tekstwoorden (o)esophageal neoplasm\*, (o)esophageal cancer\*, (o)esophageal carcinoma\*, (o)esophageal tumor\*, (o)esophageal malignan\*, (o)esophageal adenocarcinoma, (o)esophageal squamous cell carcinoma and Barrett (o)esophagus.

Gezocht werd naar publicaties in de talen Nederlands, Engels, Duits en Frans. ‘Case-reports’ werden geëxcludeerd. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden andere richtlijnen aangaande oesofagustumoren geraadpleegd. Daarnaast werden enkele recentelijk verschenen artikelen meegenomen. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. Een belangrijk selectiecriteria hierbij was vergelijkend onderzoek met een hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematische reviews, ‘randomised controlled trials’ (RCT’s) en ‘controlled trials’ (CT’s). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiëntcontroleonderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder: voldoende omvang, voldoende follow-up, selectie-‘bias’ voldoende uitgesloten en of het gevonden resultaat vertaalbaar is naar de Nederlandse situatie. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij de indeling in *tabel 1* is gebruikt.

**Tabel 1** Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

<b>Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):</b>	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

**Voor artikelen betreffende diagnostiek:**

- |    |  |
|----|--|
| A1 | onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;  |
| A2 | onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de ‘gouden standaard’ moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie; |
| B  | vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;  |
| C  | niet-vergelijkend onderzoek;   |
| D  | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.  |

**Niveau van bewijs van de conclusies:**

- |   |  |
|---|--|
| 1 | ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2; |
| 2 | ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;                                   |
| 3 | ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;  |
| 4 | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.  |

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje *Wetenschappelijke onderbouwing*. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een *conclusie*. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de *mate van bewijs*.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje *Overige overwegingen*. De *aanbeveling* is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

### **Implementatie en indicatorontwikkeling**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verspreid onder de relevante beroepsgroepen, stafbestuur van ziekenhuizen, de betrokken wetenschappelijke verenigingen en Integrale Kankercentra. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, zullen in een vervolgtraject indicatoren worden ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op ‘evidence’ gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk zijn gebaseerd op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit te worden beargumenteerd en gedocumenteerd.

### **Herziening**

Uiterlijk in 2009 bepalen het Nederlandse Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde in overleg met het CBO of deze richtlijn als geheel nog actueel is. Tot die tijd wordt de richtlijn door de bovengenoemde verenigingen in een door hen te bepalen frequentie getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen. De (leden van) wetenschappelijke verenigingen die deelnamen aan de ontwikkeling van deze richtlijn en ook andere zorgverleners kunnen aan bovengenoemde verenigingen of het CBO kenbaar maken dat de richtlijn niet (meer) adequaat of actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn of delen hiervan te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven tot algehele herziening.





# Uitgangsvragen en subgroepen

## Epidemiologie, diagnostiek en classificatie/stadiëring

### Epidemiologie

- Wat zijn de incidentie en de prevalentie van het oesofagus- en cardiacarcinoom?
- Welke verschillen in incidentie en prevalentie zijn er tussen het plaveiselcelcarcinoom en het adenocarcinoom van de oesofagus?
- Welke verschillen in incidentie en prevalentie zijn er tussen het adenocarcinoom van de oesofagus en de cardia?
- Wat is de verwachting voor de komende vijf tot tien jaar ten aanzien van het aantal patiënten met een oesofaguscarcinoom in de verschillende subgroepen?
- Wat zijn risicofactoren voor het oesofaguscarcinoom?
- Wat is de rol van screening en surveillance bij het oesofaguscarcinoom en hoe is die uit te voeren?
- Wat zijn vroegsymptomen van het oesofaguscarcinoom?

### Diagnostiek van de primaire tumor

- Welk(e) onderzoek(en) is/zijn noodzakelijk om de diagnose te stellen?
- Welke eisen dienen te worden gesteld aan de beoordeling van de bipten?

### Diagnostiek van lokale tumoruitbreiding en metastasen

- Welke diagnostische onderzoeken zijn noodzakelijk om uitbreiding van het oesofaguscarcinoom (lokaal/metastasen) vast te stellen?
- Welke eisen dienen te worden gesteld aan een punctie of bipt uit een metastase van een oesofaguscarcinoom en aan de beoordeling hiervan?

### Classificatie/stadiëring

- Welke classificatie en stadiumindeling worden gebruikt?

## Beleid

### A: Premaligne afwijkingen en kleine tumoren (T<sub>1</sub>)

#### *Diagnostiek*

- Welke specifieke eisen dienen te worden gesteld aan de ‘work-up’ van een patiënt met een vroegcarcinoom in de oesofagus?
- Welke subclassificatie ten aanzien van de dieptegroei (T-stadium) wordt gebruikt voor het vroegcarcinoom van de oesofagus?
- Wat is de rol van expertpanels bij de histologische beoordeling en vaststelling van de optimale behandeling van het vroegcarcinoom van de oesofagus?

#### *Behandeling*

- Wat is de behandeling van voorkeur per subclassificatie ten aanzien van het T-stadium van het vroegcarcinoom van de oesofagus?
- Wat is de plaats van een endoscopische respectievelijk chirurgische behandeling van het vroegcarcinoom van de oesofagus?
- Welke vormen van endoscopische behandeling van een vroegcarcinoom van de oesofagus kunnen worden onderscheiden?

#### *Follow-up*

- Op welke manier, in welke frequentie en hoe lang dient de follow-up van patiënten na een behandeling in verband met vroegcarcinoom van de oesofagus plaats te vinden?
- Op welke manier, in welke frequentie en hoe lang dient de follow-up van premaligne afwijkingen in de oesofagus plaats te vinden?

### B: ‘Grote’ tumoren (T<sub>2-4</sub>-N<sub>0</sub>-M<sub>1a</sub>)

#### *Diagnostiek*

- Hoe kan worden vastgesteld dat een patiënt qua conditie en medische voorgeschiedenis een in opzet curatieve behandeling voor oesofaguscarcinoom kan ondergaan?

#### *Behandeling*

- Wat is de behandeling van voorkeur per lokalisatie (proximaal/distaal) en per T-, N- en M<sub>1a</sub>-classificatie van het in opzet curatief te behandelen oesofaguscarcinoom?
- Welke andere behandelingsmodaliteiten komen in aanmerking voor het in opzet curatief te behandelen oesofaguscarcinoom?
- Wat is de optimale chirurgische techniek per lokalisatie (proximaal/distaal) en per T-, N- en M<sub>1a</sub>-classificatie van het in opzet curatief te behandelen oesofaguscarcinoom?
- Welke per- en postoperatieve maatregelen dienen te worden genomen om complicaties te voorkomen tijdens en na een resectie van een oesofaguscarcinoom?
- Wat is de behandeling van keuze van het hoog-cervicaal gelokaliseerde oesofaguscarcinoom?

- Wat is de rol van (neo)adjuvante behandelingen bij het in opzet curatief te behandelen oesofaguscarcinoom?
- Wat is de optimale behandeling van een T4-No-1-oesofaguscarcinoom?
- Wat is de rol van centralisatie bij de in opzet curatieve behandeling van het oesofaguscarcinoom?
- Wat is de rol van de verpleegkundige bij de chirurgische behandeling van het oesofaguscarcinoom?
- Welke voedingsaspecten spelen een rol in de pre-, per- en postoperatieve periode van de chirurgische behandeling van het oesofaguscarcinoom?

### *Follow-up*

- Hoe is de follow-up van patiënten na een behandeling voor oesofaguscarcinoom georganiseerd?
- Op welke manier, in welke frequentie en hoe lang dient de follow-up van patiënten na een behandeling in verband met vroegcarcinoom van de oesofagus plaats te vinden?

## C: Palliatie

### *Palliatie*

- Wat wordt verstaan onder palliatie bij patiënten met een niet in opzet curatief te behandelen oesofaguscarcinoom?
- Welke groepen incurabele patiënten met een oesofaguscarcinoom (slechte algemene conditie, metastasen, lokale irresectabiliteit) kunnen worden onderscheiden?
- Welke palliatieve behandelingsvormen kunnen worden toegepast bij welke groepen patiënten met een incurabel oesofaguscarcinoom?
- Wat is de optimale palliatie van voedselpassageklachten ten gevolg van een incurabel oesofaguscarcinoom?
- Welke rol speelt chemotherapie bij het incurabel oesofaguscarcinoom?
- Welke andere klachten, naast voedselpassageklachten, komen voor bij patiënten met een incurabel oesofaguscarcinoom en hoe zijn die te behandelen?

## Besluitvorming en communicatie/voorlichting

### *Besluitvorming behandeling*

- Hoe dient de besluitvorming over de te volgen behandeling bij het oesofaguscarcinoom tot stand te komen?
- Wat is de functie van Tumorwerkgroepen per ziekenhuis of per IKC-regio?

### *Communicatie/voorlichting*

- Hoe is de communicatie met een patiënt met oesofaguscarcinoom geregeld? Hoe is de communicatie met andere zorgverleners (eerste en tweede lijn)?

- Op welk tijdstip in het diagnostisch proces van het oesofaguscarcinoom vindt voorlichting plaats?
- Aan welke kwaliteitseisen dient voorlichtingsmateriaal te voldoen?
- Welke vormen van ondersteunende zorg dienen in het diagnostische stadium en in de behandelfase van het oesofaguscarcinoom te worden aangeboden?
- Welke vorm van psychosociale screening dient te worden gebruikt bij het oesofaguscarcinoom?

## Hoofdstuk 1

# Epidemiologie, etiologie en vroege detectie

### 1.1 Incidentie

Het oesofaguscarcinoom had in Nederland in 1998 een incidentie van 1.098 nieuwe patiënten. Het komt daarmee niet voor in de top-10 van meest voorkomende carcinomen in Nederland. In het algemeen is de kans op oesofaguscarcinoom voor mannen groter dan voor vrouwen. In Nederland was het absolute aantal in 1998: 763 mannen met daarmee een incidentie van 10 per 100.000 (Europese standaardbevolking) en 335 vrouwen met daarmee een incidentie van 3,3 per 100.000 (Europese standaardbevolking).

Het oesofaguscarcinoom komt onder de 45 jaar bijna niet voor, tussen de 40 en 60 jaar weinig en boven de 60 jaar is er een duidelijke toename met de leeftijd. In 1998 lag het sterftecijfer op 9,7 per 100.000 mannen (Europese standaardbevolking) en 2,9 per 100.000 vrouwen.<sup>1</sup>

Voor de inschatting van eventuele aanwezigheid van oesofaguscarcinoom kunnen de parameters leeftijd en geslacht hun waarde hebben in de beslissing een patiënt te verwijzen voor endoscopie (*tabel 1.1*).

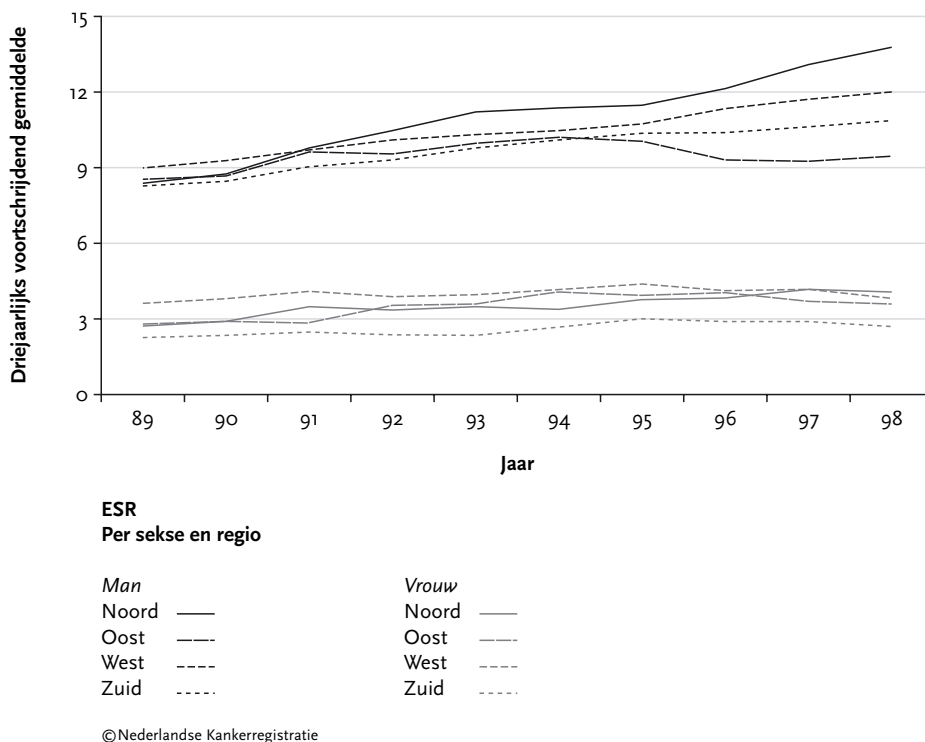
**Tabel 1.1** Leeftijdsspecifieke incidentie van oesofaguscarcinoom (per 100.000 personen)

Leeftijd	Mannen	Vrouwen
25-29	0	0
30-34	0,3	0,2
35-39	0,2	0,9
40-44	2,7	1,8
45-49	5,4	1,8
50-54	14,6	5,6
55-59	16,7	6,2
60-64	28,3	9,3
65-69	47,2	11,8
70-74	53,1	14,2
75-79	58,4	22,3
80-84	60,3	22,9
85+	62,3	27,1

Oesofaguscarcinoom komt meer voor bij mannen en de incidentie neemt duidelijk toe met de leeftijd, met name vanaf 60 jaar.

### 1.2 Geografische spreiding en trends in incidentie van oesofaguscarcinoom

Wereldwijd gezien is er een brede geografische variatie in de incidentie van het oesofaguscarcinoom, waarbij met name hoge incidenties worden gerapporteerd uit delen van China en landen van de voormalige USSR.<sup>2,3</sup> De incidentie bij etnische minderheden in Nederland is niet bekend. Opvallend is de hogere incidentie in Noord- en West-Nederland bij mannen (figuur 1.1).<sup>4</sup>



**Figuur 1.1 Incidentie van oesofaguscarcinoom**  
(Uit: *Incidence of cancer in the Netherlands, 1997.*)

Gedurende de laatste jaren is er een toename van de incidentie van het adenocarcinoom van de oesofagus in West-Europa en de Verenigde Staten.<sup>5-7</sup> Het relatieve aandeel van adenocarcinomen op het totale aantal oesofaguscarcinomen is gestegen van minder dan 10% tot 40%. In de Verenigde Staten steeg de incidentie van het adenocarcinoom van de oesofagus bij blanke mannen van 0,7/100.000 in de periode van 1974-1976 tot 3,2 per 100.000 in de periode van 1992-1994. In meerdere Europese landen is een toename van het adenocarcinoom van de oesofagus geconstateerd. Ook in Nederland is deze trend waarneembaar, met een stijging van het absolute aantal adenocarcinomen en tevens een stijging van de incidentie van het adenocarcinoom bij mannen van 3,2 naar 4,7 in 1989-1997 en bij vrouwen van 0,7 naar 1,0 per 100.000 (gestandaardiseerde Europese bevolking).<sup>8</sup>

Oesofaguscarcinoom is een vorm van kanker met een geografische spreiding. Er is een trend van zowel een stijging van het absolute aantal alsook een relatieve toename in de incidentie van het adenocarcinoom van de oesofagus in de westerse wereld.

### 1.3 Risicofactoren

#### Roken, alcohol

In veel onderzoeken is vastgesteld dat alcohol en roken belangrijke risicofactoren zijn voor het ontstaan van een oesofaguscarcinoom, met name van het plaveiselcelcarcinoom. Onderzoeken zijn uitgevoerd in diverse geografische gebieden, met substantiële aantallen, en met correctie voor diverse potentieel versturende variabelen.<sup>9-15</sup> Een causale relatie wordt ondersteund door een duidelijke dosis-responsrelatie: risico's zijn sterker verhoogd bij een grotere alcoholconsumptie en bij het roken van meer of zwaardere tabaksproducten.<sup>16-19</sup> Voor zowel alcohol als roken liggen de gemiddelde relatieve risico's rond de 2, maar lopen op naar groter dan 4 voor bijvoorbeeld > 25 sigaretten per dag of > 8 glazen alcohol per dag. Alcoholgebruik is met name gerelateerd aan het ontstaan van het plaveiselcelcarcinoom,<sup>20</sup> terwijl roken een risicofactor is voor zowel het plaveiselcel- als het adenocarcinoom. Stoppen met roken is belangrijk voor preventie, hoewel er geen interventieonderzoeken bekend zijn met de incidentie van oesofaguscarcinoom als eindpunt. Bekend is wel dat de kans op oesofaguscarcinoom nog vele jaren verhoogd blijft bij ex-rokers vergeleken met niet-rokers.<sup>17,20,21</sup>

## Conclusies

Niveau 3	Alcohol en roken zijn risicofactoren voor het ontstaan van een oesofaguscarcinoom. C <i>Adami</i> <sup>9</sup> ; <i>Baron</i> <sup>10</sup> ; <i>Brown</i> <sup>11</sup> ; <i>Castellsague</i> <sup>12</sup> ; <i>Gao</i> <sup>13</sup> ; <i>Tavani</i> <sup>14</sup> ; <i>Wu</i> <sup>15</sup> ; <i>Launoy</i> <sup>16</sup> ; <i>Zambon</i> <sup>17</sup> ; <i>Zhang</i> <sup>18</sup>
Niveau 3	Het risico is sterker verhoogd bij de consumptie van meer alcohol of meer tabak per dag. C <i>Launoy</i> <sup>16</sup> ; <i>Menke</i> <sup>19</sup> ; <i>Zambon</i> <sup>17</sup> ; <i>Zhang</i> <sup>18</sup>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat niet roken of het stoppen met roken belangrijk is voor het voorkomen van een oesofaguscarcinoom. C <i>Zambon</i> <sup>17</sup> ; <i>Engel</i> <sup>20</sup> ; <i>Bosetti</i> <sup>21</sup>

## Dieet

Verscheidene patiëntcontroleonderzoeken geven aan dat diëten met weinig fruit en groente geassocieerd zijn met plaveiselcelcarcinoom (tweevoudig verhoogd risico).<sup>22-26</sup>

Bij gebruik van voeding rijk aan nitrosamine (met name in gepekelde groente) wordt ook een verhoogd risico gevonden.<sup>27</sup>

## Obesitas

In het algemeen komt uit de verschillende onderzoeken naar voren dat obesitas een risicofactor is voor het adenocarcinoom van de oesofagus en cardia. Met een toenemende 'body mass index' (BMI) neemt het risico van het krijgen van een adenocarcinoom van de oesofagus of de cardia toe. Het risico verschilt in de diverse onderzoeken.<sup>23,28,29</sup>

## Overige risicofactoren

Achalasie en blootstelling aan straling zijn in de literatuur genoemd als risicofactoren voor het krijgen van een oesofaguscarcinoom. Hoewel in het eerste jaar na de diagnosestelling van achalasie de kans op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom in de oesofagus het hoogst is, ziet men gedurende 1 tot 25 jaar na diagnosestelling van achalasie nog steeds een 16 maal verhoogd risico.<sup>30-32</sup> Bestraling van een deel van de oesofagus kan op lange termijn leiden tot een verhoogd risico op een carcinoom van de oesofagus.<sup>33,50,51</sup> Het Plummer-Vinson-syndroom en tylosis zijn eveneens risicofactoren.<sup>34,35</sup>

In tegenstelling tot andere landen speelt in de westerse wereld het humane papillomavirus geen rol bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom in de oesofagus.<sup>36-38</sup>



## Conclusies

Niveau 3	<p>Diëten met weinig fruit en groente, obesitas, achalasia en eerdere radiotherapie voor mammacarcinoom bij vrouwen zijn risicofactoren voor het ontstaan van een oesofaguscarcinoom.</p> <p>C <i>Brucher</i><sup>30</sup>; <i>Dunaway</i><sup>31</sup>; <i>Sandler</i><sup>32</sup>; <i>Ahsan</i><sup>33</sup></p>
Niveau 3	<p>Plummer-Vinson-syndroom en tylosis lijken geassocieerd te zijn met het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus.</p> <p>C <i>Ellis</i><sup>34</sup>; <i>Marger</i><sup>35</sup></p>

## Gastro-oesofageale refluxziekte

Barrett-oesofagus is bij 6-14% van de patiënten een complicatie van gastro-oesofageale refluxziekte. Bij een klein deel van deze patiënten ontwikkelt zich een adenocarcinoom van de oesofagus. De kans dat patiënten met een Barrett-oesofagus een adenocarcinoom ontwikkelen, is ca. 0,5% per jaar. Dit is 30 maal hoger dan in de algemene populatie wordt gevonden, maar is in absolute termen nog steeds laag.<sup>39</sup> Vaker voorkomende, ernstigere en langer aanhoudende klachten van reflux zijn eveneens geassocieerd met een hoger risico op het ontstaan van een oesofaguscarcinoom.<sup>40</sup>

## Conclusie

Niveau 3	<p>Gastro-oesofageale refluxziekte en een Barrett-oesofagus zijn geassocieerd met het ontstaan van een adenocarcinoom van de oesofagus.</p> <p>C <i>Lagergren</i><sup>41</sup>; <i>Iftikar</i><sup>40</sup></p>
----------	---

### 1.4 Vroegsymptomen en de rol van de huisarts

Refluxklachten komen veelvuldig voor. Niet iedere patiënt heeft nader onderzoek met een endoscopie omdat de kans op ernstige pathologie veelal gering is. In de praktijk vaak gehanteerde leeftijdsgrenzen zijn 45 of 55 jaar. Een arts zal in ieder geval besluiten tot een endoscopie wanneer de patiënt zich presenteert met alarmsymptomen. In dit kader worden als specifieke alarmsymptomen gezien: passagestoornissen, vermagering, ernstig braken, haematemesis en/of melaena, anemie met tegelijkertijd reflux of dyspeptische klachten. Naast de specifieke symptomen kan ook het 'totale plaatje' van de patiënt soms worden gezien als reden voor endoscopie.

Er is een aantal studies naar de aanwezigheid van alarmsymptomen bij patiënten met een maligniteit in het bovenste deel van de tractus digestivus, waarbij wordt gerapporteerd over alleen het maagcarcinoom (waaronder het cardiacarcinoom), alleen het oesofaguscarci-

noom of over beide.<sup>42-49</sup> Er zijn nogal wat methodologische kanttekeningen te plaatsen bij de bevindingen van deze onderzoeken. Het gaat vaak om niet-vergelijkende retrospectieve onderzoeken. Over het voorkomen van een alarmsymptoom bij patiënten zonder maligniteit als einddiagnose wordt nauwelijks gerapporteerd. Naar combinaties van symptomen bij het voorspellen van een oesofaguscarcinoom is nog nauwelijks onderzoek gedaan. In populatie-onderzoeken ligt het aantal patiënten met een carcinoom van de bovenste tractus digestivus, waaronder oesofaguscarcinoom, bijzonder laag. Dit maakt dat veelal sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden van een alarmsymptoom niet te geven zijn. Met name dysfagie komt nogal eens naar voren als meest voorkomende klacht bij het oesofaguscarcinoom, namelijk 60% (9/15)<sup>42</sup> respectievelijk 85% (62/73).<sup>44</sup> Daarnaast kwam het oesofaguscarcinoom slechts voor bij 5% van de patiënten die zich presenteerden met de klacht dysfagie.<sup>42</sup> De positief voorspellende waarde van het symptoom dysfagie voor de aanwezigheid van oesofagus- of maagcarcinoom bij patiënten met maagklachten loopt in een viertal cohortonderzoeken uiteen van 1 tot 8%. De negatieve voorspellende waarde was circa 98%.<sup>42,45,47,48</sup>

Hoewel het oesofagus- en het cardiacarcinoom relatief weinig voorkomen onder de leeftijd van 55 jaar, blijkt dat ook bij de jongere leeftijdsgroepen het voorkomen ervan meestal gepaard gaat met alarmsymptomen. In een onderzoek bij 341 patiënten met deze vormen van kanker waren 65 patiënten jonger dan 55 jaar (19%).<sup>44</sup> Van hen hadden er vijf (8%) geen alarmsymptomen. In andere onderzoeken worden percentages van 0% (alleen patiënten met oesofaguscarcinoom) respectievelijk 4% (alleen patiënten met cardiacarcinoom) gevonden van patiënten jonger dan 55 jaar zonder alarmsymptomen.

## Conclusie

Niveau 3

Zowel bij oudere als bij jongere patiënten gaan oesofagus- en cardiacarcinoom vaak gepaard met alarmsymptomen (haematemesis en/of melaena, en maagklachten in combinatie met aanhoudend braken, passagestoornissen, ongewild gewichtsverlies of anemie) en zijn een indicatie voor endoscopie.

C Gillen<sup>44</sup>; Meiniche<sup>45</sup>; Numans<sup>47</sup>; Wallace<sup>49</sup>

D Richtlijn Maagklachten EBRO<sup>52</sup>; NHG-Standaard Maagklachten<sup>53</sup>

## Aanbeveling

Alarmsymptomen, zoals haematemesis en/of melaena, en maagklachten in combinatie met aanhoudend braken, passagestoornissen, ongewild gewichtsverlies of anemie, vormen een indicatie voor een endoscopie.

Bij het besluit om een endoscopie te laten verrichten speelt leeftijd een beperkte rol.

## Literatuur

1. Visser O. Incidence of cancer in the Netherlands 1998: tenth report of the Netherlands cancer registry. 2002.
2. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 2001;92:549-55.
3. Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer* 2002;99:860-8.
4. Wijnhoven BPL, Louwman MWJ, Tilanus HW, Coebergh JW. Increased incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:115-22.
5. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, Brandt PA den. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000;29:645-54.
6. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni J-FJ. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
7. Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002;102:422-7.
8. Siesling S, Dijkstra JAAM van, Visser O, Coebergh JWW. Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998. 2003.
9. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wolk A, Ekblom A, Holmberg L, et al. Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992;3:419-25.
10. Baron AE, Franceschi S, Barra S, Talamini R, Vecchia C la. A comparison of the joint effects of alcohol and smoking on the risk of cancer across sites in the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:519-23.
11. Brown LM, Silverman DT, Pottern LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Swanson GM, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control* 1994;5:333-40.
12. Castellsague X, Munoz N, Stefani E de, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA, et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer* 1999;82:657-64.
13. Gao YT, McLaughlin JK, Blot WJ, Ji BT, Benichou J, Dai Q, et al. Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China. I. Role of cigarette smoking and alcohol drinking. *Int J Cancer* 1994;58:192-6.
14. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Vecchia C la. Risk factors for esophageal cancer in women in northern Italy. *Cancer* 1993;72:2531-6.
15. Wu CH, Hsiao TY, Ko JY, Hsu MM. Dysphagia after radiotherapy: endoscopic examination of swallowing in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:320-5.
16. Launoy G, Milan C, Faivre J, Pienkowski P, Gignoux M. Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the oesophagus in males: a French multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* 2000;29:36-42.
17. Zambon P, Talamini R, Vecchia C la, Maso L dal, Negri E, Tognazzo S, et al. Smoking, type of alcoholic beverage and squamous-cell oesophageal cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 2000;86:144-9.
18. Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh MJ, Yu GP, Gargon N, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:761-8.
19. Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J, Blankenstein M van, Tilanus HW. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993;72:1155-8.
20. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1404-13.

21. Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, Talamini R, Vecchia C la. Smoking and drinking cessation and the risk of oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2000;83:689-91.
22. Bosetti C, Vecchia C la, Talamini R, Simonato L, Zambon P, Negri E, et al. Food groups and risk of squamous cell esophageal cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 2000;87:289-94.
23. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:104-9.
24. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Silverman DT, Greenberg RS, et al. Dietary factors and the risk of squamous cell esophageal cancer among black and white men in the United States. *Cancer Causes Control* 1998;9:467-74.
25. Castellsague X, Munoz N, Stefani E de, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *Int J Cancer* 2000;88:658-64.
26. Sharp L, Chilvers CE, Cheng KK, McKinney PA, Logan RF, Cook-Mozaffari P, et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus in women: a case-control study. *Br J Cancer* 2001;85:1667-70.
27. Cheng KK, Day NE, Duffy SW, Lam TH, Fok M, Wong J. Pickled vegetables in the aetiology of oesophageal cancer in Hong Kong Chinese. *Lancet* 1992;339:1314-8.
28. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-90.
29. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:85-92.
30. Brucher BL, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR. Achalasia and esophageal cancer: incidence, prevalence, and prognosis. *World J Surg* 2001;25:745-9.
31. Dunaway PM, Wong RK. Risk and surveillance intervals for squamous cell carcinoma in achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11:425-34,ix.
32. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 1995;274:1359-62.
33. Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med* 1998;128:114-7.
34. Ellis A, Field JK, Field EA, Friedmann PS, Fryer A, Howard P, et al. Tylosis associated with carcinoma of the esophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family – a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:102-12.
35. Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis. A lethal genetic combination. *Cancer* 1993;72:17-9.
36. Kok TC, Nooter K, Tjong AHS, Smits HL, Schegget JT ter. No evidence of known types of human papillomavirus in squamous cell cancer of the oesophagus in a low-risk area. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Eur J Cancer* 1997;33:1865-8.
37. Shen ZY, Hu SP, Lu LC, Tang CZ, Kuang ZS, Zhong SP, et al. Detection of human papillomavirus in esophageal carcinoma. *J Med Virol* 2002;68:412-6.
38. Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:721-8.
39. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
40. Iftikhar SY, James PD, Steele RJ, Hardcastle JD, Atkinson M. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992;33:1155-8.
41. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.

42. Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995;42:390-7.
43. Canga C, III, Wakil N. Upper GI malignancy, uncomplicated dyspepsia, and the age threshold for early endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:600-3.
44. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol* 1999;94:75-9.
45. Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:999-1007.
46. Melleney E-MA, Willoughby CP. Audit of a nurse endoscopist based one stop dyspepsia clinic. *Postgrad Med J* 2002;78:161-4.
47. Numans ME, Graaf Y van der, Wit NJ de, Melker RA de. How useful is selection based on alarm symptoms in requesting gastroscopy? An evaluation of diagnostic determinants for gastro-oesophageal malignancy. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:437-43.
48. Sung JJ, Lao WC, Lai MS, Li TH, Chan FK, Wu JC, et al. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications for screening strategies. *Gastrointest Endosc* 2001;54:454-8.
49. Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, Palesch YY, Libby ED, Jowell PS, et al. Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. *Gut* 2001;49:29-34.
50. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-94.
51. Leeuwen FE van, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood [see comments]. *J Clin Oncol* 2000;18:487-97.
52. Wit NJ de, Folmer H, Barneveld TA van, et al. Multidisciplinaire richtlijn Maagklachten. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications BV, 2004.
53. Numans ME, Wit NJ de, Dirven JAM, Hurenkamp GJB, Meijer QCM, Muris WM et al. NHG-Standaard Maagklachten. *Huisarts Wet* 2003;46(12):690-700.



## Hoofdstuk 2

# Classificatie en stadiëring

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de onderwerpen die in het verslag van het pathologisch onderzoek van de bipten en resectiepreparaten aan bod moeten komen.

### **Biopsie**

Een endoscopische waarschijnlijkheidsdiagnose van een oesofaguscarcinoom wordt altijd door middel van histopathologisch onderzoek bevestigd. Het toevoegen van 'brush'-cytologie had in drie onderzoeken geen toegevoegde waarde en in één onderzoek een geringe toegevoegde waarde. Cytologie alleen is inferieur aan histologie.<sup>1-4</sup>

Aanbevolen wordt om ten minste zes bipten uit de rand van de tumor in te sturen voor pathologisch onderzoek.<sup>5</sup> Wanneer de MDL-arts de oesofagus verdacht vindt voor maligniteit en de bipten negatief zijn, wordt er altijd opnieuw gebioteerd.

### Classificatie

Tumoren worden geassocieerd volgens de WHO-classificatie (2000), zie *bijlage 1*.

### Gradering

Volgens de WHO-classificatie worden tumoren gegradeerd op basis van architectuur en cytologische overeenkomsten met het weefsel van herkomst, afwijkingen in de celkern en de mitotische activiteit. Er kunnen vier categorieën worden onderscheiden: goed gedifferentieerd, matig gedifferentieerd, weinig gedifferentieerd en ongedifferentieerd.<sup>6,7</sup> Bij twijfel wordt veelal de minst gunstige differentiatiegraad weergegeven.

### **Resectiepreparaat**

#### Verslaglegging

Het verslag van een resectiepreparaat geeft informatie over het type tumor, de invasiediepte (pT), de tumorgradering, de relatie van de tumor met de chirurgische resectieranden (slijmvlies en circumferentieel) en maagserosa, vaatinvase en het aantal lymfkliermetastasen.

Stadiëring volgens de WHO-classificatie is minimaal vereist om (internationale) vergelijkingen te kunnen maken. Deze classificatie is eenduidig, gemakkelijk toepasbaar en klinisch relevant.<sup>6-9</sup>

Adenocarcinomen van de oesofagus-/maagovergang zijn vaak lastig te classificeren, omdat ze kunnen uitgaan van metaplastisch cilinderepitheel in de oesofagus, maagcardia of maag-

corpus/-fundus en omhoog groeien. Siewert en Stein hebben een classificatie voorgesteld die is gebaseerd op afstanden vanaf de gastro-oesofageale overgang.<sup>10</sup> In de WHO-classificatie<sup>7</sup> wordt een iets andere indeling gebruikt: adenocarcinomen die de gastro-oesofageale overgang passeren worden adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang genoemd, waarbij geen rekening wordt gehouden met waar de bulk van de tumor is gelegen. Adenocarcinomen die geheel boven de gastro-oesofageale overgang zijn gelegen, worden als oesofaguscarcinoom beschouwd. Adenocarcinomen die geheel onder de gastro-oesofageale overgang zijn gelegen, worden als maagcarcinoom beschouwd. Deze indeling heeft het voordeel van duidelijkheid en er hoeft geen rekening te worden gehouden met afstanden.

## Prognostische factoren

### Resectievrije marge

In enkele retrospectieve onderzoeken werd aangetoond dat ingroei in het circumferentiële resectievlak, gedefinieerd als uitbreiding van de tumor tot 1 mm binnen de resectierand, gepaard gaat met een verhoogde kans op een lokaal recidief en kortere overleving.<sup>11-13</sup> Ingroei in het resectievlak wordt vermeld in het pathologieverslag, waarbij ook wordt aangegeven of dit het proximale, distale of circumferentiële resectievlak is.

### Lymfklierstatus

Er zijn verscheidene onderzoeken naar de relevantie van het aantal lymfklieren in het resectiepreparaat.<sup>14-19</sup> Het aantal positieve lymfklieren geeft informatie over de prognose, is gemakkelijk en gestandaardiseerd te verkrijgen en wordt ook bij andere tumortypen gebruikt. Het totale aantal lymfklieren, het aantal positieve lymfklieren en de locatie hiervan worden vermeld in het pathologieverslag.

Bij een lymfklierdissectie van de maag worden veelal 15 of meer lymfklieren gevonden. Bij een oesofagus-/proximale maagresectie is dit aantal vaak minder. Er bestaat een verband tussen het totale aantal gevonden lymfklieren en de kracht van de prognostische waarde van de lymfklierstatus.

### Micrometastasen

Micrometastasen kunnen op veel manieren worden gedetecteerd, en de aanwezigheid is weliswaar relevant, maar er is te weinig standaardisering voor opname in de huidige richtlijn.<sup>20-25</sup> Rapportage kan plaatsvinden volgens het TNM-systeem.

### Andere prognostische factoren

Veel prognostische parameters (hoeveelheid tumorweefsel, stromareactie, lymfangio-invasieve groei, vaso-invasieve groei, grootte van lymfkliermetastasen, biomarkers, aanwezigheid van



een lymfocytair infiltraat) worden slechts in enkele onderzoeken geanalyseerd en hier niet verder besproken.

## Conclusie

Niveau 3

Prognostische factoren voor het ontstaan van een lokaal recidief of metastasen van een oesofaguscarcinoom zijn met histologisch onderzoek vast te stellen.

C Lal<sup>5</sup>

## Aanbeveling

Het pathologisch verslag van het resectiepreparaat is met name van belang om het resultaat van de behandeling te beoordelen (bijvoorbeeld het effect van neoadjuvante behandeling of de chirurgische behandeling) en geeft tevens een indruk over de prognose van de individuele patiënt.

Het pathologisch verslag van een resectiepreparaat dient ten minste informatie te geven over het type tumor, de invasiediepte (pT), de tumorgraad, de relatie van de tumor met de chirurgische resectieranden (proximaal/distaal en circumferentieel) en maagserosa, vaso-invasieve en lymfangio-invasieve groei, het totale aantal lymfklieren, het aantal lymfkliermetastasen en de locatie van deze positieve lymfklieren.

## Literatuur

- Alexander JA, Jones SM, Smith CJ, Doull JA, Gietzen TH, Rathgaber SW. Usefulness of cytopathology and histology in the evaluation of Barrett's esophagus in a community hospital. *Gastrointest Endosc* 1997;46:318-20.
- Geisinger KR. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. *Am J Clin Pathol* 1995;103:295-9.
- Roth MJ, Liu SF, Dawsey SM, Zhou B, Copeland C, Wang GQ, et al. Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China. *Cancer* 1997;80:2047-59.
- Stockeld D, Ingelman-Sundberg H, Granstrom L, Fagerberg J, Backman L. Serial fine needle cytology in the diagnosis of esophageal cancer. *Acta Cytol* 2002;46:527-34.
- Lal N, Bhasin DK, Malik AK, Gupta NM, Singh K, Mehta SK. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the oesophagus. *Gut* 1992;33:724-6.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO classification of tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the digestive system. 2000.
- Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6<sup>th</sup> ed. 2002.
- Kato H, Igaki H, Tachimori Y, Watanabe H, Tsubosa Y, Nakanishi Y. Assessment of cervical lymph node metastasis in the staging of thoracic esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 2000;74:282-5.
- Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T. Patterns of lymphatic spread in thoracic esophageal cancer. *Cancer* 1994;74:4-11.
- Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-9.
- Paraf F, Flejou JF, Pignon JP, Fekete F, Potet F. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:183-91.

12. Robey-Cafferty SS, Naggar AK el, Sahin AA, Bruner JM, Ro JY, Cleary KR. Prognostic factors in esophageal squamous carcinoma. A study of histologic features, blood group expression, and DNA ploidy. *Am J Clin Pathol* 1991;95:844-9.
13. Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, Dixon MF, Quirke P. Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 1993;80:1386-8.
14. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status. *Cancer* 2002;95:1434-43.
15. Kawahara K, Maekawa T, Okabayashi K, Shiraishi T, Yoshinaga Y, Yoneda S, et al. The number of lymph node metastases influences survival in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 1998;67:160-3.
16. Korst RJ, Rusch VW, Venkatraman E, Bains MS, Burt ME, Downey RJ, et al. Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:660-9.
17. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1994;81:410-3.
18. Tachibana M, Dhar DK, Kinugasa S, Kotoh T, Shibakita M, Ohno S, et al. Esophageal cancer with distant lymph node metastasis: prognostic significance of metastatic lymph node ratio. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:318-22.
19. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, Dhar DK, Shibakita M, Ohno S, et al. Clinicopathologic factors correlated with number of metastatic lymph nodes in oesophageal cancer. *Dig Liver Dis* 2001;33:534-8.
20. Glickman JN, Torres C, Wang HH, Turner JR, Shahsafaei A, Richards WG, et al. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;85:769-78.
21. Izbicki JR, Hosch SB, Pichlmeier U, Rehders A, Busch C, Niendorf A, et al. Prognostic value of immunohistochemically identifiable tumor cells in lymph nodes of patients with completely resected esophageal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1188-94.
22. Komukai S, Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Kuwabara S, Hatakeyama K. Significance of immunohistochemical nodal micrometastasis as a prognostic indicator in potentially curable oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2002;89:213-9.
23. Nakamura T, Ide H, Eguchi R, Hayashi K, Ota M, Takasaki K. Clinical implications of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative (pNo) esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 2002;79:224-9.
24. Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Hofer H, Siewert JR. Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma: frequency, associated tumor characteristics, and impact on prognosis. *Cancer* 1998;83:858-66.
25. Sato F, Shimada Y, Li Z, Watanabe G, Maeda M, Imamura M. Lymph node micrometastasis and prognosis in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Surg* 2001;88:426-32.

## Hoofdstuk 3

# Diagnostiek

### 3.1 Beeldvorming

#### Oesofago-gastro-duodenoscopie

Gastroscopie met biopsie is het onderzoek van eerste keuze bij verdenking op een oesofaguscarcinoom. Endoscopie biedt de mogelijkheid om bipten te nemen, wat essentieel is om de diagnose oesofaguscarcinoom te bevestigen. Daarnaast kan de maag worden beoordeeld, wat van belang is voor een eventuele toekomstige buismaag na subtotale oesofagusresectie.<sup>1,2</sup>

#### Endoscopische ultrasonografie (EUS)

EUS is de modaliteit van keuze om de penetratie van de tumor in de verschillende wandlagen van de oesofagus te onderscheiden.<sup>3</sup> Tevens kan met EUS ingroei in omgevende structuren en de aanwezigheid van lymfkliermetastasen worden vastgesteld. Een bijkomend voordeel van EUS is dat in dezelfde sessie punctie kan plaatsvinden van suspecte regionale klieren.<sup>4,5</sup>

De 'accuracy' van EUS voor de T-stadiëring kent een leercurve-effect.<sup>6</sup> Het meest betrouwbaar is de stadiëring van T<sub>3</sub>- en T<sub>4</sub>-tumoren, maar de 'accuracy' voor met name T<sub>2</sub>-tumoren is lager (60-70%) (tabel 3.1). Over- of onderstadiëring bij een T<sub>2</sub>-tumor heeft echter veelal geen duidelijke klinische consequenties. EUS is superieur ten opzichte van CT wat betreft de lokale stadiëring van de tumor (T-stadium) en de lymfklierstatus (N-stadium) en is accurater wat betreft de beoordeling van resectabiliteit.<sup>4,7-10</sup> Voor afstandsmetastasen en lokalisatie van vergrote truncus coeliacus-klieren is er een complementaire waarde van beide onderzoeken. Om deze reden horen zowel EUS als CT tot de diagnostische standaard-'work-up' van patiënten met een oesofaguscarcinoom.<sup>4,7-9,11-19</sup> Meerdere onderzoeken hebben destijds aangetoond dat EUS superieur was aan CT in de stadiëring van het oesofaguscarcinoom.<sup>5,11,20</sup> Er werd echter vergeleken met de conventionele CT-techniek en met dikke coupes (10 mm). Recentere onderzoeken tonen aan dat EUS ook superieur is aan de 'nieuwere' spiraal-CT.<sup>7-10,21</sup>

**Tabel 3.1 'Accuracy' voor stadiëring van T- en N-stadium door middel van endoscopische ultrasonografie****T-stadiëring:<sup>1</sup>**

T1: 75-82%

T2: 64-85%

T3: 89-94%

T4: 88-100%

**N-stadiëring:<sup>2</sup>**

No-1: 75%

<sup>1</sup> Gebaseerd op: Tio,<sup>20</sup> Dittler,<sup>12</sup> Grimm,<sup>22</sup> Mallery,<sup>23</sup> Vasquez-Sequeiros,<sup>24</sup> Vickers,<sup>25</sup> Lightdale.<sup>26</sup><sup>2</sup> Gebaseerd op Lightdale,<sup>26</sup> Rice,<sup>27</sup> Heidemann,<sup>28</sup> Catalano,<sup>29</sup> Grimm<sup>22</sup>

Bij de EUS-stadiëring van het oesofaguscarcinoom is er in 20-35% van de gevallen sprake van een stenose die niet met de standaard-echo-endoscoop kan worden gepasseerd.<sup>13,30</sup> Bekend is dat de 'accuracy' van de stadiëring minder dan 50% is, indien de tumor alleen proximaal van de stenose kan worden afgebeeld. De prognose van patiënten met een dergelijke stenose is echter zeker niet altijd infaust. In het onderzoek van Pfau *et al.* bleek dat in 15% van de gevallen er 'slechts' sprake was van een T2-tumor,<sup>31</sup> zodat adequate stadiëring van deze categorie patiënten zeker is geïndiceerd. Er zijn twee oplossingen voor dit probleem. Allereerst kan de stenose stapsgewijs worden gedilateerd, gevolgd door EUS met de standaardapparatuur. Ten opzichte van eerdere onderzoeken, waarbij de stenose in één stap werd gedilateerd tot meer dan 16 mm en perforaties bij 25% optraden,<sup>32</sup> is deze benadering veilig gebleken (kans op perforaties minder dan 5%).<sup>31,33</sup> In één van deze onderzoeken bleek bij EUS-stadiëring na dilatatie dat er bij 19% (8/42) van de patiënten sprake was van een T4-tumor of van positieve klieren bij de truncus coeliacus bij 17% (7/42) (M1a-stadium).<sup>33</sup> Hieruit blijkt dat adequate EUS-stadiëring na dilatatie belangrijke implicaties kan hebben voor het verdere beleid. Indien wordt besloten tot dilatatie, dient stapsgewijs tot circa 16 mm te worden gedilateerd; hierbij is dan in meer dan 85% van de gevallen passage met de standaard-echo-endoscoop mogelijk.<sup>33</sup> Een alternatieve oplossing voor volledige EUS-stadiëring bij patiënten met een stenoserend oesofagusproces is het gebruik van een dunne echo-endoscoop (7,9 mm doorsnede). De accuracy van stadiëring met deze endoscoop is vergelijkbaar met die van de standaard-echo-endoscoop,<sup>34,35</sup> maar dit instrument is in Nederland slechts in enkele centra beschikbaar. De accuracy van EUS kan nog verder worden verbeterd door EUS te combineren met punctie van afwijkingen, met name lymfklieren, maar ook metastasen in de bijnier of de lever.<sup>29,36-38</sup> Een recent onderzoek heeft aangetoond dat EUS met punctie beter scoort dan spiraal-CT, maar de toegepaste CT-techniek wordt hierin niet beschreven.<sup>33</sup> De sensitiviteit van EUS voor het aantonen van recidieftumor ter plaatse van de oesofago-gastrische anastomose is 96%, terwijl de specificiteit 81% is.<sup>39</sup>

EUS kent ook een aantal beperkingen:

- Ontsteking en fibrose na chemo- en/of radiotherapie kan moeilijk van tumorweefsel te onderscheiden zijn. Dit kan ook een rol spelen bij de beoordeling van de locoregionale lymfklierstatus. Dit beperkt de rol van EUS bij stadiëring van het oesofaguscarcinoom na (neoadjuvante) chemo- en/of radiotherapie.

- De penetratie van geluidsgolven beperkt zich tot de directe omtrek van de echo-endoscoop (maximaal 5-6 cm). Hierdoor is metastasering op afstand in lymfklieren of organen (bijvoorbeeld de lever) moeilijk detecteerbaar.

## CT-scan (CT)

De voornaamste bijdrage van CT in de stadiëring van het oesofaguscarcinoom is de detectie van metastasen op afstand.<sup>40</sup> CT is, net als EUS, ook in staat om locoregionale ingroei in omgevende structuren te beoordelen, maar in vergelijkende onderzoeken is EUS hiervoor een meer betrouwbare modaliteit gebleken (*tabel 3.2*).<sup>4,7,8,10,33</sup>

Criteria voor betrokkenheid van de aorta bij het oesofaguscarcinoom zijn het verdwijnen van het vetvlak tussen de oesofagus en de aorta over meer dan 90 graden circumferentie van de aorta en infiltratie van de vetdriehoek tussen oesofagus, aorta en thoracale werwolkolom (*tabel 3.2*). CT-criteria voor lymfkliermetastasen zijn een diameter van 1 cm of meer voor mediastinale klieren en een diameter van 0,8 cm of meer voor klieren ter plaatse van het ligamentum gastro-hepaticum (*tabel 3.2*). Ook benigne vergrote klieren komen voor, met name bij grote, deels necrotische tumoren. Daarnaast komt metastasering in kleine klieren voor, zogenoemde micro-metastasering.<sup>41,42</sup>

**Tabel 3.2** Sensitiviteit, specificiteit en 'accuracy' voor stadiëring oesofaguscarcinoom door middel van CT-scan

	Sensitiviteit	Specificiteit	'Accuracy'
<i>Locoregionale ingroei:</i>			
EUS	83-100%	75-100%	
CT	31-100%	86-98%	74-97%
<i>Regionale lymfklieren:</i>			
CT	34-61%	88-97%	51-70%
<i>Abdominale lymfklieren:</i>			
CT	50-76%	87-100%	83-87%

*Gebaseerd op: Saunders,<sup>43</sup> Kumbasar.<sup>44</sup>*

CT is zeer geschikt voor de bepaling van metastasen op afstand in met name de longen, lever, bijnieren en het skelet.

## Fluorodeoxyglucose-positron-emissietomografie (FDG-PET)

Fluorodeoxyglucose is een glucoseanalogon met verhoogde affiniteit voor kankercellen. Het oesofaguscarcinoom toont een goede opname van FDG. De primaire tumor wordt meestal in 78-100% van de gevallen gevisualiseerd. Non-visualisatie betreft met name T1-tumoren, omdat deze meestal klein zijn.

FDG-PET speelt geen rol bij de T-stadiëring wegens de beperkte spatiële resolutie. FDG-PET is voor het vaststellen van locoregionale lymfkliermetastasen inferieur aan EUS en heeft hiervoor geen toegevoegde waarde. Voor de M-stadiëring lijkt FDG-PET beter te scoren dan CT.

Een systematische review naar de waarde van FDG-PET bij het stadiëren van het oesofaguscarcinoom,<sup>67</sup> gebaseerd op 12 artikelen (totaal 490 patiënten) die voldeden aan de inclusiecriteria, toont voor het vaststellen van afstandsmetastasen een gepoolde sensitiviteit van 0,67 (95%-BI: 0,58-0,76) en een specificiteit van 0,97 (95%-BI: 0,90-1,00). Indien FDG-PET aan de preoperatieve diagnostiek, inclusief CT, wordt toegevoegd, wordt in de meeste onderzoeken aangetoond dat FDG-PET frequent afstandsmetastasen detecteert die nog niet bekend waren. Bij de onderzoeken vermeld in bovenstaande review, werd in acht onderzoeken bij 44 van de 355 patiënten (12%: range 3% tot 28% per onderzoek) ‘upstaging’ van Mo naar M1 gevonden.<sup>70,71,74,75,77,79-81</sup> Daarentegen toonden twee onderzoeken geen significante upstaging.<sup>76,78</sup> In twee onderzoeken kon dit gegeven niet worden geëxtraheerd.<sup>72,73</sup> Meer recentelijk zijn er twee onderzoeken verschenen die voldeden aan dezelfde criteria als de systematische review.<sup>67-69</sup> Met FDG-PET werden bij respectievelijk 20% en 12% van de patiënten alsnog afstandsmetastasen gevonden die niet bekend waren na conventionele work-up (met name EUS en CT).

Naar aanleiding van de genoemde literatuur is in Nederland het ZONMw-ondersteunde Divapac (*Diagnostic Value of PET in Esophageal Cancer*)-doelmatigheidsonderzoek uitgevoerd in het AMC, UMCG en VUMC en recentelijk afgerond (inclusie 199 patiënten). In dit onderzoek werd een FDG-PET vervaardigd nadat patiënten na een EUS-FNA en CT-thorax/abdomen (oraal en intraveneus contrast en coupedikte kleiner of gelijk aan 5 mm) nog steeds in aanmerking kwamen voor een curatieve resectie. Het onderzoek is nog onder evaluatie. Voorlopige resultaten bevestigen de meerwaarde van FDG-PET; weliswaar is de fractie gedetecteerde en histologisch bevestigde afstandsmetastasen beperkt, namelijk 5% van alle T3-tumoren en dan met name skeletmetastasen. Bij deze patiënten bij wie FDG-PET alsnog metastasen op afstand heeft gedetecteerd, is daadwerkelijk afgezien van oesofagusresectie. Tevens zijn er naar aanleiding van de FDG-PET bij 4% van de patiënten secundaire primaire tumoren aangetoond. Ten slotte is het aantal fout-positieven laag, waarbij bovendien met eenvoudige aanvullende diagnostiek de benigne aard kon worden bevestigd; nimmer was er invasieve diagnostiek noodzakelijk. De resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zijn nog niet bekend.

De meerwaarde van FDG-PET is, vanzelfsprekend, afhankelijk van de preoperatieve work-up. Vooral de beschikbaarheid en kwaliteit van met name EUS-FNA en CT spelen een belangrijke rol. Enerzijds zal, naarmate de beschikbaarheid en de kwaliteit van EUS-FNA en CT beperkter zijn, de bijdrage van FDG-PET groter zijn in termen van detectie van afstandsmetastasen. Anderzijds lijkt in centra met een hoge expertise op het gebied van de diagnostiek van het oesofaguscarcinoom de meerwaarde beperkter.

Er vindt thans een snelle introductie plaats van de gecombineerde PET-CT in Nederland. Gegeven de meerwaarde van PET voor de detectie van afstandsmetastasen en logistieke voordelen van gecombineerde PET-CT, lijkt deze modaliteit in de toekomst een belangrijke rol te gaan spelen bij de preoperatieve work-up van patiënten met een oesofaguscarcinoom. PET is ook zinvol gebleken bij de evaluatie van een tumorrecidief, zowel regionaal als voor metastasen op afstand. CT kan meestal niet differentiëren tussen littekenweefsel (fibrose) en tumorrecidief.

Voorts speelt PET een rol bij de evaluatie van de tumorrespons op de behandeling.<sup>48,52</sup> Op termijn zullen meer onderzoeksgegevens beschikbaar komen om de plaats van de PET-scan bij de diagnostiek en follow-up van de behandeling van het oesofaguscarcinoom te bepalen. Anno 2005 is de beschikbaarheid van PET geen beperkende factor meer. Integendeel, er zijn verscheidene regio's waarbij op logistieke gronden (wachttijden CT en beperkte of zelfs geen beschikbaarheid van EUS) na de diagnose oesofaguscarcinoom direct een FDG-PET wordt gemaakt.

### Uitwendige ultrasonografie (US)

Uitwendige US wordt bij het oesofaguscarcinoom toegepast bij de evaluatie van lymfklieren in de hals en kan het aspect van lymfklieren beter evalueren dan CT. In dezelfde sessie kunnen bovendien echografisch suspecte klieren cytologisch worden gepuncteerd. Men dient daarbij de vorm, het echopatroon en de grootte van de klier (breedte/lengte-ratio) te evalueren.<sup>53</sup> Wel is bij gebruik van deze modaliteit de ervaring van de onderzoeker belangrijk. De 'accuracy' van US bij de evaluatie van halsklieren is 88%.<sup>54-57</sup> US is duidelijk inferieur aan CT voor de evaluatie van metastasen in de buik, maar kan worden gebruikt om eventuele suspecte afwijkingen in de lever aan te prikken.

### Magnetische resonantie-'imaging' (MRI)

MRI is vergelijkbaar met CT wat betreft de T-stadiëring.<sup>58-62</sup> Met betrekking tot detectie van afstandsmetastasering lijkt de MRI echter weinig toegevoegde waarde te hebben ten opzichte van CT en lijkt er dus geen plaats voor MRI in de beeldvorming van het oesofaguscarcinoom.

### Skeletscintigrafie

Alleen bij verdenking op botmetastasen is er plaats voor aanvullende skeletscintigrafie in de primaire analyse.

### Bronchoscopie

Het beperkte aantal onderzoeken over bronchoscopie bij de stadiëring van het oesofaguscarcinoom betreft alle goed uitgewerkte, niet-gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken. De

prevalentie van synchrone bronchuscarcinomen bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus is < 5%. Bij carcinomen ter hoogte van de trachea en de carina kan de ingroei of doorgroei van een carcinoom in deze structuren (T4) goed worden beoordeeld.<sup>63-65</sup> Bronchoscopische echografie lijkt een veelbelovende ontwikkeling voor stadiëring van patiënten met een oesofaguscarcinoom op of boven carinaniveau en niet passeerbaar voor de endoscoop.<sup>66</sup>

## Conclusies

Niveau 1	<p>Voor de vaststelling van de T-status van een oesofaguscarcinoom is endoscopische ultrasonografie (EUS) superieur gebleken aan andere diagnostische modaliteiten.</p> <p>A2 <i>Eloubeidi</i><sup>4</sup>; <i>Catalano</i><sup>13</sup>          B <i>Vazques-Sequeiros</i><sup>24</sup>; <i>Heidemann</i><sup>28</sup></p>
Niveau 1	<p>Voor de bepaling van lymfkliermetastasen van een oesofaguscarcinoom, zowel locoregionaal als op afstand (met name truncaal), is EUS superieur aan andere diagnostische modaliteiten. Hierbij worden suspecte klieren gepuncteerd indien de status van de desbetreffende lymfklieren voor de beleidsbepaling relevant is.</p> <p>A2 <i>Wiersema</i><sup>37</sup>; <i>Williams</i><sup>38</sup></p>
Niveau 1	<p>FDG-PET kan de selectie van patiënten met een T3-oesofaguscarcinoom voor een in opzet curatieve benadering verbeteren.</p> <p>A1 <i>Van Westreenen</i><sup>67</sup></p>
Niveau 2	<p>Voor evaluatie van cervicale lymfkliermetastasen is uitwendige echografie het meest geschikt, waarbij suspecte klieren worden gepuncteerd.</p> <p>A2 <i>Natsugoe</i><sup>56</sup>          B <i>Bonvalot</i><sup>54</sup>; <i>Van Overhage</i><sup>57</sup></p>
Niveau 2	<p>CT is het meest geschikt om metastasen op afstand in andere orgaansystemen vast te stellen.</p> <p>A2 <i>Van den Hoed</i><sup>61</sup>          B <i>Wakelin</i><sup>10</sup>; <i>Romagnuolo</i><sup>8</sup>; <i>Van Overhagen</i><sup>57</sup></p>



Niveau 2

Schematische classificatie van bronchoscopische bevindingen, aangevuld met brush-cytologie van suspecte gebieden van het slijmvlies van de luchtwegen, heeft een hoge 'accuracy'.

*B Bais*<sup>63</sup>; *Choi*<sup>64</sup>

## Overige overwegingen

De lokale beschikbaarheid (apparatuur, wachttijden) en expertise hebben invloed op de keuze, meer in het bijzonder de volgorde van de diagnostische tests bij het oesofaguscarcinoom. Dit geldt vooral voor de toepassing van PET en EUS en in mindere mate voor CT. Een voor heel Nederland toepasbaar stroomdiagram van de diagnostische work-up voor het oesofaguscarcinoom is op dit moment dan ook nog niet op te stellen.

## Aanbevelingen

Na vaststelling van een oesofaguscarcinoom met endoscopie en histologische bevestiging dienen de volgende onderzoeken te worden verricht:

- CT van de thoraxapertuur tot en met de bovenbuik kan worden gebruikt om de aanwezigheid van mediastinale en/of truncale lymfkliermetastasen, alsook mogelijke metastasen in longen, lever, bijnieren of skelet vast te stellen. Hierbij dient zowel gering oraal contrast ter markering van het oesofaguslumen als intraveneus contrast te worden toegepast. De coupedikte dient kleiner dan of gelijk aan 5 mm te zijn.
- Echografie van de hals is nuttig om cervicale lymfkliermetastasen te bepalen.
- Endoscopische ultrasonografie is zinvol om de uitbreiding van de laesie in de diepte en mogelijke ingroei in omgevende structuren (bijvoorbeeld aorta) (T-status) en de aanwezigheid van vergrote mediastinale en/of truncale lymfklieren te bepalen (N- en M-status).
- FDG-PET bij T<sub>3</sub>-oesofaguscarcinomen kan worden overwogen om eventuele afstandsmetastasen vast te stellen.
- Suspecte cervicale, mediastinale en truncale klieren dienen onder beeldvorming ((endoscopische) ultrasonografie) cytologisch te worden gepunteerd indien de status van de desbetreffende lymfklieren voor beleidsbepaling relevant is.
- Bronchoscopie, inclusief brush-cytologie, van suspecte gebieden is onderdeel van de stadiëring van oesofaguscarcinomen op of craniaal van het niveau van de carina.

Zie bijlage 4, 'evidence'-tabel 1.

## Literatuur

1. Boyce GA. Endoscopic evaluation of the patient with esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 1994;4:257-68.
2. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984;101:538-45.
3. Whyte RI. Advances in the staging of intrathoracic malignancies. *World J Surg* 2001;25:167-73.
4. Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, Hadzijahic N, Lewin DN, Velse A van, et al. The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2001;54:714-9.
5. Reed CE, Mishra G, Sahai AV, Hoffman BJ, Hawes RH. Esophageal cancer staging: improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1999;67:319-21.
6. Fockens P, Brande JH van den, Dullemeijer HM van, Lanschot JJ van, Tytgat GN. Endosonographic T-staging of esophageal carcinoma: a learning curve. *Gastrointest Endosc* 1996;44:58-62.
7. Rasanen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Laippala P, et al. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2003;10:954-60.
8. Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, Hoffman BJ, Reed CE, Aithal GP, et al. Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;55:648-54.
9. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1026-32.
10. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, Allan PL, Plevris JN, Paterson-Brown S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002;41:161-7.
11. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181:419-25.
12. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1993;25:156-61.
13. Catalano MF, Dam J van, Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1995;41:535-9.
14. Chak A, Canto MI, Cooper GS, Isenberg G, Willis J, Levitan N, et al. Endosonographic assessment of multimodality therapy predicts survival of esophageal carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1788-95.
15. Giovannini M, Monges G, Seitz JF, Moutardier V, Bernardini D, Thomas P, et al. Distant lymph node metastases in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Endoscopy* 1999;31:536-40.
16. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997;45:243-50.
17. Hiele M, Leyn P de, Schurmans P, Lerut A, Huys S, Geboes K, et al. Relation between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 1997;45:381-6.
18. Vilgrain V, Mompoin D, Palazzo L, Menu Y, Gayet B, Ollier P, et al. Staging of esophageal carcinoma: comparison of results with endoscopic sonography and CT. *Am J Roentgenol* 1990;155:277-81.
19. Yoshikane H, Tsukamoto Y, Niwa Y, Goto H, Hase S, Shimodaira M, et al. Superficial esophageal carcinoma: evaluation by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1994;89:702-7.
20. Tio TL, Coene PP, Schouwink MH, Tytgat GN. Esophagogastric carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1989;173:411-7.

21. Chak A, Canto M, Gerdes H, Lightdale CJ, Hawes RH, Wiersema MJ, et al. Prognosis of esophageal cancers preoperatively staged to be locally invasive (T<sub>4</sub>) by endoscopic ultrasound (EUS): a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:501-6.
22. Grimm H, Binmoeller KF, Hamper K, Koch J, Henne-Bruns D, Soehendra N. Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer. *Endoscopy* 1993;25:224-30.
23. Mallery S, Dam J van. EUS in the evaluation of esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52(suppl):S6-11.
24. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:751-7.
25. Vickers J, Alderson D. Oesophageal cancer staging using endoscopic ultrasonography. *Br J Surg* 1998;85:994-8.
26. Lightdale CJ. Staging of esophageal cancer. I: Endoscopic ultrasonography. *Semin Oncol* 1994;21:438-46.
27. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10:471-85.
28. Heidemann J, Schilling MK, Schmassmann A, Maurer CA, Buchler MW. Accuracy of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of esophageal carcinoma. *Dig Surg* 2000; *Digestive-Surgery* 2000;17:3-224.
29. Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, Gragg LA, Dam J van. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994;40:442-6.
30. Fockens P, Kisman K, Merkus MP, Lanschot JJ van, Obertop H, Tytgat GN. The prognosis of esophageal carcinoma staged irresectable (T<sub>4</sub>) by endosonography. *J Am Coll Surg* 1998;186:17-23.
31. Pfau PR, Ginsberg GG, Lew RJ, Faigel DO, Smith DB, Kochman ML. Esophageal dilation for endosonographic evaluation of malignant esophageal strictures is safe and effective. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2813-5.
32. Dam J van, Rice TW, Catalano MF, Kirby T, Sivak MV Jr. High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. Risks of endosonographic evaluation. *Cancer* 1993;71:2910-7.
33. Wallace MB, Hawes RH, Sahai AV, Velse A van, Hoffman BJ. Dilation of malignant esophageal stenosis to allow EUS guided fine-needle aspiration: safety and effect on patient management. *Gastrointest Endosc* 2000;51:309-13.
34. Binmoeller KF, Seifert H, Seitz U, Izbicki JR, Kida M, Soehendra N. Ultrasonic esophagoprobe for TNM staging of highly stenosing esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1995;41:547-52.
35. Bowrey DJ, Clark GW, Roberts SA, Maughan TS, Hawthorne AB, Williams GT, et al. Endosonographic staging of 100 consecutive patients with esophageal carcinoma: introduction of the 8-mm esophagoprobe. *Dis Esophagus* 1999;12:258-63.
36. Hawes RH. Indications for EUS-directed FNA. *Endoscopy* 1998;30(suppl 1):A155-7.
37. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
38. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, Velse A van, Webb J, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999;44:720-6.
39. Lightdale CJ, Botet JF, Kelsen DP, Turnbull AD, Brennan MF. Diagnosis of recurrent upper gastrointestinal cancer at the surgical anastomosis by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1989;35:407-12.
40. Noh HM, Fishman EK, Forastiere AA, Bliss DF, Calhoun PS. CT of the esophagus: spectrum of disease with emphasis on esophageal carcinoma. *Radiographics* 1995;15:1113-34.
41. Izbicki JR, Hosch SB. Minimal dissemination of solid epithelial tumours: impact on staging and therapeutic strategy. *Br J Surg* 1997;84:897-8.
42. Keene SA, Demeure MJ. The clinical significance of micrometastases and molecular metastases. *Surgery* 2001;129:1-5.
43. Saunders HS, Wolfman NT, Ott DJ. Esophageal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997;35:281-94.
44. Kumbasar B. Carcinoma of esophagus: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol* 2002;42:170-80.
45. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Sundaresan SR, Patterson GA, et al. Staging of esophageal cancer

- with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997;168:417-24.
46. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, Isono K, Imazeki K. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J Nucl Med* 1998;39:1002-7.
  47. Pham KH, Ramaswamy MR, Hawkins RA. Advances in positron emission tomography imaging for the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002;55(7 suppl):S53-63.
  48. Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, Young JE, Coates G, Nahmias C. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. *Radiographics* 2000;20:713-23.
  49. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, Landreneau RJ, Urso GK, Townsend DW, et al. Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;64:765-9.
  50. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection prospective study. *Radiology* 2003;227:764-70.
  51. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1133-6.
  52. Flamen P, Lerut A, Cutsem E van, Cambier JP, Maes A, Wever W de, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1085-92.
  53. Doldi SB, Lattuada E, Zappa MA, Cioffi U, Pieri G, Massari M, et al. Ultrasonographic evaluation of the cervical lymph nodes in preoperative staging of esophageal neoplasms. *Abdom Imaging* 1998;23:275-7.
  54. Bonvalot S, Bouvard N, Lothaire P, Maurel J, Galateau F, Segol P, et al. Contribution of cervical ultrasound and ultrasound fine-needle aspiration biopsy to the staging of thoracic oesophageal carcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:893-5.
  55. Griffith JF, Chan AC, Ahuja AT, Leung SF, Chow LT, Chung SC, et al. Neck ultrasound in staging squamous oesophageal carcin. *Clin Radiol* 2000;55:696-701.
  56. Natsugoe S, Yoshinaka H, Shimada M, Shirao K, Nakano S, Kusano C, et al. Assessment of cervical lymph node metastasis in esophageal carcinoma using ultrasonography. *Ann Surg* 1999;229:62-6.
  57. Overhagen H van, Lameris JS, Berger MY, Klooswijk AI, Tilanus HW, Pel R van, et al. CT assessment of resectability prior to transhiatal esophagectomy for esophageal/gastroesophageal junction carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:367-73.
  58. Giovagnoni A, Valeri G, Ferrara C. MRI of esophageal cancer. *Abdom Imaging* 2002;27:361-6.
  59. Takashima S, Takeuchi N, Shiozaki H, Kobayashi K, Morimoto S, Ikezoe J, et al. Carcinoma of the esophagus: CT vs MR imaging in determining resectability. *Am J Roentgenol* 1991;156:297-302.
  60. Thompson WM, Halvorsen RA Jr. Staging esophageal carcinoma II: CT and MRI. *Semin Oncol* 1994;21:447-52.
  61. Hoed RD van den, Feldberg MA, Leeuwen MS van, Dalen T van, Obertop H, Kooyman CD, et al. CT prediction of irresectability in esophageal carcinoma: value of additional patient positions and relation to patient outcome. *Abdom Imaging* 1997;22:132-7.
  62. Wu LF, Wang BZ, Feng JL, Cheng WR, Liu GR, Xu XH, et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2003;9:219-24.
  63. Baisi A, Bonavina L, Peracchia A. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. *Arch Surg* 1999;134:140-3.
  64. Choi TK, Siu KF, Lam KH, Wong J. Bronchoscopy and carcinoma of the esophagus I. Findings of bronchoscopy in carcinoma of the esophagus. *Am J Surg* 1984;147:757-9.
  65. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyam L, Schulz C, Schomig A, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998;113:687-95.
  66. Nishimura Y, Osugi H, Inoue K, Takada N, Takamura M, Kinoshita H. Bronchoscopic ultrasonography in the diagnosis of tracheobronchial invasion of esophageal cancer. *J Ultrasound Med* 2002;21:49-58.

67. Westreenen HL van, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, Lanschot JJ van, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-12.
68. Liberale G, Laethem JL van, Gay F, Goldman S, Nagy N, Coppens E, et al. The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:942-7.
69. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, Dullemen H van, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45:980-7.
70. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1997;64:770-6.
71. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastro-oesophageal malignancy. *Br J Cancer* 1998;78:521-7.
72. Rankin SC, Taylor H, Cook GJ, Mason R. Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma. *Clin Radiol* 1998;53:659-65.
73. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-48.
74. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-8.
75. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Lee KS, Kim JJ, Kim SE, et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med* 2000;41:808-15.
76. Junginger T, Kneist W, Schreckenberger M, Menzel C, Oberholzer K, Bartenstein P. Positronen-Emissions-Tomographie zum präoperativen Staging des Ösophaguskarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1935-41.
77. Wren SM, Stijns P, Srinivas S. Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer. *Arch Surg* 2002;137:1001-6.
78. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* 2000;25:882-7.
79. Flamen P, Lerut A, Cutsem E van, Wever W de, Peeters M, Stroobants S, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3202-10.
80. Jager PL, Que TH, Vaalburg W, Pruijm J, Elsinga P, Plukker JT. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? *Eur J Nucl Med* 2001;28:1845-9.
81. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection-prospective study. *Radiology* 2003;227:764-70.

### 3.2 Minimaal invasieve chirurgische stadiëring

In de huidige praktijk wordt een diagnostisch probleem gewoonlijk eerst benaderd met behulp van niet-invasieve technieken, om bij positieve uitkomst verder te gaan met invasieve methoden. In geval van het oesofaguscarcinoom kan endoscopie + endo-echografie/CT worden gevolgd door thoracoscopie en/of laparoscopie al dan niet gecombineerd met laparoscopische echografie.<sup>1</sup>

## Thoracoscopie

Er zijn slechts enkele onderzoeken verricht naar de waarde van thoracoscopie bij de diagnostische beoordeling van het oesofaguscarcinoom. In een prospectief onderzoek bij 44 patiënten kon een adequate lymfklierstagering worden bereikt bij 95%.<sup>1</sup> Na resectie van het oesofaguscarcinoom bleek de preoperatieve lymfklierstagering in 88% van de gevallen correct in vergelijking met de pathologische N-classificatie. Beoordeling van de primaire tumor scoort lager, gezien het slechts partiële zicht op de oesofagus tijdens thoracoscopie. Thoracoscopie kan een plaats hebben bij geselecteerde patiënten met een oesofaguscarcinoom.<sup>2,3</sup>

## Laparoscopie en laparoscopische echografie

De toegevoegde diagnostische waarde van de minimaal invasieve chirurgische methoden hangt sterk af van de kwaliteit van de niet-invasieve technieken.<sup>4,5</sup>

Om de klinische relevantie van minimaal invasieve chirurgische stadiëring te kunnen beoordelen is het van belang dat van alle gebruikte beeldvormende technieken c.q. minimaal invasieve chirurgische methoden, sensitiviteit, specificiteit, enzovoort, ten opzichte van histologie/operatiebevindingen worden weergegeven. Het is onvoldoende om uitsluitend een verandering van stadiëring weer te geven die optreedt door minimaal invasieve chirurgische stadiëring.<sup>6-8</sup> Slechts één onderzoek voldoet aan bovenstaand criterium.<sup>9</sup> In dit onderzoek is de goede 'accuracy' voor CT/EUS voor de T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>-patiëntencategorie opvallend. Er wordt overstadiëring gezien bij alle diagnostische modaliteiten, het minst nog bij laparoscopische echografie. In een tweetal onderzoeken zijn uit de gegeven resultaten de sensitiviteit en de specificiteit te berekenen voor het complete diagnostische standaardonderzoek. Deze worden vergeleken met de vermelde sensitiviteit en specificiteit voor laparoscopie/laparoscopische echografie. Het diagnostisch standaardonderzoek dat werd gebruikt, was een CT-scan. Deze bereikte een sensitiviteit van 76%, in vergelijking met een sensitiviteit van 81% voor laparoscopie/laparoscopische echografie.<sup>10,11</sup>

Bij de beoordeling van de literatuur is tevens van belang dat de resultaten niet altijd worden uitgesplitst naar lokalisatie van de primaire tumor (oesofagus of maag), terwijl duidelijk is dat de lokalisatie van de primaire tumor in belangrijke mate de *a priori*-kans op positieve bevindingen bij minimaal invasieve stadiëring bepaalt, bijvoorbeeld intraperitoneale metastasering bij het oesofaguscarcinoom in 20% en bij het maagcarcinoom in 35% van de gevallen.<sup>5,6,12</sup>

Een belangrijk aspect van minimaal invasieve chirurgische stadiëring betreft de kans op morbiditeit van deze diagnostische ingreep. In de meeste onderzoeken wordt de morbiditeit beperkt genoemd. In één onderzoek echter betreft het 9 van de 26 (21%) patiënten.<sup>13</sup>

Kosteneffectiviteitsanalyses zijn niet verricht.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Thoroscopische stadiëring kan alleen bij geselecteerde patiënten met een oesofaguscarcinoom een aanvulling zijn op het niet-invasieve stadiëringsonderzoek, omdat deze methode slechts sensitief is met betrekking tot de N-status en niet met betrekking tot de M-status en lokale uitbreiding (T-status) van de tumor.</p> <p>C <i>Krasna<sup>1</sup>; Krasna<sup>2</sup>; Whyte<sup>3</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Laparoscopie heeft een hogere specificiteit ten opzichte van CT-scan met betrekking tot M-stadiëring.</p> <p>A2 <i>Romijn<sup>11</sup>; Wakelin<sup>9</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Laparoscopische echografie heeft slechts beperkte meerwaarde ten opzichte van laparoscopie.</p> <p>C <i>Bemelman<sup>10</sup>; Luketich<sup>13</sup>; Nguyen<sup>4</sup>; Romijn<sup>11</sup></i></p>

## Aanbeveling

Minimaal invasieve chirurgische stadiëring met behulp van thoracoscopie en laparoscopie is geïndiceerd bij afwijkingen in de oesofagus van onduidelijke aard, gevonden bij niet-invasieve stadiëring. Voorts kan laparoscopie worden overwogen bij carcinomen op de gastro-oesofageale overgang en cardiacarcinomen die als T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> worden gestadieerd met een niet-invasieve techniek.

## Literatuur

1. Krasna MJ, Reed CE, Jaklitsch MT, Cushing D, Sugarbaker DJ. Thoracoscopic staging of esophageal cancer: a prospective, multiinstitutional trial. *Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg* 1995;60:1337-40.
2. Krasna MJ, Jiao X, Sonett JR, Gamliel Z, Eslami A, Raefaly Y, et al. Thoracoscopic and laparoscopic lymph node staging in esophageal cancer: do clinicopathological factors affect the outcome? *Ann Thorac Surg* 2002;73:1710-3.
3. Whyte RI. Advances in the staging of intrathoracic malignancies. *World J Surg* 2001;25:167-73.
4. Nguyen NT, Roberts PF, Follette DM, Lau D, Lee J, Urayama S, et al. Evaluation of minimally invasive surgical staging for esophageal cancer. *Am J Surg* 2001;182:702-6.
5. O'Brien MG, Fitzgerald EF, Lee G, Crowley M, Shanahan F, O'Sullivan GC. A prospective comparison of laparoscopy and imaging in the staging of esophagogastric cancer before surgery. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2191-4.
6. Hunerbein M, Rau B, Schlag PM. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of upper gastrointestinal tumours. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:50-5.
7. Mortensen MB, Scheel-Hincke JD, Madsen MR, Qvist N, Hovendal C. Combined endoscopic ultrasonography and laparoscopic ultrasonography in the pretherapeutic assessment of resectability in patients with upper gastrointestinal malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1115-9.

8. Dijkum EJ van, Wit LT de, Delden OM van, Kruyt PM, Lanschot JJ van, Rauws EA, et al. Staging laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in more than 400 patients with upper gastrointestinal carcinoma. *J Am Coll Surg* 1999;189:459-65.
9. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, Allan PL, Plevris JN, Paterson-Brown S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002;41:161-7.
10. Bemelman WA, Delden OM van, Lanschot JJ van, Wit LT de, Smits NJ, Fockens P, et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Am Coll Surg* 1995;181:421-5.
11. Romijn MG, Overhagen H van, Spillenaar Bilgen EJ, IJzermans JN, Tilanus HW, Lameris JS. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of oesophageal and cardial carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1010-2.
12. Smith A, Finch MD, John TG, Garden OJ, Brown SP. Role of laparoscopic ultrasonography in the management of patients with oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 1999;86:1083-7.
13. Luketich JD, Schauer P, Landreneau R, Nguyen N, Urso K, Ferson P, et al. Minimally invasive surgical staging is superior to endoscopic ultrasound in detecting lymph node metastases in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:817-21.



## Hoofdstuk 4

# Behandeling van premaligne afwijkingen en kleine tumoren (T1)

### 4.1 Work-up alvorens endoscopische therapie kan worden overwogen bij patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in de oesofagus

Hierbij zijn drie aspecten van belang:

1. Is de histologische beoordeling van de ernst van de afwijking correct?
2. Zijn er behoudens de geïdentificeerde vroege afwijking nog afwijkingen elders in de oesofagus aanwezig die dienen te worden behandeld (endoscopische work-up)?
3. Is er sprake van een afwijking met lokale lymfkliermetastasen (disseminatieonderzoek)?

#### 4.1.1 Histologische beoordeling

De neoplastische laesies van de oesofagus worden ingedeeld volgens de internationaal geaccepteerde Vienna-classificatie.<sup>1,2</sup> Het betreft vlakke en polypeuze afwijkingen van zowel plaveisel- als cilinderepitheel (Barrett-oesofagus):

- Categorie 1: negatief
- Categorie 2: 'indefinite for dysplasia'
- Categorie 3: laaggradige intra-epitheliale dysplasie
- Categorie 4: hooggradige intra-epitheliale dysplasie
- Categorie 5: invasieve epitheliale neoplasie
  - 5.1: intramucosaal carcinoom
  - 5.2: submucosaal carcinoom en verder

De Vienna-classificatie is gebaseerd op de histopathologische evaluatie van endoscopisch afgenomen bipten. Bij categorie 4 is geen evidente invasie aanwezig, bij categorie 5.1 bestaat invasie in de lamina propria of muscularis mucosae.

De aanwezigheid van hooggradige dysplasie, ook wel *carcinoma in situ* genoemd, in de Barrett-oesofagus is gerelateerd aan een hoog risico op progressie naar invasief carcinoom.<sup>3,4</sup> Dergelijke follow-up onderzoeken zijn niet beschikbaar voor afwijkingen in plaveiselepitheel. De kans op progressie zal ook hier echter groot zijn, mede gezien de ervaringen met deze afwijkingen in het KNO-gebied.<sup>5,6</sup> In de praktijk zullen overigens vrijwel uitsluitend laesies van de Barrett-oesofagus worden gezien.

Een probleem bij de diagnostiek van dysplasie in plaveisel- en cilinderepitheel in de oesofagus is de interobserveerdersvariatie tussen pathologen. Dit is vooral het geval bij de

beoordeling van bipten uit de Barrett-oesofagus. Deze interobserveerdersvariatie is het grootst bij de categorieën 2 ('indefinite for dysplasia') en 3 (laaggradige dysplasie) van de Vienna-classificatie.<sup>1,2,7</sup> De interobserveerdersvariatie is minder bij de categorieën 1 (negatief), 4 (hooggradige dysplasie) en 5 (carcinoom). Een consensusdiagnose blijkt een betere voorstellende waarde te hebben ten aanzien van de prognose.<sup>8</sup> In een Nederlands onderzoek is gebleken dat revisie van de oorspronkelijke histologische diagnose belangrijke implicaties kan hebben voor het verdere beleid.<sup>9</sup> Het is daarom belangrijk de diagnose hooggradige dysplasie met zekerheid vast te stellen. Geadviseerd wordt om deze diagnose door een tweede patholoog te laten bevestigen. Bij discrepantie kan een in gastro-intestinale pathologie gespecialiseerde werkgroep in een academisch centrum worden geconsulteerd (bijvoorbeeld Barrett Adviescommissie IKA; Slokdarm Panel IKR).

## Conclusie

Niveau 3

De histopathologische evaluatie van hooggradige dysplasie (carcinoma in situ) en vroegcarcinoom in endoscopische bipten van de oesofagus kan met een redelijke betrouwbaarheid worden gesteld. Medebeoordeling door een patholoog met ervaring op dit gebied wordt in de literatuur aangeraaden.

C *Schlemper<sup>1,2</sup>; Montgomery<sup>7</sup>; Skacel<sup>8</sup>*

## Aanbeveling

Onlangs de relatief lage interobserveerdersvariatie verdient het aanbeveling dat de histopathologische diagnose van hooggradige dysplasie (carcinoma in situ) en vroegcarcinoom in de oesofagus door een patholoog met ervaring op dit gebied wordt gesteld.

### 4.1.2 Endoscopische work-up

#### *Dysplasie en/of vroegcarcinoom in plaveiselepitheel*

Deze afwijkingen zijn met endoscopisch standaardonderzoek vaak slecht zichtbaar. De detectie kan worden verbeterd door gebruik te maken van chromoscopie met lugol (1-3%).<sup>10</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Lugolchromoscopie verhoogt de detectie en verbetert de delineatie van dysplasie en vroegcarcinomen in plaveiselepitheel.

B *Dawsey<sup>10</sup>*

## Aanbeveling

Chromoscopie met lugolkleuring is geïndiceerd bij patiënten met een neoplastische afwijking in het plaveiselepitheel van de oesofagus waarbij endoscopische therapie wordt overwogen.

### *Dysplasie en/of vroegcarcinoom bij patiënten met een Barrett-oesofagus*

Ook deze afwijkingen zijn met endoscopisch standaardonderzoek vaak slecht zichtbaar. Chromoscopie met methyleenblauw (0,5%) leidt in enkele onderzoeken tot een verbeterde detectie van dysplasie. Deze techniek is bewerkelijk en vereist specifieke expertise.<sup>11,12</sup> Recente onderzoeken suggereren dat hoge-resolutie-endoscopie, eventueel aangevuld met indigo-karmijnkleuring, de detectie van afwijkingen verbetert.<sup>13-15</sup> Voor bipten heeft de volgende procedure de voorkeur: bipten worden genomen uit alle zichtbare mucosale onregelmatigheden en 'at random' uit vier kwadranten voor elke centimeter Barrett-mucosa, beginnend 1 cm boven de bovenrand van de maagplooien en doorlopend tot aan de overgang van cilinder- naar plaveiselepitheel.<sup>16</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat voor de detectie van vroege afwijkingen in een Barrett-oesofagus hoge-resolutie-endoscopie, eventueel aangevuld met chromoscopie, de meest geschikte endoscopische beeldvormende techniek is.

C *Endo*<sup>13</sup>; *Guelrud*<sup>14</sup>; *Sharma*<sup>15</sup>

## Aanbevelingen

Bij patiënten met een neoplastische afwijking in een Barrett-oesofagus gelden de volgende aanbevelingen in de endoscopische work-up voor eventuele endoscopische therapie:

- Endoscopische inspectie geschiedt bij voorkeur in een centrum met endoscopische expertise in de detectie van vroege afwijkingen in Barrett-oesofagus.
- Hierbij wordt bij voorkeur gebruikgemaakt van hoge-resolutie-endoscopie, eventueel aangevuld met chromoscopie.
- Geadviseerd wordt om bipten te nemen uit alle zichtbare mucosale onregelmatigheden en at random uit vier kwadranten voor elke centimeter Barrett-oesofagus, te beginnen 1 cm boven de bovenrand van de maagplooien en doorlopend tot aan de overgang van cilindrisch naar plaveiselepitheel.

### 4.1.3 Disseminatieonderzoek

Naast bovengenoemde endoscopische en histologische onderzoeken kan aanvullend beeldvormend onderzoek worden overwogen om lokale infiltratie van de afwijking en lokale lymfkliermetastasen te detecteren. Als technieken komen hiervoor endoscopische ultrasonografie (EUS) en CT-scan in aanmerking.

EUS is superieur aan CT met betrekking tot T- en N-stadiëring van patiënten met oesofaguscarcinoom.<sup>17,18</sup> De toegevoegde waarde van CT zit vooral in de detectie van metastasen op afstand.

Bij patiënten met hooggradige dysplasie of een vroegcarcinoom van de oesofagus is de betrouwbaarheid van EUS voor de T- en N-stadiëring minder dan voor patiënten met uitgebreidere tumoren. EUS heeft echter een hoge negatief voorspellende waarde (> 95%) voor de afwezigheid van infiltratie van de afwijking in diepere lagen en voor de afwezigheid van verdachte lokale lymfklieren.<sup>18-20</sup>

## Conclusie

Niveau 2

Endoscopische ultrasonografie heeft een hoge negatief voorspellende waarde (> 95%) voor de afwezigheid van infiltratie van de afwijking in de diepere lagen en voor de afwezigheid van verdachte lokale lymfklieren.

*B Hasegawa<sup>19</sup>; Natsugoe<sup>20</sup>; Scotiniotis<sup>8</sup>*

## Overige overwegingen

De belangrijkste voorspeller voor de aanwezigheid van lokale lymfkliermetastasen is de penetratiediepte van de afwijking. De eerste stap in de endoscopische behandeling is daarom een endoscopische mucosale resectie (EMR) van het meest aangedane gebied. Histologisch onderzoek van het EMR-preparaat geeft een objectieve beoordeling van de penetratiediepte en dus een reële inschatting van de kans op lokale lymfkliermetastasen. Naast de eerste stap in de eventuele endoscopische behandeling levert de EMR ook een bijdrage aan het diagnostisch onderzoek.

## Aanbevelingen

- Bij alle patiënten met een neoplastische afwijking in de oesofagus bij wie endoscopische therapie wordt overwogen, dient een endoscopische ultrasonografie te worden verricht om diepte-infiltratie van de afwijking en verdachte lokale lymfklieren uit te sluiten.
- Aanvullende stadiëring met CT-scan is optioneel.

### 4.2 Endoscopische behandeling van patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in plaveiselepitheel

#### 4.2.1 Endoscopische surveillance

In tegenstelling tot de literatuur met betrekking tot Barrett-oesofagus zijn er geen onderzoeken verricht waarbij endoscopische surveillance is toegepast bij patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in plaveiselepitheel.

## Conclusie/aanbeveling

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bij patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in plaveiselepitheel van de oesofagus primaire behandeling is geïndiceerd.
	<i>D</i>

### 4.2.2 Endoscopische behandeling

Hoewel gerandomiseerde onderzoeken ontbreken, suggereren follow-upseries en retrospectieve vergelijkende onderzoeken dat de endoscopische behandeling een vergelijkbare effectiviteit heeft als de chirurgische behandeling. In deze onderzoeken ging de endoscopische behandeling wel met minder complicaties gepaard.<sup>21-29</sup>

#### *Endoscopische behandelingscriteria*

Afwijkingen die niet in aanmerking komen voor behandeling met EMR, worden bij voorkeur chirurgisch behandeld.

## Conclusies

Niveau 2	Voor patiënten met hooggradige dysplasie en/of vroegcarcinoom in plaveiselepitheel van de oesofagus lijkt endoscopische mucosale resectie even effectief als chirurgie, maar gaat gepaard met minder complicaties.
	<i>B</i> Fujita <sup>23</sup> ; Narahara <sup>27</sup> ; Nijhawan <sup>28</sup> ; Shimizu <sup>21</sup>
Niveau 1	Bij endoscopische mucosale resectie van hooggradige dysplasie en/of vroegcarcinoom in het plaveiselepitheel van de oesofagus is, in tegenstelling tot ablatietechnieken, histologisch onderzoek van het verwijderde preparaat mogelijk.
	<i>A1</i> Inoue <sup>24</sup>
Niveau 3	De kans op ernstige complicaties bij endoscopische mucosale resectie van hooggradige dysplasie en/of vroegcarcinoom in het plaveiselepitheel van de oesofagus is < 5%.
	<i>B</i> Kodama <sup>26</sup>

Niveau 2	<p>Bij verheven/polypoïde afwijkingen en ulcererende afwijkingen van het plaveiselepitheel van de oesofagus is de kans op submucosale ingroei &gt; 95%.</p> <p><i>B Endo<sup>22</sup>; Yoshinaka<sup>29</sup></i></p>
Niveau 2	<p>Oesofagusafwijkingen van 2-3 cm in maximale diameter en/of die de helft van de circumferentie beslaan, kunnen <i>en bloc</i> worden verwijderd. Grotere afwijkingen vereisen 'piece-meal'-resectie, waardoor een hogere kans bestaat op acute complicaties (bloeding, perforatie), stenosering van het plaveiselepitheel van de oesofagus en een lokaal recidief.</p> <p><i>B Katada<sup>25</sup>; Kodama<sup>26</sup></i></p>

### Overige overwegingen

Chromoscopie met lugol is van belang voor de detectie van de afwijking, bepaling van de uitbreiding van de afwijking en vaststelling van synchrone afwijkingen elders in de oesofagus.<sup>10</sup>

Naast bovengenoemde criteria met betrekking tot het endoscopisch aspect en de grootte van de afwijking is beoordeling van het EMR-preparaat van belang om de kans op lokale lymfkliermetastasen te beoordelen.

### Aanbevelingen

- Voor patiënten met hooggradige dysplasie en/of vroegcarcinoom in plaveiselepitheel van de oesofagus heeft endoscopische behandeling de voorkeur.
- Hierbij zijn de volgende voorwaarden van belang:
  - Voorafgaande aan de behandeling worden een endoscopische beoordeling en stadiëring verricht.
  - Het betreft een solitaire, vlakke afwijking met een maximale diameter van 2-3 cm.
- Als endoscopische resectietechniek verdient de endoscopische mucosale resectie-'cap'-techniek de voorkeur, zodat histologisch onderzoek van de verwijderde afwijking mogelijk is.
- Het besluit om de endoscopische behandeling als curatief te beschouwen, kan pas worden genomen nadat het endoscopische mucosale resectiepreparaat histologisch is beoordeeld.
- Bij patiënten met evidente submucosale ingroei en/of positieve resectieranden van het endoscopische mucosale resectiepreparaat dient in principe een chirurgische resectie te worden verricht.

### 4.3 Endoscopische surveillance bij patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus

In de literatuur zijn alleen onderzoeken beschikbaar waarbij endoscopische surveillance wordt verricht bij patiënten met hooggradige dysplasie in een Barrett-oesofagus. Hierbij zijn drie aspecten van belang:

1. Hoe groot is de kans op een occult synchroon carcinoom bij de diagnose hooggradige dysplasie in een Barrett-oesofagus?
2. Hoe groot is de kans op een metachroon carcinoom indien patiënten met hooggradige dysplasie endoscopisch worden gecontroleerd?
3. Indien endoscopische surveillance wordt verricht, hoe dient dit dan te gebeuren?

Hoe groot is de kans op een occult synchroon carcinoom bij de diagnose hooggradige dysplasie in een Barrett-oesofagus? Zie *bijlage 5, 'evidence'-tabel 2*.

Het percentage 'occulte carcinomen' wisselt in series tussen 11 en 73%. De preoperatieve endoscopische work-up in deze series is echter meestal onduidelijk en niet gericht op de detectie van een synchroon carcinoom; in veel onderzoeken hebben patiënten tevens endoscopische afwijkingen die verdacht zijn voor een invasief carcinoom (ulcera, nodules, enzovoort). Onderzoeken hebben aangetoond dat het onderscheid tussen hooggradige dysplasie en carcinoom moeilijk is te maken, zelfs op volledige resectiepreparaten.

#### Conclusie/aanbeveling

Niveau 4

De werkgroep is van mening dat adequate endoscopische surveillance van patiënten met een Barrett-oesofagus met hooggradige dysplasie in het eerste jaar elke drie maanden, in het tweede jaar elke zes maanden en daarna ten minste jaarlijks dient te gebeuren, namelijk met bipten van afwijkingen en vierkwadrantsbipten per 1 cm lengte van de Barrett-oesofagus.

*D*

Hoe groot is de kans op een carcinoom tijdens follow-up indien patiënten met hooggradige dysplasie in een Barrett-oesofagus endoscopisch worden gecontroleerd? Zie *bijlage 5, 'evidence'-tabel 3*.

Slechts een beperkt aantal onderzoeken met relatief kleine patiëntenaantallen is beschikbaar. Het percentage carcinomen tijdens follow-up varieert tussen 16% en 67%.<sup>3,4,16,30</sup>

Patiënten met een carcinoom tijdens follow-up hebben veelal endoscopisch zichtbare afwijkingen, en relatief veel carcinomen worden in het eerste jaar gedetecteerd.<sup>3,16,30</sup>

Bij patiënten met endoscopisch verdachte afwijkingen en geen carcinoom in de bipten dienen de bipten te worden herhaald en/of te worden uitgebreid met een EMR om de diagnose te stellen.

Patiënten bij wie tijdens follow-up de diagnose carcinoom werd gesteld, ondergingen in principe een oesofagusresectie.

## Conclusie

Niveau 3

Indien patiënten met hooggradige dysplasie in een Barrett-oesofagus endoscopisch worden gevolgd, wordt bij ongeveer 30-50% een carcinoom gedetecteerd binnen een periode van twee tot drie jaar.

C *Buttar<sup>3</sup>; Reid<sup>16</sup>; Schnell<sup>30</sup>; Weston<sup>4</sup>*

## Aanbevelingen

- Er vindt initieel een endoscopisch onderzoek plaats dat specifiek dient om in de Barrett-oesofagus een eventueel invasief carcinoom te detecteren:
  - Hierbij geniet hoge-resolutie-endoscopie, eventueel aangevuld met chromoscopie, de voorkeur.
  - Er worden bipten genomen uit alle zichtbare mucosale onregelmatigheden en random uit vier kwadranten voor elke centimeter Barrett-oesofagus, te beginnen 1 cm boven de bovenrand van de maagplooien en doorlopend tot aan de overgang tussen cilinder- en plaveiselepitheel.
- Na de work-up wordt de endoscopische surveillance als volgt verricht:
  - Frequentie surveillance: in het eerste jaar elke drie maanden, in het tweede jaar elke zes maanden en daarna ten minste jaarlijks.
  - Indien er tijdens surveillance sprake is van nieuwe afwijkingen zoals erosies of een onregelmatig oppervlak, dienen opnieuw bipten te worden genomen en/of dient dit te worden uitgebreid met een diagnostische endoscopische mucosale resectie.
- Endoscopische surveillance (ten minste gedurende het eerste jaar) wordt bij voorkeur verricht in een centrum met ervaring.

### 4.3.1 Endoscopische behandeling van patiënten met hooggradige dysplasie (HGD)/vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus

Er is slechts een gering aantal cohortonderzoeken beschikbaar. Deze hebben bovendien relatief kleine patiëntenaantallen en een korte follow-up.<sup>31,32</sup> Onderzoeken zijn afkomstig uit een gering aantal centra met specifieke expertise zowel in endoscopische beoordeling/therapie als in histologische beoordeling.

Endoscopische mucosale resectie (EMR) en ablatie met argon plasma-coagulatie (APC) en/of fotodynamische therapie (PDT) worden als behandelingsmodaliteiten beschreven. De meeste centra prefereren EMR vanwege de mogelijkheid tot histologisch onderzoek van de behandelde afwijking.<sup>31,32</sup> Beschikbare onderzoeken suggereren dat voor geselecteerde patiënten de endoscopische behandeling door middel van EMR (al dan niet aangevuld met



ablatietechnieken) een vergelijkbare effectiviteit heeft als de chirurgische behandeling, maar deze gaat gepaard met minder complicaties.<sup>31,32</sup> De relatie tussen het macroscopisch aspect van de afwijking en de kans op submucosale ingroei is voor HGD/vroegcarcinoom bij Barrett-patiënten niet goed gedocumenteerd. Afwijkingen tot een grootte van 2 cm kunnen door middel van EMR *en bloc* worden verwijderd. Grotere afwijkingen vereisen 'piece-meal'-resectie, waardoor histologische beoordeling van de laterale radicaliteit van de afwijking meestal niet mogelijk is.<sup>33</sup> Voor patiënten met HGD en/of een oppervlakkig vroegcarcinoom is primaire behandeling met PDT in kleine series zeer effectief gebleken (succespercentage > 90%). In de Verenigde Staten wordt hierbij gebruikgemaakt van Photoforin als 'fotosensitizer'.<sup>34,35</sup> In Europa bestaat voornamelijk ervaring met het meer oppervlakkig werkende 5-ALA.<sup>36,37</sup> In Nederland wordt 5-ALA-PDT in het kader van prospectief onderzoek toegepast in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en in het Erasmus MC in Rotterdam. In tegenstelling tot vroege afwijkingen in plaveiselepitheel is bij patiënten met HGD/vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus sprake van een onderliggende premaligne aandoening. Hierdoor kan er ten tijde van de behandeling sprake zijn van synchrone afwijkingen elders in de Barrett-oesofagus en kunnen na de behandeling tijdens follow-up elders in de Barrett-oesofagus bij circa 30% van de initieel succesvol behandelde patiënten metachrone afwijkingen ontstaan.<sup>32</sup> Adequate endoscopische beoordeling vóór de behandeling en intensieve endoscopische follow-up ná de behandeling is dan ook noodzakelijk. Eventuele metachrone afwijkingen kunnen opnieuw effectief endoscopisch worden behandeld.<sup>32</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Voor geselecteerde patiënten met hooggradige dysplasie en/of vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus lijkt de endoscopische behandeling gelijkwaardig aan chirurgie wat betreft effectiviteit, maar geeft minder complicaties (&lt; 5%).</p> <p>C <i>Buttar</i><sup>31</sup>; <i>May</i><sup>32</sup></p>
Niveau 2	<p>Bij ulcererende afwijkingen in de oesofagus is de kans op submucosale ingroei &gt; 95% en is EMR gecontra-indiceerd.</p> <p>B <i>Endo</i><sup>22</sup>; <i>Yoshinaka</i><sup>29</sup></p>
Niveau 2	<p>Afwijkingen van 2 cm in maximale diameter en/of de helft van de circumferentie kunnen <i>en bloc</i> worden verwijderd. Grotere afwijkingen vereisen 'piece-meal'-resectie, waardoor een hogere kans bestaat op acute complicaties (bloeding, perforatie), stenosering van de oesofagus en lokale recidieven.</p> <p>B <i>Ell</i><sup>33</sup>; <i>Katada</i><sup>25</sup>; <i>Kodama</i><sup>26</sup></p>

Niveau 3	<p>Voor patiënten met hooggradige dysplasie en/of een oppervlakkig vroegcarcinoom is primaire behandeling met fotodynamische therapie effectief gebleken.</p> <p>B <i>Hage</i><sup>38</sup>  C <i>Ackroyd</i><sup>36</sup>; <i>Gossner</i><sup>37</sup></p>
Niveau 3	<p>Na endoscopische behandeling wordt bij ongeveer 30% van de initieel succesvol behandelde patiënten een metachrone afwijking vastgesteld in de resterende Barrett-oesofagus.</p> <p>C <i>May</i><sup>32</sup></p>

## Aanbevelingen

- Voor geselecteerde patiënten met hooggradige dysplasie en/of vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus heeft endoscopische behandeling de voorkeur.
- Hierbij gelden de volgende voorwaarden:
  - Voorafgaande aan de behandeling zijn endoscopische beoordeling en stadiëring verricht conform de richtlijnen in paragraaf 4.1.2.
  - Het betreft een solitaire verheven en/of vlakke afwijking met een maximale grootte van 2 cm.
- De endoscopische behandeling omvat als primaire behandeling een endoscopische resectietechniek (bij voorkeur de endoscopische mucosale resectie-cap-techniek), waardoor histologisch onderzoek van de verwijderde afwijking mogelijk is.
- Het besluit om endoscopische behandeling als in opzet curatieve behandeling te beschouwen, kan pas worden genomen nadat het endoscopische mucosale resectiepreparaat is beoordeeld.
- Bij geselecteerde patiënten kan aanvullende ablatietherapie na voorafgaande endoscopische mucosale resectie worden overwogen.
- Bij afwijkingen groter dan 2 cm en/of de helft van de circumferentie is 'piece-meal'-resectie vereist.

### 4.3.2 Chirurgische behandeling van patiënten met hooggradige dysplasie (HGD)/vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus

Hiervoor komen alle patiënten in aanmerking die niet geschikt zijn voor endoscopische behandeling. Ook bij patiënten met evidente submucosale ingroei en/of positieve diepe resectieranden van het EMR-preparaat dient chirurgische resectie te worden geadviseerd. Voor de voor- en nadelen van de verschillende behandelingsopties van hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in de oesofagus wordt verwezen naar *tabel 4.1*.

**Tabel 4.1** Voor- en nadelen van behandelingsopties bij patiënten met hooggradige dysplasie (HGD)/vroegcarcinoom in de oesofagus

Strategie	Endoscopische follow-up	Endoscopische behandeling	Chirurgische resectie
<i>Voordelen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen noodzaak chirurgische ingreep;</li> <li>• Patiënt behoudt functionele oesofagus;</li> <li>• Aanzienlijk deel HGD patiënten: geen carcinoom tijdens follow-up;</li> <li>• Eventueel carcinoom bij strikte endoscopische controle meestal in een vroeg en curatief stadium ontdekt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen noodzaak chirurgische ingreep;</li> <li>• Patiënt behoudt functionele oesofagus;</li> <li>• Effectieve eradicatie HGD in studies &gt; 90%;</li> <li>• Optimale histologische diagnose na endoscopische mucosale resectie;</li> <li>• Poliklinische behandeling;</li> <li>• Complicaties beperkt;</li> <li>• Persisteren HGD na behandeling: chirurgische behandeling mogelijk zonder klinisch significant delay;</li> <li>• Eventueel carcinoom bij strikte endoscopische controle meestal in een vroeg en curatief stadium ontdekt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwijdering van dysplasie en eventuele occulte carcinomen;</li> <li>• Verwijdering van lokale lymfklieren;</li> <li>• Verwijdering epitheel met maligne potentie;</li> <li>• Geen noodzaak voor verdere surveillance.</li> </ul>
<i>Nadelen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequentie endoscopische controle;</li> <li>• Onzekerheid voor patiënt: 30-50% kans op oesofaguscarcinoom;</li> <li>• Kans op chirurgische behandeling in de toekomst, (oudere leeftijd, meer co-morbiditeit);</li> <li>• Aantal follow-up series beperkt;</li> <li>• Literatuur door selectie en verschillen in PA-criteria moeilijk te beoordelen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meestal onvolledige conversie Barrett-epitheel naar plaveisel-epitheel;</li> <li>• Mogelijkheid van Barrett-epitheel onder plaveiselepitheel in geval van Barrett-oesofagus;</li> <li>• Frequentie endoscopische controle en biopten, ook uit het plaveiselepitheel in geval van Barrett-oesofagus;</li> <li>• Kans op chirurgische behandeling in de toekomst, (oudere leeftijd, meer co-morbiditeit);</li> <li>• Weinig series in literatuur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-5% kans op mortaliteit;</li> <li>• 30-40% kans op significante morbiditeit;</li> <li>• Verlies van oesofagus: afname kwaliteit van leven;</li> <li>• HGD-patiënten: een hoog percentage is oud of heeft significante co-morbiditeit.</li> </ul>

## 4.4 Implicaties histologische beoordeling van het endoscopische mucosale resectiepreparaat (EMR)

### 4.4.1 Histologische beoordeling van het endoscopische mucosale resectiepreparaat

De neoplastische laesies van de oesofagus worden ingedeeld volgens de internationaal geaccepteerde Vienna-classificatie.<sup>1,2</sup> Het betreft vlakke en polypeuze afwijkingen van zowel plaveisel- als cilinderepitheel (Barrett-oesofagus) (zie *paragraaf 4.1.1*).

Voor dit hoofdstuk zijn alleen de categorieën 4 (hooggradige dysplasie) en 5.1 (intramucosaal carcinoom) van belang. Bij categorie 4 is er afwezigheid van evidente invasie, bij categorie 5.1 is er invasie in de lamina propria of muscularis mucosae.

## Conclusie

Niveau 4

De intra- en interobserveerdersvariatie van de histologische beoordeling van endoscopische mucosale resectiepreparaten is onbekend. Op grond van ervaringen met resectiemateriaal kan het onderscheid tussen mucosale en submucosale infiltratie waarschijnlijk redelijk betrouwbaar worden gemaakt.

D *Schlemper<sup>1</sup>; Schlemper<sup>2</sup>; Ormsby 2002<sup>56</sup>*

## Overige overwegingen

De beoordeling van het EMR-preparaat omvat daarnaast de radicaliteit van de resectie en de differentiatiegraad van de afwijking.

## Aanbeveling

De histopathologische beoordeling van de endoscopische mucosale resectiepreparaten dient door een patholoog met ervaring op dit gebied te geschieden. Referentiepanels voor een 'second opinion' zijn in Nederland aanwezig.

### 4.4.2 Kans op positieve lokale lymfklieren bij een vroegcarcinoom in de oesofagus uitgaande van plaveiselepitheel?

Zie samenvatting in *bijlage 5, 'evidence'-tabellen 4, 5, 6a en 6b*.

Ten opzichte van vergelijkbare onderzoeken bij vroegcarcinomen in Barrett-oesofagus zijn voor het vroegcarcinoom in plaveiselepitheel merendeels Japanse onderzoeken met grotere patiëntenaantallen beschikbaar. Daarnaast is het aantal verwijderde lokale lymfklieren in deze onderzoeken een betrouwbaardere maat voor de stadiëring, aangezien de meeste tumoren door middel van een transthoracale benadering zijn verwijderd. Dit staat in tegenstelling tot adenocarcinomen, die vaak via een transhiatale benadering worden verwijderd waarbij er dus geen informatie is over de aan- of afwezigheid van lymfklieren in het mediastinum.

## Conclusie

Niveau 3

Voor tumoren beperkt tot m1/m2 is de kans op lokale lymfklieren nihil. Voor tumoren die infiltreren in de muscularis mucosae (m3), bestaat er een kleine kans op lokale lymfkliermetastasen, namelijk 3,7%. Voor tumoren die net infiltreren in de submucosa (sm1), ligt het percentage aanmerkelijk hoger, namelijk 26%. De kans op positieve lokale lymfklieren is hoog voor tumoren die dieper (sm2/sm3) in de submucosa infiltreren, namelijk 47%.

C *Araki<sup>39</sup>; Bonavina<sup>40</sup>; Endo<sup>22</sup>; Fujita<sup>23</sup>; Matsubara<sup>41</sup>; Nabeya<sup>42</sup>; Nagawa<sup>43</sup>; Nakajima<sup>44</sup>; Nishimaki<sup>45</sup>; Tachibana<sup>46</sup>; Tajima<sup>47</sup>; Yoshinaka<sup>29</sup>*

## Aanbeveling

Bij submucosale ingroei van een vroegcarcinoom in plaveiselcel epitheel dient alsnog een chirurgische resectie te worden overwogen gezien de hoge kans (26-47%) op lokale lymfkliermetastasen.

*Hoe groot is de kans op lokale lymfkliermetastasen bij een vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus?*

Zie bijlage 5, 'evidence'-tabel 7.

Er is slechts een onderverdeling in T1m/T1sm mogelijk en geen opsplitsing van de mucosa in m1/m2/m3 zoals in vergelijkbare onderzoeken bij het plaveiselcelcarcinoom wordt gerapporteerd. De reden hiervoor is dat de architectuur van cilinderepitheel zich veel minder voor een dergelijke indeling leent dan de gelaagde opbouw van het plaveiselcel epitheel. Er is slechts een beperkt aantal series beschikbaar met relatief kleine patiëntenaantallen. In een aantal onderzoeken zijn ook patiënten met hooggradige dysplasie geïnccludeerd en dit verlaagt de kans op lymfkliermetastasen in de groep. Het gebruik van voornamelijk transhiatale en soms ook minimaal invasieve chirurgische technieken maakt de gouden standaard in deze onderzoeken (het aantal lymfklieren dat met de operatie wordt verwijderd) minder betrouwbaar dan de voornamelijk transthoracale benadering (soms met drievelds-lymfklierdissectie) van Japanse onderzoeken met betrekking tot het plaveiselcelcarcinoom.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Bij een mucosaal carcinoom in een Barrett-oesofagus is er bij 2% van de patiënten sprake van lokale lymfkliermetastasen. Dit is lager dan de gerapporteerde perioperatieve mortaliteit, namelijk 3,6% bij een oesofagusresectie</p> <p>C <i>Fernando</i><sup>48</sup>; <i>Nigro</i><sup>49</sup>; <i>Nigro</i><sup>50</sup>; <i>Peters</i><sup>51</sup>; <i>Rice</i><sup>52</sup>; <i>Ruol</i><sup>53</sup>; <i>Stein</i><sup>54</sup></p>
Niveau 3	<p>Na chirurgische resectie van een mucosaal carcinoom in een Barrett-oesofagus is de gerapporteerde vijfjaarsoverleving 80-100% en de ziektevrije overleving &gt; 95%. Tumorrecidieven treden voornamelijk op bij patiënten met positieve lymfklieren in het resectiepreparaat.</p> <p>C <i>Fernando</i><sup>48</sup>; <i>Peters</i><sup>51</sup>; <i>Rice</i><sup>52</sup>; <i>Ruol</i><sup>53</sup>; <i>Stein</i><sup>54</sup>; <i>Van Sandick</i><sup>55</sup></p>
Niveau 3	<p>Bij patiënten met een vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus én lokale lymfkliermetastasen is de vijfjaarsoverleving na chirurgische resectie 25-60%.</p> <p>C <i>Rice</i><sup>52</sup>; <i>Ruol</i><sup>53</sup>; <i>Stein</i><sup>54</sup>; <i>Van Sandick</i><sup>55</sup></p>

## Aanbeveling

Bij submucosale ingroei van een vroegcarcinoom in een Barrett-oesofagus dient alsnog een chirurgische resectie te worden overwogen gezien de hoge kans (tot 50%) op lokale lymfkliermetastasen.

### 4.4.3 Implicaties histologie van het endoscopische mucosale resectiepreparaat (EMR) voor het verdere beleid

#### *Het diepe resectievlak en submucosale ingroei*

Indien bij de histologische beoordeling van het EMR-preparaat sprake is van tumorinfiltratie tot in het diepe resectievlak, bestaat in principe geen plaats voor verdere endoscopische behandeling of follow-up en geniet chirurgische resectie de voorkeur.

Als het diepe resectievlak wel vrij is van tumor, is de aan-/afwezigheid van submucosale infiltratie de bepalende factor voor verdere behandeling. Bij evidente submucosale groei wordt – ongeacht de radicaliteit van de resectie – bij voorkeur alsnog een chirurgische resectie gedaan, gezien de kans op lokale lymfkliermetastasen.

Slechts bij afwezigheid van infiltratie in de bodem van het resectiepreparaat én afwezigheid van submucosale infiltratie kan verdere endoscopische behandeling worden overwogen.

#### *Het laterale resectievlak*

Indien bij de histologische beoordeling van het EMR-preparaat de laterale resectieranden vrij zijn van hooggradige dysplasie of carcinoom, is er sprake van een R0-resectie en kan worden volstaan met verdere endoscopische follow-up. Voorwaarde is wel dat aan bovengenoemde voorwaarden met betrekking tot het diepe resectievlak is voldaan en er geen andere foci van hooggradige dysplasie of carcinoom in de oesofagus zijn aangetroffen.

Indien de laterale resectieranden wel hooggradige dysplasie of carcinoom laten zien, is sprake van een R1-resectie en is in principe een aanvullende behandeling geïndiceerd; hetzij met een endoscopische ablatietherapie (fotodynamische therapie), hetzij met aanvullende endoscopische resecties. Deze behandeling wordt verricht in centra met expertise op dit gebied en met een prospectieve dataregistratie.

#### *Differentiatiegraad van de tumor en vasculaire infiltratie*

Infiltratie in lymfvaten en differentiatiegraad van de tumor zijn voorspellende factoren voor de aanwezigheid van lokale lymfklieren in het chirurgische resectiepreparaat van plaveiselcelcarcinomen. In mucosale tumoren zullen deze zeer zelden worden aangetroffen. Slechts bij patiënten met infiltratie in de muscularis mucosae of de oppervlakkige submucosa kunnen deze factoren een rol spelen: subgroepanalyses tonen aan dat bij geringe ingroei van een goed of matig gedifferentieerde tumor in de submucosa, en tevens afwezigheid van infiltratie in lymfvaten, de kans op positieve lokale lymfklieren gering is.<sup>44,46,47</sup> Deze data berusten echter op kleine aantallen en bieden slechts aanknopingspunten voor relatieve indicatiestelling buiten het kader van deze richtlijn.

#### 4.5 Follow-up na endoscopische behandeling

Na endoscopische behandeling van zowel afwijkingen in plaveiselepitheel als in Barrett-oesofagus bestaat er een kans op metachrone afwijkingen tijdens follow-up. Voor Barrett-patiënten geldt dat bij circa 30% van de initieel succesvol behandelde patiënten een metachrone afwijking wordt gedetecteerd. Deze metachrone afwijkingen kunnen opnieuw effectief endoscopisch worden behandeld.<sup>32</sup> Intensieve endoscopische follow-up ná behandeling is dan ook noodzakelijk.

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken waarbij het interval van de endoscopische controle is bestudeerd. Zowel voor afwijkingen in plaveiselepitheel als vroege Barrett-afwijkingen geldt dat in de meeste onderzoeken controles na 3, 6, (9), 12, (18) en 24 maanden plaatsvonden.<sup>21,23,27,28,32</sup> Ten aanzien van de gebruikte endoscopische techniek gelden dezelfde richtlijnen als in *paragraaf 4.1.2*.

Het is niet bekend of er plaats is voor follow-up met behulp van endoscopische ultrasonografie om eventuele lymfkliermetastasen in een vroeg en mogelijk nog behandelbaar stadium te detecteren.

#### Conclusies

Niveau 3	Tijdens endoscopische follow-up wordt bij een deel, circa 30%, van de initieel succesvol behandelde Barrett-patiënten een metachrone afwijking gedetecteerd. Deze metachrone afwijkingen kunnen opnieuw effectief endoscopisch worden behandeld.  C May <sup>32</sup>
Niveau 3	Er zijn geen vergelijkende onderzoeken waarbij het interval van de endoscopische controle is bestudeerd. In de meeste onderzoeken vinden controles plaats na 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden.  C May <sup>32</sup>

#### Aanbeveling

Na endoscopische behandeling van hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom in de oesofagus gelden de aanbevelingen voor de endoscopische follow-up conform de aanbevelingen voor endoscopische surveillance van Barrett-oesofagus (zie *paragraaf 4.3*).

#### 4.6 Centralisatie en prospectieve dataverwerking

##### Centralisatie

De werkgroep heeft in dit hoofdstuk op verschillende plaatsen gepleit voor het centraliseren van de endoscopische behandeling van patiënten met hooggradige dysplasie/vroegcarcinoom van de oesofagus. Hiervoor bestaan verschillende redenen:

- Effectieve behandeling vereist een adequate endoscopische work-up vóór de behandeling en intensieve endoscopische controles na de behandeling. Behoudens ‘state of the art’ endoscopische apparatuur is ook expertise noodzakelijk voor toepassing van kleurtechnieken en herkenning van de vaak subtiele endoscopische tekenen van vroege neoplastische afwijkingen.
- De behandeling omvat verschillende endoscopische technieken (endoscopische mucosale resectie, fotodynamische therapie, argon plasma-coagulatie) waarvoor, behalve specifieke apparatuur, ook endoscopische expertise is vereist.
- Beoordeling van bipten en endoscopische mucosale resectiepreparaten dient te geschieden door een panel van pathologen met ervaring op dit gebied.
- Onderzoeken suggereren dat multidisciplinaire adviesorganen waarin MDL-artsen, pathologen en chirurgen met specifieke interesse op dit gebied participeren, de kwaliteit van zorg kunnen verbeteren.<sup>9</sup>

### Prospectieve dataverwerving

Veel van de aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op kleine onderzoeken afkomstig uit een beperkt aantal centra. Het aantal onderzoeken met een significante follow-up is beperkt. Er is behoefte aan een prospectieve dataregistratie.

### Literatuur

1. Schlemper RJ, Dawsey SM, Itabashi M, Iwashita A, Kato Y, Koike M, et al. Differences in diagnostic criteria for esophageal squamous cell carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Cancer* 2000;88:996-1006.
2. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
3. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-9.
4. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, Richards R, Cherian R, Dixon A. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1888-93.
5. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck* 1991;13:488-97.
6. Crissman JD, Zarbo RJ. Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1989;13(suppl 1):5-16.
7. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Lamps LW, Lauwers GY, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001;32:379-88.
8. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-7.
9. Hulscher JB, Haringsma J, Benraadt J, Offerhaus GJ, Kate FJ ten, Baak JP, et al. Comprehensive Cancer Centre Amsterdam Barrett Advisory Committee: first results. *Neth J Med* 2001;58:3-8.
10. Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, Zhou B, Kidwell JA, Lu N, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 1998;83:220-31.



11. Canto MI, Setrakian S, Willis JE, Chak A, Petras RE, Sivak MV. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. *Endoscopy* 2001;33:391-400.
12. Dave U, Shousha S, Westaby D. Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2001;53:333-5.
13. Endo T, Awakawa T, Takahashi H, Arimura Y, Itoh F, Yamashita K, et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:641-7.
14. Guelrud M, Herrera I, Essendorf H, Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;53:559-65.
15. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003;52:24-7.
16. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3089-96.
17. Bergman JJ, Fockens P. Endoscopic ultrasonography in patients with gastro-esophageal cancer. *Eur J Ultrasound* 1999;10:127-38.
18. Scotinotis IA, Kochman ML, Lewis JD, Furth EE, Rosato EF, Ginsberg GG. Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;54:689-96.
19. Hasegawa N, Niwa Y, Arisawa T, Hase S, Goto H, Hayakawa T. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1996;44:388-93.
20. Natsugoe S, Yoshinaka H, Morinaga T, Shimada M, Baba M, Fukumoto T, et al. Ultrasonographic detection of lymph-node metastases in superficial carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1996;28:674-9.
21. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. *Gastrointest Endosc* 2002;56:387-90.
22. Endo M, Kawano T. Detection and classification of early squamous cell esophageal cancer. *Dis Esophagus* 1997;10:155-8.
23. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K, Toh U, Tanaka Y, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-31.
24. Inoue H, Tani M, Nagai K, Kawano T, Takeshita K, Endo M, et al. Treatment of esophageal and gastric tumors. *Endoscopy* 1999;31:47-55.
25. Katada C, Muto M, Manabe T, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2003;57:165-9.
26. Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 1998;123:432-9.
27. Narahara H, Iishi H, Tatsuta M, Uedo N, Sakai N, Yano H, et al. Effectiveness of endoscopic mucosal resection with submucosal saline injection technique for superficial squamous carcinomas of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;52:730-4.
28. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;52:328-32.
29. Yoshinaka H, Shimazu H, Fukumoto T, Baba M. Superficial esophageal carcinoma: a clinicopathological review of 59 cases. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1413-8.
30. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-19.

31. Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS, Krishnadath KK, Anderson MA. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;54:682-8.
32. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1085-91.
33. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-7.
34. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999;49:1-7.
35. Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2003;58:183-8.
36. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Aminolevulinic acid-induced photodynamic therapy: safe and effective ablation of dysplasia in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13:18-22.
37. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EC, et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology* 1998;114:448-55.
38. Hage M, Siersema PD, Dekken H van, Steyerberg EW, Haringsma J, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial. *Gut* 2004;53:785-90.
39. Araki K, Ohno S, Egashira A, Saeki H, Kawaguchi H, Sugimachi K. Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 2002;94:570-5.
40. Bonavina L, Ruol A, Ancona E, Peracchia A. Prognosis of early squamous cell carcinoma of the esophagus after surgical therapy. *Dis Esophagus* 1997;10:162-4.
41. Matsubara T, Ueda M, Abe T, Akimori T, Kokudo N, Takahashi T. Unique distribution patterns of metastatic lymph nodes in patients with superficial carcinoma of the thoracic oesophagus. *Br J Surg* 1999;86:669-73.
42. Nabeya K, Hanaoka T, Li S, Nyumura T. What is the ideal treatment for early esophageal cancer? *Endoscopy* 1993;25:670-1.
43. Nagawa H, Kaizaki S, Seto Y, Tominaga O, Muto T. The relationship of macroscopic shape of superficial esophageal carcinoma to depth of invasion and regional lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:1061-4.
44. Nakajima Y, Nagai K, Miyake S, Ohashi K, Kawano T, Iwai T. Evaluation of an indicator for lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma invading the submucosal layer. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:305-12.
45. Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Watanabe H, Muto T. Tumor spread in superficial esophageal cancer: histopathologic basis for rational surgical treatment. *World J Surg* 1993;17:766-71.
46. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, Hashimoto N, Dhar DK, Abe S, et al. Clinicopathological features of superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Surg* 1997;174:49-53.
47. Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, et al. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors. *Cancer* 2000;88:1285-93.
48. Fernando HC, Luketich JD, Buenaventura PO, Perry Y, Christie NA. Outcomes of minimally invasive esophagectomy (MIE) for high-grade dysplasia of the esophagus. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:1-6.
49. Nigro JJ, Hagen JA, Meester TR de, Meester SR de, Peters JH, Oberg S, et al. Prevalence and location of nodal metastases in distal esophageal adenocarcinoma confined to the wall: implications for therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:16-23.
50. Nigro JJ, Hagen JA, Meester TR de, Meester SR de, Theisen J, Peters JH, et al. Occult esophageal adenocarcinoma: extent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg* 1999;230:433-8.

51. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:813-21.
52. Rice TW, Blackstone EH, Goldblum JR, Camp MM de, Murthy SC, Falk GW, et al. Superficial adenocarcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(6):1077-90.
53. Ruol A, Merigliano S, Baldan N, Santi S, Petrin GF, Bonavina L, et al. Prevalence, management and outcome of early adenocarcinoma (pT1) of the esophago-gastric junction. Comparison between early cancer in Barrett's esophagus (type I) and early cancer of the cardia (type II). *Dis Esophagus* 1997;10:190-5.
54. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2000;232:733-42.
55. Sandick JW van, Lanschot JJ van, Kate FJ ten, Offerhaus GJ, Fockens P, Tytgat GN, et al. Pathology of early invasive adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction: implications for therapeutic decision making. *Cancer* 2000;88:2429-37.
56. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, Rice TW, Rybicki LA, Richter JE, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51 (5):671-6. TOEGEVOEGD! KR



## Hoofdstuk 5

# Chirurgische behandeling grote tumoren (T1-3-No-1Mo-1a)

### Inleiding

Chirurgische resectie is de behandeling van keuze bij carcinomen van de oesofagus indien metastasen op afstand zijn uitgesloten. Voor tumoren van de proximale intrathoracale oesofagus wordt resectie aanbevolen voor de stadiëring T1-3-No-1Mo. Voor tumoren van de distale oesofagus en de gastro-oesofageale overgang kunnen de lymfklieren langs de kleine curvatuur van de maag, de arteria gastrica sinistra en de arteria coeliaca *en bloc* worden geresecteerd (T1-3-No-1Mo-1a). Voor (plaveiselcel)carcinomen en met name carcinomen die zijn gelegen in de bovenste helft van de oesofagus, is een thoracotomie noodzakelijk om overzicht te krijgen over het operatiegebied. Voor (adeno)carcinomen van de distale oesofagus en de gastro-oesofageale overgang is de transhiatale oesofagusresectie zonder thoracotomie een goed alternatief.

De gewenste lymfklierdissectie bepaalt mede de operatieve benadering. Via een thoracotomie kan een intrathoracale lymfklierdissectie worden verricht van de peri-oesofageale lymfklieren, de peritracheale lymfklieren, de lymfklieren in het aortapulmonale venster en de infracarinale lymfklieren. Daarbij wordt soms gekozen voor verwijdering van de vena azygos en de ductus thoracicus. Intra-abdominaal kan altijd een min of meer uitgebreide lymfklierdissectie worden verricht. De bijdrage van een uitgebreide lymfklierdissectie zal nader worden besproken.

De grootte van de operatie, die afhankelijk is van de gekozen benadering (transthoracaal versus transhiataal), het al dan niet verrichten van een lymfklierdissectie (enkelvelds, tweevelds, drievelds) en de keuze van het interponaat (maag versus colon) heeft consequenties voor de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Het besluit tot operatie en de keuze van operatie moet worden afgewogen tegen andere behandelingsmodaliteiten.

### 5.1 Resultaten van chirurgische therapie

Uit een meta-analyse van gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde onderzoeken ter vergelijking van een transthoracale en transhiatale resectie van het oesofaguscarcinoom blijken de volgende resultaten:<sup>1</sup>

- De ziekenhuismortaliteit bedraagt 4-9%.
- De driejaarsoverleving na resectie bedraagt 25-30%.
- De vijfjaarsoverleving na resectie bedraagt 20-25%.

## Conclusie

Niveau 3

Bij gebrek aan literatuur is er geen uitspraak te doen over de vraag of voor het resectabele oesofaguscarcinoom chirurgische therapie beter of slechter is dan andere behandelingsmodaliteiten.

*B Hulscher<sup>1</sup>*

## Overige overwegingen

Chirurgie is internationaal de standaardbehandeling voor het in opzet curatief resectabele oesofaguscarcinoom gezien het ontbreken van overtuigende vergelijkende data van andere behandelingsmodaliteiten.<sup>2,3</sup>

## Aanbeveling

Totdat vergelijkende data tussen chirurgie en andere behandelingsmodaliteiten of data van grote series van een andere modaliteit dan chirurgie beschikbaar zijn, kan chirurgische resectie als de standaardbehandeling voor het in opzet curatief resectabele oesofaguscarcinoom worden beschouwd.

### 5.2 Transhiatale of transthoracale benadering

De conclusies aangaande morbiditeit, mortaliteit en langetermijnoverleving zijn gebaseerd op één meta-analyse van 50 artikelen. Vierentwintig onderzoeken vergeleken de transthoracale met de transhiatale resecties. Zes onderzoeken waren prospectief van opzet waarvan in drie onderzoeken randomisatie was toegepast. De overige 18 onderzoeken waren retrospectief. Vijftien onderzoeken betroffen uitsluitend de transthoracale benadering en 11 uitsluitend de transhiatale benadering. Bij de transthoracale resecties werden ten opzichte van de transhiatale resecties meer pulmonale complicaties, meer chyluslekkages en meer wondinfecties gezien. Lekkage van de cervicale anastomose en stembandparese werden frequenter gezien na de transhiatale benadering. Patiënten na een transthoracale resectie behoefden een significant langere intensive-careverpleging en een langere opnameduur. De ziekenhuismortaliteit was significant verschillend en bedroeg 9,2% voor de transthoracale benadering en 7,5% voor de transhiatale benadering in de meta-analyse van alle 50 artikelen. Indien bij analyse uitsluitend de vier gerandomiseerde onderzoeken werden betrokken, bleek het verschil niet meer significant. De 'overall' drie- en vijfjaarsoverleving in alle onderzoeken bedroeg respectievelijk 25,6% en 20,6%. De data gecombineerd voor alle tumorstadia leverde geen verschil op tussen beide groepen in de driejaarsoverleving (25,0% vs. 26,7%). Indien uitsluitend de zes prospectieve onderzoeken, waaronder de vier gerandomiseerde, bij de analyse werden betrokken, ontstond een statistisch significant verschil in vijfjaarsoverleving ten gunste van de transthoracale benadering, maar dit verschil verdween indien alle onderzoeken werden ingesloten (23,0% vs. 21,7%).

## Conclusies

Niveau 3	<p>Een radicale transthoracale procedure duurt langer, gaat gepaard met meer bloedverlies en met een langere beademingsduur in vergelijking met een transhiatale procedure.</p> <p>De ziekenhuissterfte lijkt echter niet verschillend.</p> <p><i>A2 Hulscher<sup>4</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat een radicale transthoracale procedure in ervaren handen mogelijk leidt tot een betere langetermijnoverleving bij patiënten met een type I-oesofaguscarcinoom.</p> <p>Bij patiënten met een tumor type II-III is dit waarschijnlijk niet het geval en verdient de transhiatale resectie de voorkeur in verband met de geringere perioperatieve morbiditeit.</p> <p><i>C Van Lanschot<sup>6</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Irradicale resectie leidt mogelijk tot hogere percentages lokaal recidief en een lagere tweejaarsoverleving.</p> <p><i>C Sagar<sup>7</sup></i></p>

## Overige overwegingen

In de meeste Nederlandse ziekenhuizen bestaat een ruime ervaring met de transhiatale benadering.

Tumoren gelegen ter hoogte van of boven de carina, zijn transhiataal niet bereikbaar.

## Aanbevelingen

Bij grote tumoren zonder metastasen moet worden gestreefd naar een radicale resectie van het oesofaguscarcinoom. Een palliatieve resectie is in het algemeen gecontra-indiceerd.

- Tumoren van de proximale oesofagus (gelegen boven de carina) kunnen uitsluitend via een thoracotomie worden geresecteerd.
- Voor type-I-tumoren, die gelegen zijn distaal van de carina, heeft een radicale transthoracale benadering de voorkeur, mits hiermee voldoende ervaring bestaat en de algemene conditie van de patiënt dit toelaat.
- Gastro-oesofageale type-II-tumoren worden bij voorkeur transhiataal verwijderd.
- Voor een proximale maagcarcinoom type III dat minder dan 1 cm de distale oesofagus ingroeit, kan een totale maagresectie worden verricht.

### 5.3 Route van reconstructie na oesofagusresectie

In een meta-analyse is onderzocht of na subtotale oesofagusresectie gevolgd door reconstructie met een buismaag en cervicale anastomose de anterieure of posterieure mediastinale route als plaats voor het interponaat de voorkeur verdient.<sup>8</sup> Zes gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 342 patiënten werden opgenomen in deze meta-analyse. In drie gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 182 patiënten waren gegevens beschikbaar over operatieve mortaliteit, naadlekkage, cardiale morbiditeit of pulmonale morbiditeit. Adequate data-analyse is gedaan met berekening van 'odds ratio's'. Op geen van de vier onderdelen gaf één van beide routes van reconstructie een significant voordeel. Enkele onderzoeken bevatten gegevens over operatieduur, perioperatief bloedverlies, intensive care- en beademingsduur, opname-duur of naadstenose. Ook in deze parameters kon in de onderzoeken waaruit gegevens hierover waren te extraheren, geen verschil worden aangetoond.

In een retrospectief onderzoek bleek bij macroscopisch niet-radicalere resectie positionering van de buismaag in het voorste mediastinum een betere bescherming tegen toekomstige passageproblemen op grond van tumorrecidief te geven dan positionering in het achterste mediastinum.<sup>9</sup>

#### Conclusies

Niveau 3	Er is geen verschil aantoonbaar in morbiditeit, mortaliteit, vroege en late complicaties tussen de anterieure of posterieure mediastinale route als plaats voor het interponaat na subtotale oesofagusresectie gevolgd door reconstructie met een buismaag en cervicale anastomose. <i>A2 Urschel<sup>8</sup></i>
Niveau 3	Bij macroscopisch niet-radicalere resectie lijkt positionering van de buismaag in het voorste mediastinum een betere bescherming tegen toekomstige passageproblemen op grond van tumorrecidief te geven dan positionering in het achterste mediastinum. <i>C Van Lanschot<sup>9</sup></i>

#### Overige overwegingen

Wanneer een subtotale resectie en cervicale anastomose worden uitgevoerd, is in Nederland de ervaring met het positioneren van de buismaag in het achterste mediastinum het grootst. Daarnaast betekent positionering van de buismaag in het voorste mediastinum het creëren van een extra wondbed.

Wanneer geen subtotale oesofagusresectie met cervicale anastomose, maar een partiële resectie met intrathoracale naad wordt uitgevoerd, kan het interponaat niet anders dan in het achterste mediastinum worden geplaatst.

In het (zeldzame) geval van een macroscopisch niet-radicalere resectie geeft positionering van de buismaag in het voorste mediastinum een betere bescherming tegen toekomstige passageproblemen op grond van tumorrecidief.



## Aanbeveling

Na subtotale en macroscopisch radicale oesofagusresectie gevolgd door reconstructie met een buismaag en cervicale anastomose heeft positionering van de buismaag in het achterste mediastinum de voorkeur. In geval van macroscopische irradicaliteit heeft reconstructie via het voorste mediastinum de voorkeur.

### 5.4 Lymfklierdissectie

Het doel van een lymfklierdissectie bij resectie van het oesofaguscarcinoom is enerzijds om optimale stadiëring te bereiken en anderzijds om de langetermijnresultaten te verbeteren door het verkleinen van de kans op een locoregionaal recidief en het vergroten van de kans op een radicale resectie. Het belang van stadiëring wordt geïllustreerd door een onderzoek waarin voor het plaveiselcelcarcinoom de ratio van het aantal aangedane versus het aantal verwijderde lymfklieren van prognostische waarde bleek.<sup>10</sup>

Tegenover deze potentiële voordelen staan een mogelijk grotere morbiditeit en mortaliteit. In Japan is men al langer overtuigd van de voordelen van een uitgebreide lymfklierdissectie op grond van gunstige overlevingspercentages, zelfs bij het bestaan van aangedane lymfklieren.<sup>11</sup> Een argument dat wordt gebruikt om de gunstigere resultaten in Japan te verklaren, is de betere stadiëring, die een ogenschijnlijk betere prognose voor bepaalde patiëntengroepen oplevert.

Twee recente Japanse series beschrijven de resultaten van uitgebreide lymfklierdissecties. Een klein, prospectief gerandomiseerd onderzoek meldt de resultaten van tweevelds- (van de abdominale en thoracale klierstations) versus drievelds (ook de cervicale stations)-lymfklierdissectie.<sup>12</sup> De vijfjaarsoverleving bedroeg respectievelijk 48 en 66%. De vijfjaarsoverleving in westerse series bedraagt gemiddeld rond 20% voor alle geresecteerde patiënten.<sup>1</sup> In een retrospectieve serie van 276 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de thoracale oesofagus waarbij een drievelds-lymfklierdissectie werd uitgevoerd, bleek 49% van de patiënten aangedane halsklieren bij de nervus recurrens, dus afstandsmetastasen, te hebben, met een vijfjaarsoverleving van 34%.<sup>13</sup> In westerse series wordt doorgaans geen langetermijnoverleving bereikt bij patiënten met afstandsmetastasen, behalve in twee recente rapportages.

Altorki beschrijft de resultaten van een prospectief observationeel onderzoek van 80 patiënten met een adeno- of een plaveiselcelcarcinoom van het tubulaire deel van de oesofagus, bij wie bij preoperatief stadiërend onderzoek geen aanwijzingen bestonden voor afstandsmetastasen.<sup>14</sup> Zij ondergingen allen een drievelds-lymfklierdissectie. Zesendertig procent bleek bij histologisch onderzoek toch aangedane cervicale klieren te hebben. Deze patiënten hadden een vijfjaarsoverleving van 25%. De totale vijfjaarsoverleving in deze serie was 51%, waar dit gebruikelijk 20-25% is. Het overlevingsverschil voor de totale groep kan echter moeilijk alleen door verandering in stadiëring worden verklaard.

In een Nederlands prospectief gerandomiseerd onderzoek werd de transthoracale oesofagusresectie zonder tweevelds-lymfklierdissectie vergeleken met een gecombineerde transthoracale en abdominale benadering met een tweevelds-lymfklierdissectie in de thorax en de buik, bij patiënten met een adenocarcinoom in de oesofagus.<sup>4</sup> Er werd na vijf jaar een overlevingsvoordeel gevonden ten gunste van de transthoracale groep (29% versus 39%) dat net niet significant

bleek (BI: -3% tot +23%). Uitgesplitst naar adenocarcinoom van de distale oesofagus enerzijds en adenocarcinoom van de cardia of de cardio-oesofageale overgang anderzijds bleek het voordeel vooral in de eerste groep te bestaan, namelijk 17% (BI: -3% tot +37%) tegenover 1% in de laatste groep. Er bestond in de transthoracale groep wel een hogere perioperatieve morbiditeit, maar geen hogere ziekenhuissterfte.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Er bestaat een hogere perioperatieve morbiditeit maar geen hogere ziekenhuismortaliteit bij een transthoracale resectie met tweevelds (abdominale en thoracale)-lymfklierdissectie van een oesofagus- of cardiacarcinoom in vergelijking met een transhiatale resectie zonder tweevelds-lymfklierdissectie.</p> <p>A2 <i>Hulscher</i><sup>4</sup></p>
Niveau 2	<p>Een twee- of drievelds-lymfklierdissectie bij resectie van een oesofagus-carcinoom geeft een betere vijfjaarsoverleving dan wanneer deze niet of minder uitgebreid wordt uitgevoerd.</p> <p>A2 <i>Hulscher</i><sup>4</sup>          B <i>Nishihara</i><sup>12</sup>          C <i>Matsubara</i><sup>13</sup>; <i>Altorki</i><sup>14</sup></p>
Niveau 3	<p>Bij ongeveer een derde van de patiënten die een resectie van een oesofagus-carcinoom ondergaan en bij wie preoperatief stadiërend onderzoek geen aanwijzingen oplevert voor halskliermetastasen, blijken deze aanwezig, indien een cervicale lymfklierdissectie wordt verricht.</p> <p>C <i>Matsubara</i><sup>13</sup>; <i>Altorki</i><sup>14</sup></p>

## Overige overwegingen

In Nederland is de laatste 15 jaar de transhiatale benadering voor resectie van het distale oesofagus- en cardiacarcinoom de meest toegepaste techniek geworden, waardoor hiermee de meeste ervaring bestaat.

Bij de transthoracale benadering moet rekening worden gehouden met een hogere morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van de ingreep.

Resectie van het oesofagus- en cardiacarcinoom is een ingreep waarbij een relatie bestaat tussen het aantal uitgevoerde operaties per jaar en het resultaat van de operatie.

Supracarinale tumoren kunnen met de transhiatale techniek niet onder zicht worden vrijgeprepareerd, met daardoor een verhoogde kans op een irradicale resectie.

## Aanbevelingen

Voor tumoren van de cardia of van de cardio-oesofageale overgang is transhiatale resectie met medenemen van de peri-oesofageale en -cardiale klieren voldoende. Bij carcinomen van de distale oesofagus bestaat een lichte voorkeur voor een gecombineerde abdominale en transthoracale resectie met tweevelds-lymfklierdissectie van de abdominale en thoracale lymfklierstations.

Oesofagustumoren boven carinaniveau worden door middel van een gecombineerde abdominale en transthoracale benadering geresecteerd.

### 5.5 Type interponaat

Het type interponaat heeft vooral invloed op de volgende resultaten:

- kortetermijnresultaten, zoals operatieve mortaliteit en interponaatnecrose;
- middellangetermijnresultaten, met name de functie van het interponaat;
- langetermijnresultaten, zoals overtollige lengte van het (colon)interponaat en refluxcomplicaties.

Bij de keuze van een interponaat na subtotaal oesofagusresectie zijn twee situaties denkbaar:

- De maag en het colon zijn beide als substituut voorhanden. De vraag welk type interponaat moet worden gebruikt, betreft de keuze tussen een totale maaginterpositie, een buismaag of een deel van het colon.
- De maag kan, in verband met een eerdere maagresectie, niet meer als interponaat worden gebruikt. De vraag welk type interponaat moet worden gebruikt, zal nu gaan over de keuze tussen welk deel van het colon als interponaat moet of kan worden gebruikt.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken verricht naar het verschil tussen de maag en het colon of tussen verschillende delen van het colon als interponaat. Daarnaast zijn de meeste series van oudere datum.

De publicatie van Urschel is een review waarbij wordt ingegaan op colon of maag als interponaat.<sup>15</sup> De serie van Collard betreft een patiëntenserie waarin een totale maaginterpositie met de buismaag als interponaat wordt vergeleken.<sup>16</sup>

## Conclusies

Niveau 3

Na een oesofagusresectie is een coloninterpositie technisch moeilijker dan het gebruik van de maag als interponaat.

Er zijn geen duidelijke verschillen aangetoond in functie van het interponaat en langetermijncomplicaties tussen colon en maag of tussen het linker- en rechtercolon als interponaat na een oesofagusresectie.

C Urschel<sup>15</sup>

Niveau 3

Een buismaaginterponaat na een oesofagusresectie geeft mogelijk vaker een halsfistel en een cervicale naadstenose dan een totale-maaginterponaat.

C Collard<sup>16</sup>

### Overige overwegingen

Behalve maag en colon kan ook het jejunum worden gebruikt als interponaat. De maag en het colon zijn gemakkelijk naar de hals te brengen. Het jejunum wordt slechts in uitzonderlijke situaties gebruikt, onder meer als de maag en het colon niet voorhanden zijn.

Bij een distaal oesofagus- of een cardiacarcinoom kan geen totale maag als interponaat worden gebruikt, omdat de cardia om oncologische redenen eveneens dient te worden geresecteerd.

### Aanbevelingen

Na subtotale oesofagus- (en cardia)resectie heeft de maag als interponaat de voorkeur. Het colon is tweede keuze. Slechts in uitzonderingsgevallen kan eventueel van het jejunum gebruik worden gemaakt.

Het is op grond van literatuurgegevens niet mogelijk een keuze te maken tussen een totale maag of een buismaag als interponaat. Om oncologische redenen kan bij een cardia- of distale oesofagustumor slechts een buismaag worden gebruikt.

## 5.6 Lokalisatie anastomose

Er zijn twee prospectief gerandomiseerde onderzoeken die bij dezelfde benadering en wijze van dissectie (door middel van een laparotomie en een thoracotomie) het verschil bestudeerden tussen een intrathoracal of cervicaal gelegde anastomose (via een separate halsbenadering).<sup>17,18</sup> In het eerste onderzoek werd in de groep met een cervicale anastomose significant vaker een naadlekkage gevonden.<sup>17</sup> Tevens werd in deze groep vaker een naadstenose vastgesteld, al dan niet na naadlekkage, en werden vaker pulmonale complicaties gevonden, hoewel deze verschillen niet statistisch significant waren. Er werd geen verschil in mortaliteit gevonden. In het tweede, maar wel kleinere, onderzoek bleek eveneens geen verschil in perioperatieve mortaliteit te bestaan. In de groep met de cervicale anastomose bleek de kans op pulmonale complicaties en recurrensletsel groter dan in de groep met de intrathoracale anastomose.<sup>18</sup>

In een meta-analyse van de transthoracale versus de transhiatale benadering wordt gemeld dat bij de transhiatale benadering altijd een cervicale anastomose en bij de transthoracale vrijwel altijd een intrathoracale anastomose werd gemaakt.<sup>1</sup> In deze meta-analyse wordt geen verschil in mortaliteit of de kans op recurrensletsel waargenomen. Er is een hogere kans op naadlekkage in de transhiataal geopereerde patiënten, maar dit verschil is niet significant. Er wordt geen melding gemaakt van de kans op naadstenose. In twee prospectief

gerandomiseerde onderzoeken met als doel de resultaten van dezelfde twee benaderingen te vergelijken, werden bij de transhiatale en transthoracale toegang altijd respectievelijk een cervicale en een intrathoracale anastomose aangelegd.<sup>19,20</sup> Tussen deze groepen bleek geen verschil te bestaan in morbiditeit, waaronder de kans op recurrensletsel, in mortaliteit en in langetermijnoverleving. Eén van deze onderzoeken meldt dat de kans op een naadstenose bij een cervicale anastomose was verhoogd.<sup>19</sup>

Een beschrijvende serie en een review melden een verhoogde incidentie van naadlekkage bij een cervicale anastomose.<sup>21,22</sup> Een andere, retrospectieve serie maakt melding van een verhoogde kans op naadstenose na een cervicale naadlekkage.<sup>23</sup>

## Conclusies

Niveau 2	<p>Een cervicale anastomose geeft een grotere kans op naadlekkage en naadstenose dan een intrathoracale anastomose na een subtotale oesofagusresectie met (buismaag)reconstructie.</p> <p>A2 <i>Chasseray</i><sup>17</sup> B <i>Goldminc</i><sup>19</sup></p>
Niveau 2	<p>Er is geen verschil in mortaliteit aangetoond tussen een cervicale of een intrathoracale anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.</p> <p>A2 <i>Chasseray</i><sup>17</sup> B <i>Ribet</i><sup>18</sup>; <i>Goldminc</i><sup>19</sup>; <i>Chu</i><sup>20</sup>; <i>Hulscher</i><sup>1</sup></p>
Niveau 2	<p>Er is geen verschil in de kans op nervus recurrensletsel aangetoond tussen een cervicale of een intrathoracale anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.</p> <p>B <i>Goldminc</i><sup>19</sup>; <i>Chu</i><sup>20</sup>; <i>Hulscher</i><sup>1</sup></p>

## Overige overwegingen

In Nederland wordt bij de meerderheid van de patiënten, met name bij patiënten met een tumor beneden het niveau van de carina, gekozen voor een gecombineerde transhiatale en cervicale benadering voor een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie en cervicale anastomose. Hierbij wordt geen thoracotomie uitgevoerd en derhalve ook geen intrathoracale anastomose gelegd. Op grond van de bovengenoemde onderzoeken is er geen duidelijke reden om dit beleid te veranderen. Wanneer echter wel een thoracotomie wordt verricht om andere redenen, levert de literatuur enige aanwijzingen om te kiezen voor een intrathoracale anastomose. Omdat patiënten bij wie een thoracotomie wordt uitgevoerd, echter vaak hoger gelegen tumoren hebben en er bij de resectie een voldoende proximaal vrije marge in acht moet worden genomen, is het toch verstandig ook bij deze patiënten een subtotale oesofagusresectie met cervicale anastomose te verrichten.

## Aanbevelingen

Er is geen duidelijke voorkeur uit te spreken voor een cervicale of thoracale anastomose na oesofagusresectie en buismaagreconstructie.

- Bij de meeste patiënten is de cervicale anastomose de meest aangewezen procedure. Met name is dit het geval bij patiënten bij wie de chirurg, in geval van een tumor onder het carinaniveau, kiest voor een transhiatale resectie en halsexploratie voor het verrichten van de oesofagusresectie. Er is dan geen reden om tot thoracotomie over te gaan voor het leggen van een intrathoracale anastomose. Wanneer de chirurg bij dit soort tumoren de voorkeur geeft aan een thoracotomie voor de dissectiefase, kan de anastomose intrathoracaal worden aangelegd en kan de halsfase achterwege worden gelaten.
- Wanneer bij tumoren boven het carinaniveau wordt gekozen voor een thoracotomie, is het om oncologische redenen ter verkrijging van voldoende proximale marge verstandig ook in dat geval voor een subtotale oesofagusresectie met cervicale anastomose te kiezen.

### 5.7 Type anastomose: handnaad of mechanische naad

Uit een meta-analyse van onderzoeken ter vergelijking van een handgelegde versus een mechanisch gelegde (gestapelde) anastomose na oesofagusresectie blijken de volgende resultaten:<sup>24</sup>

- Er is geen verschil in de kans op naadlekkage en cardiale of pulmonale morbiditeit.
- Twee gerandomiseerde onderzoeken van voldoende omvang<sup>25,26</sup> laten geen verschil zien in de kans op naadstenose tussen een handgelegde en gestapelde anastomose, terwijl een derde gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang<sup>27</sup> een hogere kans hierop na een mechanische anastomose laat zien.
- De 30-dagenmortaliteit na een handgelegde anastomose lijkt lager dan die na een mechanisch aangelegde anastomose: RR 0,45 (BI: 0,20-1,00; p = 0,05); 'odds ratio' 0,41 (0,17-0,98; p = 0,05).

Een recente publicatie rapporteert over het mogelijke voordeel van een 'side-to-side' gestapelde anastomose in de hals.<sup>28</sup> In een analyse waarin alleen de klinisch manifeste naadlekkages die draineerden via de opnieuw geopende halswond werden meegenomen, bleek een significant verschil met een historische controlegroep van handgelegde cervicale anastomosen in het voordeel van de side-to-side gestapelde anastomose. Lekkage die alleen op de contrastfoto werd aangetoond of necrose van de tip van de buismaag bij intacte anastomose, werden in deze analyse niet meegenomen. Er bestond geen significant verschil met de historische controlegroep wat betreft het aantal dilataties voor een benigne naadstenose.

## Conclusies

Niveau 1	<p>Er is geen verschil in 30-dagenmortaliteit of de kans op naadlekkage, cardiale morbiditeit of pulmonale morbiditeit tussen een handgelegde en een mechanisch gelegde (gestapelde) anastomose na oesofagusresectie, maaginterponaat en oesofagogastrische anastomose.</p> <p><i>A1 Urschel<sup>24</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Er is geen verschil in de kans op naadstenose tussen een handgelegde en een mechanisch gelegde (gestapelde) anastomose na oesofagusresectie, maaginterponaat en oesofagogastrische anastomose.</p> <p><i>A2 Craig<sup>25</sup>; Law<sup>27</sup>; Valverde<sup>26</sup></i></p>

## Aanbeveling

Zowel handgelegde als mechanische (gestapelde) anastomosen kunnen worden verricht na subtotale oesofagectomie, maaginterponaat en oesofagogastrische anastomose.

### 5.8 Handgelegde anastomosetechniek

Er zijn twee gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd met betrekking tot een enkelrijige dan wel dubbelrijige en/of doorlopende dan wel geknoopte anastomose.

In één ervan, met als onderwerp de enkel- versus dubbelrijige cervicale oesofagogastrische anastomose, werd een kleinere kans op een benigne naadstenose gevonden in de groep patiënten waarin de hechtingen enkelrijig waren gelegd.<sup>29</sup>

In het tweede onderzoek, met als onderwerp de doorlopende versus met geknoopte hechtingen gelegde oesofagogastrische anastomose, werd geen verschil tussen de groepen gevonden in de kans op naadlekkage.<sup>30</sup>

Twee reviews betreffende retrospectieve data vonden geen verschil tussen een enkel- of dubbelrijig gelegde anastomose in de kans op naadlekkage.<sup>21,31</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Een enkelrijige handgelegde cervicale oesofagogastrische anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie geeft mogelijk minder kans op naadstenose dan een dubbelrijig gelegde anastomose.</p> <p><i>B Zieren<sup>29</sup></i></p>
----------	---

Niveau 3	<p>Er is geen verschil tussen een enkel- of dubbelrijig handgelegde oesofogogastrische anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie ten aanzien van de kans op naadlekkage.</p> <p>C <i>Bardini</i><sup>21</sup>; <i>Muller</i><sup>31</sup></p>
Niveau 3	<p>Er is geen verschil aangetoond tussen een doorlopende of geknoopte handgelegde oesofogogastrische anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie ten aanzien van de kans op naadlekkage.</p> <p>B <i>Bardini</i><sup>30</sup></p>

### Overige overwegingen

Het verdient de voorkeur om voor de oesofogogastrische anastomose een hechttechniek te gebruiken waarmee ruime ervaring bestaat. In de gastro-intestinale chirurgie is de enkelrijige doorlopende anastomose de meest gebruikte.

### Aanbeveling

Bij een handgelegde oesofogogastrische anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie verdient een enkelrijige doorlopende hechttechniek de voorkeur.

## 5.9 Pyloroplastiek na maaginterponaat en oesofogogastrische anastomose

In één gerandomiseerd onderzoek werd een oesofagusresectie met buismaaginterponaat en oesofogogastrische anastomose met en zonder pyloroplastiek vergeleken.<sup>32</sup> In dit onderzoek werden zowel de vroege als de late resultaten gemeld. Het onderzoek liet geen significant voordeel zien met betrekking tot postoperatieve mortaliteit, naadlekkage van de oesofogogastrische anastomose of pulmonale complicaties. Eén patiënt overleed aan de complicaties van een lekkage van de pyloroplastiek. Twee patiënten ontwikkelden een jaar na de pyloroplastiek een pylorusstenose die operatieve correctie behoefde.

Vroege maagontlediging was beter na pyloroplastiek, maar dit verschil was in dit onderzoek niet significant. Significantie op dit punt wordt wel bereikt wanneer de resultaten worden gecombineerd met die van twee andere gerandomiseerde onderzoeken,<sup>33,34,50</sup> waarbij echter een totale-maaginterponaat werd gebruikt.

In het onderzoek van Zieren zijn verder nog enkele (niet-significante) nadelen beschreven van de pyloroplastiek na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.



## Conclusie

Niveau 3

Er is geen duidelijk verschil in het optreden van vroege en late maagontlediging, postoperatieve mortaliteit, naadlekkage van de oesofagogastrische anastomose, pulmonale complicaties en vroege en late maagontledigingsstoornissen tussen het al dan niet verrichten van een pyloroplastiek na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.

A2 Zieren<sup>32</sup>

## Aanbeveling

Na oesofagusresectie gevolgd door buismaaginterponaat en oesofagogastrische anastomose is een pyloroplastiek niet geïndiceerd.

### 5.10 Postoperatieve radiologische naadcontrole

Postoperatieve naadlekkage ter plaatse van de oesofagogastrische anastomose is een gevreesde complicatie na oesofagusresectie en reconstructie met potentieel ernstige gevolgen. Bij een naadlekkage wordt orale voeding achterwege gelaten om contaminatie van het wondgebied en met name het mediastinum te voorkomen. Het doel van een postoperatieve contrastfoto is het vaststellen dan wel uitsluiten van een naadlekkage bij patiënten bij wie tot dat moment geen klinisch evidente lekkage bestond. De meeste naadlekkages doen zich in de eerste week postoperatief voor, reden waarom tot dit moment het starten van orale 'intake' doorgaans achterwege wordt gelaten.

Zonder evidente klinische tekenen kan naadlekkage zich toch voordoen. Een postoperatieve foto wordt met waterig contrast gemaakt, omdat bariumsulfaat tot een granulomateuze ontsteking aanleiding zou kunnen geven. Dit is echter alleen beschreven voor de peritoneale holte, maar niet voor het mediastinum. Een contrastfoto kan een naadlekkage missen en ook een lekkage suggereren waar deze niet bestaat.

In een Franse serie, waarin bij 38 van de 409 patiënten lekkage van de oesofagogastrostomie optrad, toonde een foto met waterig contrast rond de zevende dag postoperatief deze lekkage aan bij 27 patiënten. Elf hiervan hadden op dat moment geen klinische symptomen. Bij 7 van de 38 bleek na een negatieve foto later klinisch toch een fistel op te treden. Deze werd met oraal methyleenblauw bevestigd. Vier van de 38 patiënten hadden vóór de zevende dag al een klinisch manifeste lekkage.<sup>35</sup> Een foto met bariumsulfaat toonde in de groep patiënten zonder lekkage met een foto met waterig contrast bij 21% alsnog lekkage aan.<sup>36</sup>

Er zijn tot een halfjaar na de foto bij de groep patiënten bij wie met een bariumcontrastfoto lekkage werd aangetoond, geen nadelige effecten waargenomen die aan de bariumlekkage konden worden toegeschreven.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Het merendeel van de naadlekkages na oesofagusresectie en reconstructie kan worden aangetoond met een slikfoto met waterig contrast omstreeks de zevende postoperatieve dag. Een derde van deze patiënten heeft tot de zevende dag geen klinische verschijnselen van deze lekkage.</p> <p>C <i>Sauvanet</i><sup>35</sup>; <i>Tanomkiat</i><sup>36</sup></p>
Niveau 3	<p>Een negatieve slikfoto met waterig contrast sluit een naadlekkage niet volledig uit.</p> <p>C <i>Sauvanet</i><sup>35</sup>; <i>Tanomkiat</i><sup>36</sup></p>
Niveau 3	<p>Een contrastfoto kan mogelijk zowel met waterig contrast als met bariumsulfaat worden uitgevoerd.</p> <p>C <i>Tanomkiat</i><sup>36</sup></p>

## Overige overwegingen

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken verricht naar het nut van een postoperatieve contrastfoto of het moment waarop deze moet worden gemaakt.

## Aanbeveling

Totdat nader onderzoek is verricht, kan niet worden bepaald of het zinvol is om op de zevende postoperatieve dag een contrastfoto ter uitsluiting van naadlekkage te maken.

### 5.11 Postoperatieve nervus recurrenslaesie

In drie prospectief gerandomiseerde onderzoeken waarin de transhiatale en transthoracale benaderingen om een oesofagusresectie te verrichten werden vergeleken, bestond geen significant verschil in de kans op nervus recurrensletsel tussen beide benaderingen.<sup>4,19,20</sup> In een meta-analyse, waarin naast deze onderzoeken ook andere vergelijkende en niet-vergelijkende series betreffende beide benaderingen werden geanalyseerd, bleek er wel een verschil in het nadeel van de transhiatale benadering, maar dit was statistisch niet significant.<sup>1</sup>

In een groot retrospectief onderzoek waarin nervus recurrensletsel door middel van indirecte laryngoscopie werd vastgesteld, bleek het letsel vooral aan de zijde van de cervicale exploratie te bestaan. Bij patiënten met een nervus recurrensletsel traden postoperatief meer pulmonale complicaties op; in het bijzonder een toegenomen kans op een re-intubatie of het verrichten van een tracheotomie. Er was ook een significant langere duur van beademing en verblijf op de ICU bij patiënten met een nervus recurrensletsel.<sup>37</sup>

## Conclusies

Niveau 2	<p>Er is geen verschil tussen de transhiatale of de transthoracale toegangsweg wat betreft de kans op het ontstaan van een nervus recurrensletsel.</p> <p>A2 <i>Hulscher</i><sup>4</sup>          B <i>Chu</i><sup>20</sup>; <i>Goldminc</i><sup>19</sup>; <i>Hulscher</i><sup>1</sup></p>
Niveau 3	<p>Bij een letsel van de nervus recurrens treden postoperatief mogelijk meer pulmonale complicaties op, in het bijzonder een toegenomen kans op re-intubatie of tracheotomie. Daarnaast worden patiënten met een nervus recurrensletsel mogelijk langduriger beademd en verblijven ze langer op de ICU.</p> <p>C <i>Hulscher</i><sup>37</sup></p>
Niveau 3	<p>Bij transhiatale oesofagusresectie treedt een nervus recurrensletsel mogelijk vooral op aan de zijde van de cervicale exploratie.</p> <p>C <i>Hulscher</i><sup>37</sup></p>
Niveau 4	<p>Preoperatieve evaluatie van de nervus recurrensfunctie met indirecte laryngoscopie is waarschijnlijk niet zinvol.</p> <p>D</p>

## Overige overwegingen

Tijdens een thoracale procedure loopt de linker nervus recurrens gevaar bij exploratie van het aortapulmonale venster en bij dissectie van de linker paratracheale klieren.

Een nervus recurrens-letsel kan asymptomatisch zijn. De diagnose kan alleen betrouwbaar met indirecte laryngoscopie worden vastgesteld.

Wanneer een cervicale en thoracale benadering worden gecombineerd, loopt de nervus recurrens in de hals aan de zijde van de cervicale toegang gevaar, en in de thorax de linker nervus recurrens.

## Aanbevelingen

Gezien de kans op het optreden van een ipsilateraal nervus recurrensletsel bij een cervicale exploratie en een linkszijdig nervus recurrensletsel bij een linkszijdige thoracale exploratie verdient het aanbeveling om, wanneer deze beide toegangen worden gecombineerd, de cervicale anastomose aan de linkerzijde uit te voeren.

Preoperatieve controle van de nervus recurrensfunctie met indirecte laryngoscopie kan achterwege worden gelaten. Bij een vastgesteld nervus recurrensletsel dient men extra alert te zijn op het optreden van pulmonale complicaties in de postoperatieve fase.

## 5.12 Postoperatieve chyluslekkage

Chyluslekkage na oesofagusresectie openbaart zich als een chylothorax en treedt bij ongeveer 3% van de patiënten op. Door verlies aan eiwitten, vetten, lymfocyten, vocht, natrium, chloor en vetoplosbare vitaminen kan de voedingstoestand verslechteren, hetgeen kan resulteren in immunologische deficiënties (T-celdepletie), hypo-albuminemie en lymfopenie.<sup>38-42</sup>

De volgende punten dienen te worden onderscheiden:

- a) Bij welke benadering is de kans op postoperatieve chyluslekkage minimaal?
- b) Hoe moet een chylothorax worden behandeld?
- c) Als een chylothorax operatief wordt behandeld, welke operatie dient dan te worden uitgevoerd?

### Ad a) Postoperatieve chyluslekkage

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken verricht waarin aspecten van chylothorax na oesofagusresectie zijn bestudeerd. Er zijn slechts retrospectieve observationele onderzoeken en een review.<sup>43</sup>

Tot voor kort werd de kans op chylothorax na een transhiatale benadering hoger geschat dan na een transthoracale benadering. Dit is vooral gebaseerd op een retrospectieve serie van 537 patiënten,<sup>44</sup> waarvan 95 transhiataal en 442 transthoracaal werden geopereerd, waarbij respectievelijk 10,5% en 0,2% van de patiënten een chylothorax kregen. Recentelijk werd echter in een systematische review van de transhiatale versus de transthoracale benadering juist een kleinere kans op chyluslekkage na de transhiatale benadering gevonden. Dit werd bevestigd in een gerandomiseerd onderzoek waarin de uitgebreide transthoracale resectie met de transhiatale benadering werd vergeleken.<sup>4</sup>

### Ad b) Behandeling chylothorax

In het algemeen wordt onmiddellijke drainage van de chylothorax geadviseerd, evenals voedingsondersteuning. Parenterale voeding wordt het meest frequent toegepast, al beperkt ook 'long chain triglycerides' (LCT)-vrije enterale voeding chyluslekkage. Dieettherapie is gericht op onthouding van LCT-vetzuren. Dit zal de flow van lymfe doen afnemen, waardoor de chyluslekkage wordt gereduceerd.<sup>41,45</sup> De voeding kan worden verrijkt met 'medium chain triglycerides' (MCT-vetzuren) om de energie-inname veilig te stellen.<sup>40</sup> MCT-vetzuren zijn in water oplosbaar en worden direct in het portale systeem geabsorbeerd, buiten het lymfatisch systeem om.<sup>42,46</sup> Het LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet zou een bevredigend conservatief beleid zijn bij geringe tot matige chyluslekkage.<sup>39,40,42,46</sup>

Indien dit onvoldoende effectief blijkt, kan worden overgegaan op een vetarme, semi-elementaire enterale voeding. Wanneer ook dit niet het gewenste resultaat oplevert, verdient totale parenterale voeding (TPV) aanbeveling. Absolute onthouding van orale voeding naast TPV reduceert de chylusproductie maximaal.<sup>40</sup>

Over de effectiviteit van TPV bij chyluslekkage na oesofagusresectie doet de literatuur geen eenduidige uitspraak.

Over de medicamenteuze behandeling door middel van sandostatine en etilefrine (een sympaticomimeticum om contractie van de ductus thoracicus te bewerkstelligen) is slechts incidenteel gerapporteerd, zodat het nut van een dergelijke therapie niet is bewezen.

Er is in de literatuur geen consensus over de behandeling, met name over de keuze tussen een operatieve of conservatieve benadering. Eén retrospectieve serie geeft enige basis voor beleid.<sup>47</sup> Bij 23 patiënten uit een groep van 850 die na oesofagusresectie een chylothorax ontwikkelden, bleek een conservatief beleid na dag 5, wanneer op dat moment nog meer dan 10 ml/kg/dag thoraxdrainproductie bestond, geen effect meer te hebben. Andere auteurs volgen een direct operatief beleid, maar bereikten geen betere resultaten.<sup>45,48</sup> In de eerder genoemde serie van Bolger *et al.*<sup>44</sup> werd bij een primair conservatief beleid een mortaliteit van 46% (5/11 patiënten) vastgesteld.

### Ad c) Operatieve behandeling

Vrijwel alle auteurs maken gebruik van een transthoracale toegangsweg om chyluslekkage te behandelen, zonder hun keuze voor deze benadering te beargumenteren. Slechts in één Japanse publicatie wordt gemeld dat de transabdomino-mediastinale benadering goed uitvoerbaar is met relatief weinig risico voor het interponaat.

De meeste auteurs geven kort voor de re-exploratie enteraal LCT-houdende voeding (koffiemelk of slagroom) om peroperatieve visualisatie van het defect van de ductus thoracicus te vergemakkelijken.

Herstel van de ductus wordt niet zinvol geacht. Lage intrathoracale ligatie van de ductus wordt het meest verricht.

### Conclusies

Niveau 2	Er lijkt geen duidelijke relatie te bestaan tussen de toegangsweg voor de oesofagusresectie en de kans op het ontwikkelen van een postoperatieve chylothorax.
	A2 <i>Hulscher</i> <sup>4</sup>
	B <i>Hulscher</i> <sup>1</sup>
	C <i>Bolger</i> <sup>44</sup>

Niveau 4	<p>Primaire drainage van een chylothorax met behulp van thoraxdrains verdient de voorkeur.</p> <p><i>D Wemyss-Holden<sup>43</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij postoperatieve chyluslekkage direct postoperatief moet worden gestart met een LCT-beperkt en MCT-verrijkt dieet. Dit blijkt bij geringe tot matige lekkage een afdoend beleid.</p> <p><i>C Cope<sup>39</sup>; De Gier<sup>40</sup>; Martin<sup>46</sup>; Rubin<sup>42</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Totale parenterale voeding kan worden overwogen wanneer het LCT-beperkt en MCT-verrijkt dieet en de vetarme, semi-elementaire enterale voeding onvoldoende effectief blijken.</p> <p><i>C Bonavina<sup>38</sup>; Jensen<sup>41</sup>; Rubin<sup>42</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat wanneer initieel voor een conservatieve behandeling van de chylothorax wordt gekozen en indien op de vijfde dag met dit beleid de totale drainproductie niet is afgenomen tot minder dan 10 ml/kg/dag, een operatieve benadering de voorkeur verdient.</p> <p><i>C Dugue<sup>47</sup></i></p>

## Aanbevelingen

- Bij chylothorax na oesofagusresectie wordt aanbevolen om direct adequate drainage door middel van thoraxdrains te verrichten, aangevuld met adequate voeding. Deze bestaat uit LCT-beperkte en MCT-verrijkte enterale voeding. Bij onvoldoende effect op de chylusproductie kan achtereenvolgens worden overgegaan op vetarme, semi-elementaire enterale voeding, of totale parenterale voeding.
- Als na de vijfde dag van het conservatieve beleid een hoge drainproductie (> 10 ml/kg/dag) persisteert, verdient operatieve benadering de voorkeur.
- Vóór de re-exploratie kan LCT-houdend vet (slagroom of koffiemelk) enteraal worden toegediend om de chylusproductie te stimuleren en daardoor de visualisatie van de chyluslekkage te vergemakkelijken.
- Bij re-exploratie moet niet worden gestreefd naar herstel van de ductus thoracicus, maar kan deze caudaal intrathoracaal worden onderbonden.

### 5.13 Naadstenose

Onder meer het type en de plaats van de anastomose kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van een naadstenose na oesofagusresectie, buismaagreconstructie en oesofogastrische anastomose.

Uit een meta-analyse van onderzoeken waarbij de handgelegde versus de mechanisch aangelegde (gestapelde) anastomose werden vergeleken, bleek geen significant verschil tussen beide groepen met betrekking tot de kans op naadstenose.<sup>24</sup> Twee van de geanalyseerde gerandomiseerde onderzoeken van voldoende omvang<sup>25,26</sup> lieten geen verschil in de kans op naadstenose zien, terwijl een derde gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang<sup>27</sup> een hogere kans hierop na een mechanische anastomose liet zien.

In een prospectief gerandomiseerd onderzoek met als doel de resultaten van de transhiatale en de transthoracale benadering voor oesofaguscardiaresectie en reconstructie te vergelijken, werd een verhoogde kans op naadstenose gevonden in de groep met de transhiatale benadering en een cervicale anastomose.<sup>19</sup>

In een prospectief gerandomiseerd onderzoek naar een enkele- versus een dubbelrijige cervicale oesofagogastrische anastomose, werd een kleinere kans op een benigne naadstenose gevonden in de groep patiënten waarin deze enkelrijig was gelegd.<sup>29</sup>

Retrospectieve series betreffende oesofagusresectie, buismaagreconstructie en oesofagogastrische anastomose melden een verhoogde incidentie van naadstenose bij een halsnaad<sup>22,23</sup> of bij lekkage van deze halsnaad.<sup>23,49,51</sup> Een recente publicatie rapporteert over het mogelijke voordeel van een side-to-side gestapelde anastomose in de hals ten aanzien van het ontstaan van naadstenosen.<sup>48</sup> In dit onderzoek, waarin alleen klinisch manifeste naadlekkages werden geanalyseerd, bleek een significante verlaging in de kans op naadlekkage in vergelijking met een historische controlegroep van handgelegde cervicale anastomosen. Lekkages die alleen op de contrastfoto konden worden aangetoond, of necrose van de buismaag bij intacte anastomose, werden echter niet meegerekend in deze analyse. Een significant verschil met de historische controlegroep bleek ook niet wat betreft het aantal noodzakelijke dilataties voor een benigne naadstenose.

## Conclusies

Niveau 2	<p>Er is waarschijnlijk geen verschil in het ontstaan van een naadstenose tussen een handgelegde en een mechanisch gelegde (gestapelde) anastomose na subtotale oesofagusresectie, buismaagreconstructie en oesofagogastrische anastomose.</p> <p><i>B Craig<sup>25</sup>; Valverde<sup>26</sup>; Law<sup>27</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Een enkelrijige handgelegde cervicale oesofagogastrische anastomose geeft waarschijnlijk minder kans op naadstenose dan eenzelfde dubbelrijige anastomose.</p> <p><i>B Zieren<sup>29</sup></i></p>

Niveau 3	<p>Er is waarschijnlijk een grotere kans op naadstenose na het leggen van een anastomose in de hals in vergelijking met een anastomose in de thorax na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.</p> <p>B <i>Goldminc</i><sup>19</sup>  C <i>Moorehead</i><sup>22</sup>; <i>Pierie</i><sup>23</sup></p>
Niveau 3	<p>Lekkage van de cervicale anastomose na subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie en cervicale anastomose verhoogt waarschijnlijk de kans op naadstenose.</p> <p>C <i>Pierie</i><sup>23</sup>; <i>Honkoop</i><sup>49</sup>; <i>Briel 2004</i><sup>51</sup></p>

### Overige overwegingen

Recentelijk is gepubliceerd over een gestapelde side-to-side anastomosetechniek met mogelijk minder kans op naadstenose.<sup>28</sup> Het voordeel van deze techniek is onvoldoende statistisch onderbouwd om in deze richtlijn te worden meegenomen.

### Aanbevelingen

Daar de kans op naadstenose iets lager is bij de intrathoracaal gelegde naad in vergelijking met de halsnaad, is een intrathoracale naad te overwegen bij die patiënten bij wie:

- reeds een thoracotomie werd verricht voor de dissectiefase; en
- niet om oncologische redenen een subtotale oesofagectomie met dientengevolge een halsnaad wordt verricht.

Bij alle overige patiënten wordt een halsnaad aanbevolen, waarbij een gestapelde of een enkelrijige handgelegde anastomosetechniek kan worden gebruikt.

Zie *bijlage 6*, 'evidence'-tabel 8.

### Literatuur

1. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, Lanschot JJ van. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:306-13.
2. Leonard GD, McCaffrey JA, Maher M. Optimal therapy for oesophageal cancer. *Cancer Treat Rev* 2003;29:275-82.
3. Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:481-8.
4. Hulscher JB, Sandick JW van, Boer AG de, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-9.



5. Lanschot JJ van, Tilanus H, Obertop H. Surgical treatment of esophageal cancer [2] (multiple letters). *N Engl J Med* 2003;(0028-4793):1177-9.
6. Lanschot JJB van, Tilanus HW, Obertop H. Transhiatal or transthoracic resection of oesophageal carcinoma based on tumour location, positive high-thoracic lymph nodes and preoperative physical condition. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(43):2128-33.
7. Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, Dixon MF, Quirke P. Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 1993;80:1386-8.
8. Urschel JD, Urschel DM, Miller JD, Bennett WF, Young JE. A meta-analysis of randomized controlled trials of route of reconstruction after esophagectomy for cancer. *Am J Surg* 2001;182:470-5.
9. Lanschot JJ van, Hop WC, Voormolen MH, Deelen RA van, Blomjous JG, Tilanus HW. Quality of palliation and possible benefit of extra-anatomic reconstruction in recurrent dysphagia after resection of carcinoma of the esophagus. *J Am Coll Surg* 1994;179:705-13.
10. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1994;81:410-3.
11. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364-72.
12. Nishihira T, Hirayama K, Mori S. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Am J Surg* 1998;175:47-51.
13. Matsubara T, Ueda M, Nagao N, Takahashi T, Nakajima T, Nishi M. Cervicothoracic approach for total mesoesophageal dissection in cancer of the thoracic esophagus. *J Am Coll Surg* 1998;187:238-45.
14. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 2002;236:177-83.
15. Urschel JD. Does the interponat affect outcome after esophagectomy for cancer? *Dis Esophagus* 2001;2:124-30.
16. Collard JM, Tinton N, Malaise J, Romagnoli R, Otte JB, Kestens PJ. Esophageal replacement: gastric tube or whole stomach? *Ann Thorac Surg* 1995;60:261-6.
17. Chasseray VM, Kiroff GK, Buard JL, Launois B. Cervical or thoracic anastomosis for esophagectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:55-62.
18. Ribet M, Debrueres B, Lecomte-Houcke M. Oesophagectomie pour cancer malpighien évolué de l'oesophage thoracique. Anastomose oeso-gastrique au cou ou dans le thorax? Résultats tardifs d'une étude prospective 'randomisée. [Esophagectomy for advanced malpighian cancer of the thoracic esophagus. Esogastric anastomosis in the neck or in the thorax? Late results of a 'randomized' prospective study]. *Ann Chir* 1992;46:905-11.
19. Goldmanc M, Maddern G, Prise E le, Meunier B, Campion JP, Launois B. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1993;80:367-70.
20. Chu KM, Law SY, Fok M, Wong J. A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am J Surg* 1997;174:320-4.
21. Bardini R, Asolati M, Ruol A, Bonavina L, Baseggio S, Peracchia A. Anastomosis. *World J Surg* 1994;18:373-8.
22. Moorehead RJ, Wong J. Gangrene in esophageal substitutes after resection and bypass procedures for carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology* 1990;37:364-7.
23. Pierie JP, Graaf PW de, Poen H, Tweel I van der, Obertop H. Incidence and management of benign anastomotic stricture after cervical oesophagogastromy. *Br J Surg* 1993;80:471-4.
24. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, Young JE. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Esophagus* 2001;14:212-7.
25. Craig SR, Walker WS, Cameron EW, Wightman AJ. A prospective randomized study comparing stapled with handsewn oesophagogastric anastomoses. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:17-9.

26. Valverde A, Hay JM, Fingerhut A, Elhadad A. Manual versus mechanical esophagogastric anastomosis after resection for carcinoma: a controlled trial. French Associations for Surgical Research. *Surgery* 1996;120:476-83.
27. Law S, Fok M, Chu KM, Wong J. Comparison of hand-sewn and stapled esophagogastric anastomosis after esophageal resection for cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 1997;226:169-73.
28. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-to-side stapled anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:277-88.
29. Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H. Prospective randomized study of one- or two-layer anastomosis following oesophageal resection and cervical oesophagogastronomy. *Br J Surg* 1993;80:608-11.
30. Bardini R, Bonavina L, Asolati M, Ruol A, Castoro C, Tiso E. Single-layered cervical esophageal anastomoses: a prospective study of two suturing techniques. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1087-9.
31. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:845-57.
32. Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H. Soll beim Magenhochzug nach subtotaler Oesophagektomie mit oesophago-gastraler Anastomose am Hals eine Pyloroplastik durchgeführt werden? Eine prospektiv randomisierte Studie. [Should a pyloroplasty be carried out in stomach transposition after subtotal esophagectomy with esophago-gastric anastomosis at the neck? A prospective randomized study]. *Chirurg* 1995;66:319-25.
33. Mannell A, McKnight A, Esser JD. Role of pyloroplasty in the retrosternal stomach: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Br J Surg* 1990;77:57-9.
34. Fok M, Cheng SW, Wong J. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus. *Am J Surg* 1991;162:447-52.
35. Sauvanet A, Baltar J, Mee J le, Belghiti J. Diagnosis and conservative management of intrathoracic leakage after oesophagectomy. *Br J Surg* 1998;85:1446-9.
36. Tanomkiat W, Galassi W. Barium sulfate as contrast medium for evaluation of postoperative anastomotic leaks. *Acta Radiol* 2000;41:482-5.
37. Hulscher JB. Vocal cord paralysis after subtotal oesophagectomy. *Br J Surg* 1999;12:1583-7.
38. Bonavina L, Saino G, Bona D, Abraham M, Peracchia A. Thoracoscopic management of chylothorax complicating esophagectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001;11:367-9.
39. Cope C. Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of the cisterna chyli: a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:727-34.
40. Gier HH de, Balm AJ, Bruning PF, Gregor RT, Hilgers FJ. Systematic approach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. *Head Neck* 1996;18:347-51.
41. Jensen GL, Mascioli EA, Meyer LP, Lopes SM, Bell SJ, Babayan VK, et al. Dietary modification of chyle composition in chylothorax. *Gastroenterology* 1989;97:761-5.
42. Rubin JW, Moore HV, Ellison RG. Chylothorax: therapeutic alternatives. *Am Surg* 1977;43:292-7.
43. Wemyss-Holden SA, Launois B, Maddern GJ. Management of thoracic duct injuries after oesophagectomy. *Br J Surg* 2001;88:1442-8.
44. Bolger C, Walsh TN, Tanner WA, Keeling P, Hennessy TP. Chylothorax after oesophagectomy. *Br J Surg* 1991;78:587-8.
45. Dougenis D, Walker WS, Cameron EW, Walbaum PR. Management of chylothorax complicating extensive esophageal resection. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:501-6.
46. Martin IC, Marinho LH, Brown AE, McRobbie D. Medium chain triglycerides in the management of chylous fistulae following neck dissection. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:236-8.
47. Dugue L, Sauvanet A, Farges O, Goharin A, Mee J le, Belghiti J. Output of chyle as an indicator of treatment for chylothorax complicating oesophagectomy. *Br J Surg* 1998;85:1147-9.

48. Orringer MB, Bluett M, Deeb GM. Aggressive treatment of chylothorax complicating transhiatal esophagectomy without thoracotomy. *Surgery* 1988;104:720-6.
49. Honkoop P, Siersema PD, Tilanus HW, Stassen LP, Hop WC, Blankenstein M van. Benign anastomotic strictures after transhiatal esophagectomy and cervical esophagostomy: risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1141-6.
50. Urschell JD, Blewett CJ, Young JEM, Miller JD, Benett WF. Pyloric drainage (pyloroplasty) or no drainage in gastric reconstruction after esophagectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Surg* 2002;19:160-4.
51. Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA, Meester SR de, Johansson J, Choustoulakis E, et al. Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition. *J Am Coll Surg* 2004;198:536-41; discussion 541-2.



## Hoofdstuk 6

# Niet-chirurgische behandeling grote tumoren (T1-4-No-1Mo-1a)

### 6.1 Preoperatieve radiotherapie

Preoperatieve radiotherapie wordt toegepast met als doel de tumor te verkleinen en daardoor de resectabiliteit te vergroten. Mogelijk zou hierdoor ook de kans op een lokaal recidief verminderen en de overleving verbeteren. In een aantal fase-II-onderzoeken wordt een verbetering van de resectabiliteit van 50-75% en van het aantal radicale resecties geclaimd.<sup>1-4</sup> In vijf gerandomiseerde onderzoeken werd preoperatieve radiotherapie gevolgd door chirurgie vergeleken met chirurgie alleen.<sup>5-9</sup> Tevens is een meta-analyse van de individuele patiëntendata van deze onderzoeken verricht.<sup>10</sup>

Tabel 9 in bijlage 7 toont een overzicht van de gerandomiseerde onderzoeken en de meta-analyse. In geen van de onderzoeken en ook niet in de meta-analyse werd een statistisch significant overlevingsvoordeel aangetoond voor de gecombineerde behandeling ten opzichte van chirurgie alleen.

### Conclusie

Niveau 3

Er zijn geen aanwijzingen dat preoperatieve radiotherapie een verbetering van de overleving geeft bij patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom.

B Arnott<sup>10</sup>

### Overige overwegingen

Gemeten naar de huidige maatstaven moet de kwaliteit van vier van de vijf gerandomiseerde onderzoeken als onvoldoende worden beoordeeld. Vooral de onderzoeken van Launois<sup>7</sup> en van Gignoux<sup>6</sup> zijn lastig interpreteerbaar. Het aantal niet-evalueerbare en niet-gereseceerde patiënten is groot en beïnvloedt de resultaten. In het onderzoek van Launois<sup>7</sup> wordt een hoge fractiedosis van 5 Gy gegeven, terwijl de totaaldosis bij Gignoux,<sup>6</sup> Arnott<sup>5</sup> en Nygaard<sup>8</sup> aan de lage kant is. In het onderzoek van Nygaard<sup>8</sup> past de fractionering meer bij hedendaagse radiotherapie. De postoperatieve mortaliteit in de onderzoeken van Launois,<sup>7</sup> Gignoux<sup>6</sup> en Arnott<sup>5</sup> is respectievelijk 23%, 21% en 14%, duidelijk hoger dan heden ten dage wordt gezien.

Gelet op het feit dat gecombineerde preoperatieve chemoradiotherapie tot betere resultaten leidt dan radiotherapie alleen, is het niet waarschijnlijk dat een nieuw fase-III-onderzoek zal worden opgezet naar de waarde van preoperatieve radiotherapie. Overigens zou een

dergelijk onderzoek minimaal 2.000 patiënten moeten includeren om een verschil van circa 5% aan te tonen.

## Aanbeveling

De werkgroep raadt af om patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom voorafgaand aan de operatie te bestralen.

Zie *bijlage 7, 'evidence'-tabel 9*.

### 6.2 Neoadjuvante (preoperatieve) chemotherapie

Het merendeel van de patiënten met een oesofaguscarcinoom, die in opzet curatief worden geopereerd, ontwikkelt ofwel een lokaal recidief of krijgt afstandsmetastasen. Het doel van neoadjuvante (preoperatieve) chemotherapie is om door een verkleining van de primaire tumor de kans op een radicale (microscopisch complete) resectie te vergroten en de frequentie van het optreden van afstandsmetastasen te verkleinen, waardoor de prognose van deze patiënten mogelijk wordt verbeterd. Responspercentages van 15% tot 60% met 4% tot 7% complete responses worden gerapporteerd na een behandeling met cisplatinebevattende chemotherapie.<sup>11</sup> Patiënten met een respons op neoadjuvante chemotherapie hebben over het algemeen een betere prognose dan 'non-responders'.<sup>12-14</sup>

Het aantal gerandomiseerde fase III-onderzoeken waarin neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie wordt vergeleken met chirurgie alleen, is beperkt. Een overzicht van deze onderzoeken wordt gegeven in *bijlage 7, 'evidence'-tabel 10*.

De interpretatie van een aantal van deze onderzoeken wordt bemoeilijkt door de inclusie van een klein aantal patiënten, het gebruik van niet-optimale chemotherapeutica of door het feit dat de resultaten slechts in abstractvorm zijn gepubliceerd.

Opmerkelijk is dat de twee grootste onderzoeken geen eensluidende resultaten laten zien. In de Intergroup Trial werden 440 patiënten met een adenocarcinoom of een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus gerandomiseerd tussen preoperatieve chemotherapie bestaande uit drie kuren met de combinatie cisplatine en 5-fluorouracil gevolgd door chirurgie of chirurgie alleen.<sup>18</sup> Patiënten met stabiele ziekte of een respons op de chemotherapie kregen ook twee postoperatieve kuren. Het aantal microscopisch complete resecties was 62% in de groep van patiënten die waren behandeld met chemotherapie versus 59% in de groep van patiënten die geen voorbehandeling hadden gekregen. De tweejaarsoverleving was in beide groepen vergelijkbaar: 35% na preoperatieve chemotherapie en 37% na chirurgie alleen. De *Medical Research Council* (MRC) rapporteerde een significant betere overleving na neoadjuvante chemotherapie.<sup>20</sup> In dit onderzoek werden 802 patiënten gerandomiseerd tussen twee kuren preoperatieve chemotherapie met cisplatine en 5-fluorouracil gevolgd door chirurgie versus chirurgie alleen. Het aantal microscopisch complete resecties bedroeg 60% in de groep van patiënten die waren voorbehandeld met chemotherapie versus 54% in de groep van patiënten zonder voorbehandeling. De tweejaarsoverleving was 43% in de chemotherapiegroepen, 34%

in de groep met alleen chirurgie. De mediane survival was 13,3 maanden versus 16,8 maanden. Punten van kritiek op het MRC-onderzoek zijn onder andere de onvolledige staging vóór de start van de behandeling en de hoge postoperatieve mortaliteit.

In een Cochrane Review werden de resultaten van een aantal (gepubliceerde en niet-gepubliceerde) onderzoeken geanalyseerd waarin patiënten met een potentieel resectabele tumor van de oesofagus werden gerandomiseerd tussen het krijgen van chemotherapie of geen chemotherapie voorafgaande aan een resectie.<sup>21</sup> De analyse was gebaseerd op zeven gerandomiseerde trials waarin 1.653 patiënten waren geïncludeerd. De 'Peto odds ratio' gebaseerd op een 'fixed-effects'-model liet na een jaar geen verschil zien in mortaliteit tussen preoperatieve chemotherapie en chirurgie alleen (OR: 1,03). Na twee jaar was er 20% afname in mortaliteit ten gunste van preoperatieve chemotherapie (OR: 0,8; 95%-BI: 0,65-0,99). Na drie, vier en vijf jaar lieten de odds ratio's een tendens zien in het voordeel van preoperatieve chemotherapie, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren groot en er werd geen significantie bereikt. Het risico van morbiditeit leek te zijn verhoogd in de groep met preoperatieve chemotherapie. De conclusie van de reviewers was dat er onvoldoende bewijs was om preoperatieve chemotherapie aan te bevelen voor patiënten met een in principe resectabel oesofaguscarcinoom. Van belang is nog wel te melden dat ten tijde van de review alleen de tweejaarsoverlevingsdata van het MRC-onderzoek beschikbaar waren. De conclusie van een andere meta-analyse waarin ook de resultaten van het MRC-onderzoek, zoals die in een abstract waren gepubliceerd, waren meegenomen, was dat vergeleken met chirurgie alleen, neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie geassocieerd is met een lager percentage oesofagusresecties maar wel met een hoger percentage microscopisch complete resecties.<sup>22</sup> Er waren geen aanwijzingen voor een verhoogde kans op morbiditeit en er werd geen significant verschil in overleving gevonden.

## Conclusie

Niveau 1	De uitkomsten van een aantal onderzoeken betreffende neoadjuvante chemotherapie zijn tegenstrijdig. De conclusie van een meta-analyse is dat preoperatieve chemotherapie geen of slechts een kleine verbetering in de overleving van patiënten met een oesofaguscarcinoom bewerkstelligt.
	A1 <i>Malthaner</i> <sup>21</sup>
	A2 <i>Kelsen</i> <sup>18</sup> ; <i>MRC Oesophageal Cancer Working Group</i> <sup>20</sup>

## Aanbeveling

Patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom dienen alleen in onderzoeksverband voorafgaande aan een operatie chemotherapie te krijgen.

### 6.3 Neoadjuvante (preoperatieve) chemoradiotherapie

In de afgelopen decennia is een aantal, betrekkelijk kleine, gerandomiseerde onderzoeken naar de waarde van preoperatieve chemoradiotherapie verricht.<sup>8,23-25</sup> Het doel van preoperatieve

chemoradiotherapie is het bereiken van een betere lokale controle en daarmee een betere overleving. In de verschillende onderzoeken zijn zeer uiteenlopende chemoradiotherapie-schema's gebruikt. Uit grote gerandomiseerde onderzoeken bij andere maligniteiten, onder andere in het hoofd-halsgebied en van de cervix, is gebleken dat gelijktijdige chemotherapie en radiotherapie effectiever is dan chemotherapie gevolgd door radiotherapie. In geen van de onderzoeken waarbij sequentieel chemotherapie en radiotherapie is gegeven, werd een voordeel aangetoond op de overleving. Het grootste gerandomiseerde onderzoek waarbij gebruik is gemaakt van chemotherapie gevolgd door radiotherapie en vervolgens chirurgie voor patiënten met een stadium I- of II-plaveiselcelcarcinoom, is verricht door de EORTC.<sup>24</sup> Bosset *et al.* vonden wel een significante verbetering van de ziektevrije overleving na neoadjuvante therapie, maar geen verbetering in totale overleving.<sup>24</sup> Het gebruikte schema, waarbij een pauze werd ingelast na de eerste vijf fracties, wordt op dit moment niet meer als optimaal beschouwd.

De resultaten van twee gerandomiseerde onderzoeken waarbij gelijktijdig chemoradiotherapie werd gegeven, zijn tegenstrijdig.<sup>26,27</sup> Walsh *et al.* beschrijven een significant betere mediane overleving na neoadjuvante therapie (16 versus 11 maanden).<sup>27</sup> Van belang is op te merken dat de resultaten van de controlegroep (chirurgie alleen) in dit onderzoek met een driejaarsoverleving van 6% slechter zijn dan in de meeste andere onderzoeken en dat het aantal patiënten in het onderzoek klein was ( $n = 113$ ). Ook werd het onderzoek na een interimanalyse, waarbij een statistisch significant verschil werd aangetoond, afgebroken. Urba *et al.* gingen uit van een verbetering van de mediane overleving van 1 jaar tot 2,2 jaar met neoadjuvante therapie.<sup>26</sup> Gezien de resultaten van andere onderzoeken lijkt dit geen reëel uitgangspunt. Er werd geen verbetering aangetoond in overleving na neoadjuvante therapie. In beide onderzoeken wordt een compleet responspercentage gevonden van 25-28%, hetgeen hoger is dan wordt beschreven na chemotherapie als neoadjuvante therapie.

## Conclusie

Niveau 2

Er zijn beperkte aanwijzingen dat preoperatieve gelijktijdige chemoradiotherapie bij patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom leidt tot een kleine winst in lokale controle en overleving. De omvang van de onderzoeken is tot nu toe echter te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

B Walsh<sup>27</sup>; Urba<sup>26</sup>

## Overige overwegingen

Bij het geven van een behandelingsadvies is het van groot belang dat men zich realiseert dat chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie een behandeling is die gepaard kan gaan met ernstige morbiditeit en ook mortaliteit. Walsh *et al.* beschrijven 14% complicaties graad 3 of meer;<sup>27</sup> Urba *et al.* daarentegen melden graad 3 tot 4 granulocytopenie bij 78% van de patiënten en de noodzaak een voedingssonde te plaatsen bij 63%.<sup>26</sup>



## Aanbeveling

De werkgroep adviseert om patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom voorafgaand aan een operatie uitsluitend in onderzoeksverband chemoradiotherapie te geven.

Zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 11.

### 6.4 Postoperatieve radiotherapie

Het doel van postoperatieve radiotherapie is de kans op het krijgen van een lokaal recidief te verminderen, hetgeen mogelijk ook leidt tot een verbetering van de overleving. Bij het oesofaguscarcinoom is chirurgie, indien uitvoerbaar, de therapie van keuze. Aangezien er een kans op een (microscopisch) irradicale resectie bestaat, is de kans op een lokaal recidief verhoogd. Er zijn vier gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd waarbij chirurgie alleen is vergeleken met chirurgie gevolgd door postoperatieve bestraling.<sup>28-31</sup> Er werd geen statistisch significante verbetering aangetoond in de overleving. Wel werd in twee onderzoeken een afname in het voorkomen van een lokaal recidief waargenomen. Dit ging echter gepaard met een toename van de morbiditeit en mortaliteit (zie *Overige overwegingen*).<sup>29,31</sup> In het onderzoek van Xiao werden 495 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom na een radicale microscopisch complete resectie gerandomiseerd tussen wel of niet postoperatieve radiotherapie.<sup>31</sup> Helaas werd dit onderzoek uitgevoerd zonder 'informed consent'. De dosering was 50-60 Gy in 25 tot 30 fracties toegediend in vijf tot zes weken. De vijfjaarsoverleving was 31,7% in de groep met alleen chirurgie en 41,3% in de groep met chirurgie gevolgd door postoperatieve radiotherapie. Dit verschil was niet significant ( $p = 0,4$ ). Vierenvijftig patiënten, die werden gerandomiseerd voor postoperatieve radiotherapie, werden om diverse redenen uiteindelijk niet bestraald en werden buiten de 'survival'-analyses gehouden. Er werd dus geen 'intention to treat'-analyse verricht. De overleving van deze 54 patiënten was overigens ook slechter dan die van de groep die werd gerandomiseerd om niet postoperatief te worden bestraald. In subgroepanalyses, uitgevoerd in de groep van patiënten met positieve lymfklieren, werd een bijna significant verschil gevonden in het voordeel van de groep die postoperatief werd bestraald ( $p = 0,0698$ ) en een significant verschil in de groep van patiënten met een stadium III-tumor. Ook bij deze subgroepanalyses was er geen sprake van 'intention to treat'-analyses.

## Conclusie

Niveau 2

Postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een oesofaguscarcinoom geeft geen verbetering van de overleving.

B Fok<sup>28</sup>; Tenière<sup>29</sup>; Xiao<sup>31</sup>; Zieren<sup>30</sup>

## Overige overwegingen

De gebruikte bestralingsdosis en het fractioneringschema zijn in het onderzoek van Fok zodanig dat het grotere aantal complicaties en de toename in mortaliteit hierdoor ruimschoots worden verklaard.<sup>28</sup> Er werden wel minder mediastinale recidieven gezien in de groep niet-curatieve resecties. De toename in morbiditeit wordt verklaard door de fractionering, driemaal per week een fractiedosis van 3,5 Gy, waarvan bij behandeling van andere tumoren een toename van de morbiditeit en mortaliteit inmiddels bekend is.

In het onderzoek van Tenière werden in de groep zonder positieve lymfklieren (n = 87) minder lokale recidieven gezien (recidiefvrije vijfjaarsoverleving 90% na postoperatieve radiotherapie versus 65% zonder radiotherapie;  $p < 0,02$ ).<sup>29</sup> In het onderzoek van Fok werd in de groep patiënten die een palliatieve resectie hadden ondergaan, een geringer aantal lokale recidieven geconstateerd na postoperatieve radiotherapie in vergelijking met chirurgie alleen (lokaal recidief bij 7/35 respectievelijk 16/35 patiënten;  $p = 0,04$ ).<sup>28</sup>

Gelet op het feit dat adequate postoperatieve radiotherapie het percentage lokaal recidieven vermindert bij verschillende andere tumoren, zou een dergelijk resultaat bij het oesofaguscarcinoom (waarbij vaak sprake is van een niet-radicaal resectie) mogelijk ook te verwachten zijn. De onderzoeken schieten tekort in aantallen patiënten en de selectie van patiënten. Het feit dat alleen patiënten die een curatieve resectie ondergingen, werden bestudeerd.<sup>28-30</sup> zou een rol kunnen spelen.

## Aanbeveling

Patiënten met een oesofaguscarcinoom komen niet in aanmerking voor postoperatieve radiotherapie.

Zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 12.

## 6.5 Adjuvante (postoperatieve) chemotherapie

Naast twee onderzoeken waarin zowel pre- als postoperatief chemotherapie werd toegepast,<sup>32,33</sup> werden er in de geraadpleegde literatuur slechts twee fase-III-onderzoeken gevonden waarin patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus werden gerandomiseerd tussen het wel of niet geven van adjuvante chemotherapie.<sup>15,18</sup> In beide onderzoeken werd geen statistisch significant verschil in overleving aangetoond. Er werden geen fase-III-onderzoeken gevonden waarin de waarde van postoperatieve chemotherapie alleen bij patiënten met een adenocarcinoom werd onderzocht. In het Intergroup-onderzoek werden patiënten met zowel een adenocarcinoom als een plaveiselcelcarcinoom gerandomiseerd tussen chirurgie alleen of preoperatieve chemotherapie gevolgd door een oesofagusresectie en postoperatieve chemotherapie.<sup>18</sup> Ook in dit onderzoek werd geen verschil in overleving aangetoond. Opgemerkt moet worden dat slechts 38% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor postoperatieve chemotherapie met cisplatine en 5-fluorouracil, de twee geplande kuren kreeg.

## Conclusie

Niveau 2

Er zijn geen aanwijzingen dat postoperatieve chemotherapie de overleving van patiënten met een oesofaguscarcinoom verbetert.

*B Ando<sup>32</sup>; Pouliquen<sup>33</sup>*

## Overige overwegingen

Na een grote ingreep zoals een oesofagusresectie, blijkt dat veel patiënten niet in staat zijn een behandeling met intensieve chemotherapie te ondergaan en dat de geplande dosisintensiteit niet wordt gehaald. Derhalve lijkt ook verder onderzoek naar de waarde van postoperatieve chemotherapie niet geïndiceerd.

## Aanbeveling

Patiënten met een oesofaguscarcinoom komen niet in aanmerking voor postoperatieve chemotherapie.

## 6.6 Behandeling T4-No-1-oesofaguscarcinoom

Een T4-oesofaguscarcinoom is per definitie een tumor uitgaande van de oesofagus die zich uitbreidt in de aangrenzende structuren, zoals de grote luchtwegen, de aorta of de pleura. Endoscopische ultrasonografie (EUS) is momenteel de meest betrouwbare klinische methode om het T-stadium van de tumor vast te stellen.<sup>34</sup> De presentatie van een patiënt met een T4-tumor is divers en kan variëren van een patiënt in een relatief goede conditie met minimale uitbreiding van de tumor in de pleura tot een patiënt in een slechte conditie met aanzienlijk gewichtsverlies en uitgebreide oesofagotracheale/bronchiale fisteling.

Gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van verschillende behandelingen bij patiënten met een T4-No-1-tumor zijn niet verricht. Over het algemeen kan men echter concluderen dat de prognose van een patiënt met een T4-No-1-oesofaguscarcinoom slecht is en dat een primaire resectie de overleving niet verlengt. In een retrospectief onderzoek bestudeerden Fockens *et al.* 51 patiënten met een T4-oesofaguscarcinoom dat door middel van EUS was vastgesteld. Vierentwintig patiënten werden geopereerd en bij 13 patiënten werd een oesofagusresectie uitgevoerd. De mediane overleving van de chirurgische groep was 9,7 maanden en 7,1 maanden in de niet-chirurgische groep.<sup>35</sup> Chak *et al.* onderzochten 79 patiënten met een T4-oesofaguscarcinoom. Tweënvierentwintig patiënten werden geopereerd, veelal jongere patiënten met meer distale tumoren. De mediane overleving van de geopereerde en niet-geopereerde patiënten bedroeg 5,2 en 7,0 maanden respectievelijk ( $p = 0,50$ ).<sup>36</sup> Er is een beperkt aantal fase-II-onderzoeken verricht waarin patiënten met een T4-oesofaguscarcinoom werden behandeld met radiotherapie alleen, definitieve chemoradiotherapie en inductiechemotherapie gevolgd door definitieve chemoradiotherapie en chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie. Deze, over het algemeen kleine onderzoeken, zijn onderling moeilijk te vergelijken door de verschillen in selectie van patiënten, heterogeniteit van de behandelde

groep (bijvoorbeeld zowel obstruerende T<sub>3</sub>- als ook T<sub>4</sub>-tumoren worden samengevoegd, inclusie patiënten met M1a-tumoren).

Kaneko *et al.* behandelden 57 patiënten met een stricturerend T<sub>3</sub>- of T<sub>4</sub>- en Mo- of M1-plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus met alleen aangetaste regionale lymfklieren met twee kuren gelijktijdige chemoradiotherapie, bestaande uit een combinatie van 5-fluorouracil en cisplatine en 30 Gy radiotherapie in 15 fracties met een pauze van één of twee weken tussen de kuren.<sup>37</sup> Aanvullend werden nog twee of meer kuren 5-fluorouracil en cisplatine toegevend. Vierentwintig patiënten (42%) hadden een complete respons en de driejaarsoverleving was 19%. Patiënten met een T<sub>3</sub>-tumor hadden een betere overleving dan patiënten met een T<sub>4</sub>-tumor ( $p = 0,001$ ). De aanwezigheid van regionale lymfkliermetastasen had geen duidelijke invloed op de overleving ( $p = 0,35$ ). In een fase-II-onderzoek met gelijktijdige chemoradiotherapie voor patiënten met een T<sub>4</sub>-plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus werden 28 patiënten behandeld, waarvan vijf met een fistel.<sup>38</sup> Bij twee van deze vijf patiënten verdween de fistel tijdens de behandeling. Bij vijf patiënten verergerde of ontstond echter een fistel. Van Raemdonck *et al.* beschrijven 18 patiënten met een T<sub>4</sub>-oesofaguscarcinoom die werden behandeld met preoperatieve chemoradiotherapie.<sup>39</sup> Bij 14 patiënten kon een microscopisch complete resectie worden verricht, bij één patiënt een macroscopisch complete resectie en bij drie patiënten was een resectie niet mogelijk. De actuariële driejaarsoverleving was 43%.

## Conclusie

Niveau 3	Er is geen standaardbehandeling voor patiënten met een T <sub>4</sub> -oesofaguscarcinoom.  C Chak <sup>36</sup> ; Kaneko <sup>37</sup> ; Nishimura <sup>38</sup>
----------	---

## Overige overwegingen

Afhankelijk van de patiëntkarakteristieken en de tumoruitbreiding zal voor een patiënt met een T<sub>4</sub>-oesofaguscarcinoom een behandelingsplan moeten worden opgesteld. De klinische presentatie en bijbehorende problematiek van deze patiënten zijn divers en er kan geen uniform behandelingsvoorstel worden gegeven. Het behandelingsadvies voor een patiënt met een T<sub>4</sub>-tumor zal daarom maatwerk moeten zijn. Mogelijke behandelingsplannen kunnen bestaan uit palliatieve behandelingen om de passage te verbeteren door middel van stentplaatsing of brachytherapie, palliatieve radiotherapie en stentplaatsing ter behandeling van een fistel. Bij een beperkt aantal patiënten in een goede conditie en een minder uitgebreide tumor is een behandeling met bijvoorbeeld (chemo)radiotherapie te overwegen. Gezien de vaak complexe problematiek zijn deze patiënten gebaat bij een multidisciplinaire aanpak.

## Aanbevelingen

Afhankelijk van de patiëntkarakteristieken en de tumoruitbreiding zal bij patiënten met een T4-oesofaguscarcinoom bij voorkeur worden gekozen voor een korte palliatieve behandeling of een behandeling gericht op palliatie op de langere termijn, zoals (chemo)radiotherapie. Patiënten met een fistel komen, afhankelijk van de plaats en de grootte van de fistel, in aanmerking voor stentplaatsing.

### 6.7 Niet-chirurgische in opzet curatieve behandelingsmogelijkheden: radiotherapie alleen en chemoradiotherapie

Een aantal patiënten met een in principe resectabel oesofaguscarcinoom komt niet voor een resectie in aanmerking vanwege aanwezige comorbiditeit. Een groot deel van deze patiënten wordt behandeld met radiotherapie al of niet gecombineerd met chemotherapie met als doel om een langdurige tumorcontrole en palliatie van symptomen te bewerkstelligen en mogelijk zelfs curatie. Radiotherapie en chemotherapie kunnen gelijktijdig worden gegeven (concomitante chemoradiotherapie) of sequentieel (radiotherapie na afloop van de chemotherapie).

In totaal zijn er tien fase-III-onderzoeken met concomitante chemoradiotherapie en vijf onderzoeken met sequentiële chemoradiotherapie gepubliceerd.<sup>40-54</sup> De details van de onderzoeken staan in *tabel 13, bijlage 7*. Verder is er een meta-analyse (Cochrane) van deze onderzoeken gepubliceerd.<sup>55,56</sup> Twee van de 15 onderzoeken zijn niet in de meta-analyse meegenomen: één vanwege het feit dat het onderzoek alleen vijf keer in abstractvorm is gepubliceerd (Kolaric) en één wegens onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.<sup>45</sup> De conclusie van de meta-analyse is dat na concomitante chemoradiotherapie er een significante afname is van de één- en tweajaarsmortaliteit ten opzichte van radiotherapie alleen met een absolute afname van de mortaliteit met 9% (95%-BI: 2-17%) en 8% (95%-BI: 1-7%) respectievelijk. Wel gaat een behandeling met chemoradiotherapie met meer toxiciteit gepaard dan een behandeling met radiotherapie alleen.

## Conclusie

Niveau I

Concomitante chemoradiotherapie leidt bij patiënten met een oesofaguscarcinoom die niet voor een resectie in aanmerking komen vanwege aanwezige comorbiditeit, tot een significant betere lokale controle en overleving vergeleken met radiotherapie alleen. Een behandeling met chemoradiotherapie heeft significant meer bijwerkingen dan een behandeling met radiotherapie alleen.

A1 Wong<sup>55</sup>

A2 Cooper<sup>42</sup>

## Overige overwegingen

Bij veel van de genoemde fase-III-onderzoeken moeten kanttekeningen worden geplaatst, zoals inclusie van slechts een gering aantal patiënten in het onderzoek, stadiëringsprocedures die niet voldoen aan de huidige maatstaven, inclusie van patiënten met een T<sub>4</sub>-tumor of beperkte lymfogene metastasering tegelijk met patiënten met een tumorstadium T<sub>1-3</sub>-N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>. In een aantal onderzoeken wordt radiotherapie gecombineerd met bleomycine en methotrexaat alleen, combinaties die zeer waarschijnlijk minder effectief zijn dan combinaties met bijvoorbeeld cisplatine en 5-fluorouracil en radiotherapie. In vier onderzoeken worden radiotherapieschema's gebruikt met een onderbreking van drie weken. Hierdoor neemt mogelijk de toxiciteit af, maar ook de effectiviteit. Tegenwoordig worden dergelijke schema's niet meer gebruikt. De conclusie betreffende de biologische effectieve dosis (BED) in de meta-analyse moet voorzichtig worden geïnterpreteerd. De patiëntenaantallen en de geringe variatie in BED maken de conclusies betrekkelijk.

Chemoradiotherapie is een behandeling die met meer toxiciteit gepaard gaat dan radiotherapie alleen. In een gerandomiseerd onderzoek (n = 236) werd combinatie-chemoradiotherapie tot een dosis van 64,8 Gy vergeleken met chemoradiotherapie tot een dosis van 50,4 Gy. In de arm met de hogere dosis werd meer toxiciteit waargenomen. De overleving was in beide armen gelijk.<sup>57</sup>

Indien wordt gekozen voor chemoradiotherapie conform het RTOG-onderzoek, beveelt de werkgroep een dosis equivalent van 50 Gy in 25 fracties in vijf weken aan in combinatie met cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup> i.v. op de eerste dag van week 1, 5, 8 en 11) en 5 FU (1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. via continu infuus op de eerste vier dagen van week 1, 5, 8 en 11).<sup>42</sup>

Voor patiënten bij wie chemoradiotherapie niet mogelijk is, maar bij wie wel een in opzet curatieve bestraling wordt gegeven, beveelt de werkgroep een totale dosis equivalent van 60-70 Gy in fracties van 2 Gy door middel van uitwendige bestraling of een equivalente combinatie van in- en uitwendige bestraling, aan.<sup>62</sup>

## Aanbeveling

De werkgroep adviseert om patiënten met een oesofaguscarcinoom die niet voor een resectie in aanmerking komen, indien hun conditie dit toelaat, te behandelen met concomitante chemoradiotherapie, zo mogelijk in onderzoeksverband.

Zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 13.

## 6.8 Gecombineerde chemo- en radiotherapie al dan niet gevolgd door operatie en de gevolgen voor de voedselinname

Bijwerkingen van gecombineerde chemoradiotherapie zijn onder andere mucositis, misselijkheid, braken en oesofagitis met als gevolg een verminderde voedselinname.<sup>58,59</sup>

Oesofagitis werd in het onderzoek van Jeremic gezien bij 50% van de patiënten. Graad 3-oesofagitis werd gezien bij 11 van de 28 patiënten en graad 4 bij 3 van de 28 patiënten.<sup>58</sup>

De oesofagitis trad in het retrospectieve onderzoek van Safran reeds op gedurende de behandeling en herstelde zich één tot twee weken na afloop van de behandeling. De voedselinname kan hierdoor echter dermate worden beperkt dat enterale voeding noodzakelijk is.<sup>59</sup>

De samenstelling van de chemotherapiekuren, de interval tussen de toediening van chemotherapie en de radiotherapie en het gebruikte radiotherapieschema (onder andere aantal fracties, fractiedosis, totale dosis, uitgebreidheid van het bestralingsveld) kunnen de ernst van de oesofagitis beïnvloeden evenals de overige bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van gecombineerde chemoradiotherapie.<sup>58,59</sup>

In het onderzoek van Bozzetti kregen patiënten met passagestoornissen voorafgaande aan de gecombineerde behandeling sondevoeding. De overige patiënten namen een normale voeding tot zich. Na afloop van het onderzoek kon geen verschil worden aangetoond tussen beide groepen met betrekking tot de tolerantie dan wel respons op de gecombineerde chemo- en radiotherapeutische behandeling, de resectabiliteit en de mediane overleving.<sup>60</sup>

Sikora volgde een groep van 45 patiënten. Patiënten bij wie sprake was van een inadequate voedselinname (gedefinieerd als < 1.000 kcal op twee achtereenvolgende dagen), kregen totale parenterale voeding (TPV). Degenen bij wie de voedselinname nog voldoende was, werden gestimuleerd energierijke voeding te gebruiken. Dertig van de 45 patiënten werden uiteindelijk met TPV gevoed en 15 van de 45 oraal. De TPV-groep kon zowel een significant hogere dosering cytostatica als radiatie verdragen. Er was echter geen verschil aantoonbaar in behandelingsgerelateerde bijwerkingen, het aantal postoperatieve complicaties, de mortaliteit en de totale opnameduur tussen beide groepen.<sup>61</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Gecombineerde chemoradiotherapie gaat gepaard met tal van bijwerkingen die van invloed zijn op de voedselinname en de voedingstoestand.</p> <p>C <i>Jeremic</i><sup>58</sup>; <i>Safran</i><sup>59</sup></p>
Niveau 3	<p>Gecombineerde chemoradiotherapie kan gepaard gaan met oesofagitis, wat de voedselinname beperkt, waardoor eventueel sondevoeding noodzakelijk is.</p> <p>C <i>Safran</i><sup>59</sup></p>
Niveau 3	<p>Het toedienen van totale parenterale voeding gedurende de behandeling met gecombineerde chemoradiotherapie bij een patiënt met oesofaguscarcinoom resulteert niet in een reductie van mortaliteit, morbiditeit, bijwerkingen en verblijfsduur in het ziekenhuis dan wel op de ICU.</p> <p>C <i>Sikora</i><sup>61</sup></p>

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling gedurende de behandeling met gecombineerde chemoradiotherapie bij een patiënt met oesofaguscarcinoom de voedselinname te evalueren en zo nodig te starten met dieetmaatregelen.

## Literatuur

1. Marks RD Jr, Scruggs HJ, Wallace KM. Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1976;38:84-9.
2. Nakayama K, Kinoshita Y. Cancer of the gastrointestinal tract. II. Esophagus: Treatment – localized and advanced. Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation. *JAMA* 1974;227:178-81.
3. Parker EF, Gregorie HB. Carcinoma of the esophagus. Long-term results. *JAMA* 1976;235:1018-20.
4. Lanschot JJ van, Tilanus H, Obertop H. Surgical treatment of esophageal cancer [2] (multiple letters). *N Engl J Med* 2003;(0028-4793):1177-9.
5. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992;24:108-13.
6. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Dalesio O, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study by the EORTC. *Recent Results Cancer Res* 1988;110:1-13.
7. Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:690-2.
8. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16:1104-9.
9. Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:325-7.
10. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Oesophageal Cancer Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001799.
11. Kelsen DP, Ilson DH. Chemotherapy and combined-modality therapy for esophageal cancer. *Chest* 1995;107:6-232S.
12. Hilgenberg AD, Carey RW, Wilkins EW Jr, Choi NC, Mathisen DJ, Grillo HC. Preoperative chemotherapy, surgical resection, and selective postoperative therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1988;45:357-63.
13. Kok TC, Lanschot JJB van, Siersema PD, Overhagen H van, Tilanus HW. Neoadjuvant chemotherapy in operable squamous cell cancer of the esophagus: final report of a phase III multicenter randomised trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;17. Abstract.
14. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:210-7.
15. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:242-8.
16. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992;127:1446-50.



17. Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S, et al. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994;56:191-7.
18. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
19. Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91:2165-74.
20. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
21. Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001556. Review.
22. Urschel JD. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;3:274-9.
23. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepato-gastroenterology* 1994;41:391-3.
24. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7.
25. Prise E le, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-84.
26. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-13.
27. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
28. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113:138-47.
29. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123-30.
30. Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995;19:444-9.
31. Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, Miao YJ, Wang M, Yin WB, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:331-6.
32. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:205-9.
33. Pouliquen X, Levard H, Hay JM, McGee K, Fingerhut A, Langlois-Zantin O. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 1996;223:127-33.
34. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49:534-9.

35. Fockens P, Kisman K, Merkus MP, Lanschot JJ van, Obertop H, Tytgat GN. The prognosis of esophageal carcinoma staged irresectable (T4) by endosonography. *J Am Coll Surg* 1998;186:17-23.
36. Chak A, Canto M, Gerdes H, Lightdale CJ, Hawes RH, Wiersema MJ, et al. Prognosis of esophageal cancers preoperatively staged to be locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound (EUS): a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:501-6.
37. Kaneko K, Ito H, Konishi K, Kurahashi T, Ito T, Katagiri A, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer* 2003;88:18-24.
38. Nishimura Y, Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Yagyu Y, Shigeoka H. Prospective trial of concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for T4 esophageal cancer with or without fistula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:134-9.
39. Raemdonck D van, Cutsem E van, Menten J, Ectors N, Coosemans W, Leyn P de, et al. Induction therapy for clinical T4 oesophageal carcinoma; a plea for continued surgical exploration. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:828-37.
40. Andersen AP, Berdal P, Edsmyr F, Hagen S, Hatlevoll R, Nygaard K, et al. Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer: a randomized clinical study. The first Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1984;2:179-88.
41. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimtchuk MJ, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67:2258-61.
42. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson J-AJ, Al Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623-7.
43. Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, Hahn RG. A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:821-6.
44. Hatlevoll R, Hagen S, Hansen HS, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M, et al. Bleomycin/cis-platin as neoadjuvant chemotherapy before radical radiotherapy in localized, inoperable carcinoma of the esophagus. A prospective randomized multicentre study: the second Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1992;24:114-6.
45. Hukku S, Fernandes P, Vasishta S, Sharma VK. Radiation therapy alone and in combination with bleomycin and 5-fluorouracil in advanced carcinoma esophagus. *Indian J Cancer* 1989;26:131-6.
46. Kaneta T, Takai Y, Nemoto K, Kakuto Y, Ogawa Y, Ariga H, et al. [Effects of combination chemoradiotherapy with daily low-dose CDDP for esophageal cancer -- results of a randomized trial]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997;24:2099-104.
47. Hishikawa Y, Miura T, Oshitani T, Yoshimura H, Ono K, Takahashi M, et al. A randomized prospective study of adjuvant chemotherapy after radiotherapy in unresectable esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 1991;4:2-90.
48. Kolaric K, Zupanc D, Tometic Z, et al. Radiation alone vs radiation + chemotherapy (ddp + 5FU) in locoregional advanced esophageal cancer – Preliminary report of a prospective randomized study. *Ann Oncol* 1. 1990. Abstract.
49. Lu XJ, Miao RH, Li XQ. Combination of selective arterial infusion chemotherapy with radiotherapy in the treatment of advanced esophageal carcinoma. *Chin J Clin Oncol* 1995;22:4-265.
50. Roussel A, Haeghele P, Paillot B, et al. Results of the EORTC GTCCG phase III trial of irradiation versus irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13. Abstract.
51. Roussel A, Bleiberg H, Dalesio O, Jacob JH, Haeghele P, Jung GM, et al. Palliative therapy of inoperable oesophageal carcinoma with radiotherapy and methotrexate: final results of a controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:67-72.
52. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998;21:462-5.

53. Zhang ZF. [Radiation combined with bleomycin in esophageal carcinoma – a randomized study of 99 patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1984;6:372-4.
54. Zhou JC. [Randomized trial of combined chemotherapy including high dose cisplatin and radiotherapy for esophageal cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1991;13:291-4.
55. Wong R, Malhaner RA. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002092.
56. Wong RK, Malhaner RA, Zuraw L, Rumble RB. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:930-42.
57. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
58. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Matovic Z, Milicic B, Milisavljevic S, et al. Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-fluorouracil/cisplatin chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1061-6.
59. Safran H, Gaissert H, Akerman P, Hesketh PJ, Chen MH, Moore T, et al. Paclitaxel, cisplatin, and concurrent radiation for esophageal cancer. *Cancer Invest* 2001;19:1-7.
60. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Bidoli P, Bonfanti G, Montalto F, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori* 1998;84:681-6.
61. Sikora SS, Ribeiro U, Kane JM, Landreneau RJ, Lembersky B, Posner MC. Role of nutrition support during induction chemoradiation therapy in esophageal cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:18-21.
62. Flores AD, Nelems B, Evans K, Hay JH, Stoller J, Jackson SM. Impact of new radiotherapy modalities on the surgical management of cancer of the esophagus and cardia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:937-44; Hishikawa, Radther *Oncol* 1991: zie p. 192 concept, Cooper 1999.



## Hoofdstuk 7

# Specifieke perioperatieve maatregelen

### 7.1 Preoperatieve screening

Het doel van het preoperatieve onderzoek is het opsporen van onderliggende ziekten, het voorspellen van perioperatieve complicaties, het verzamelen van uitgangswaarden en algemene screening. Het verrichten van uitgebreid preoperatief aanvullend onderzoek heeft echter weinig invloed op het perioperatief management van de anesthesist en chirurg.<sup>1,3</sup> In grote onderzoeken werd aangetoond dat 60-70% van het preoperatief verricht onderzoek onnodig was indien er een zorgvuldige anamnese was afgenomen en lichamelijk onderzoek was verricht.<sup>4,6</sup> Hoewel in de meeste onderzoeken retrospectieve analyses werden gedaan, laat ook een tweetal prospectieve onderzoeken zien dat beperkt maar gericht, of in het geheel geen aanvullend onderzoek geen negatieve invloed heeft op het postoperatieve beloop ten opzichte van een uitgebreid preoperatief onderzoek.<sup>7,8</sup> Vooral bij operaties met een laag risico is de aanvullende waarde van laboratoriumonderzoek en ECG afwezig.<sup>2</sup> Recentelijk is een systematische analyse verricht van alle onderzoeken die het preoperatief onderzoek evalueren.<sup>9</sup> Deze gegevens van het NICE-onderzoek worden in een tabel weergegeven ten opzichte van de richtlijnen zoals opgesteld door het CBO over preoperatief onderzoek (zie tabel 7.1).<sup>10,11</sup>

Tabel 7.1 Preoperatief onderzoek

	ECG	Hb-bepaling	Hemostase	Overig
CBO <sup>11</sup>	Mannen en vrouwen > 60 jaar	Nee	Indien de anamnese daartoe aanleiding geeft	Creatininebepaling indien leeftijd > 60 jaar
NICE <sup>9</sup>	Mannen en vrouwen < 60 jaar die roken of astmatisch zijn Mannen en vrouwen > 80 jaar	Mannen en vrouwen > 60 jaar die een grote operatie ondergaan	Nee	Creatininebepaling indien leeftijd > 40 jaar voor een grote operatie Dipstick in de urine bij alle patiënten > 16 jaar

### Conclusie

Niveau 3

Bij patiënten ouder dan 60 jaar die een oesofagusresectie ondergaan, is preoperatief onderzoek in de vorm van een ECG en een creatininebepaling aangewezen. Bij aanwezigheid van cardiale en/of pulmonale risicofactoren dan wel cardiale en/of pulmonale ziekte wordt dit onderzoek uitgebreid.

C NICE<sup>9</sup>

## Aanbeveling

Bij patiënten ouder dan 60 jaar die een oesofagusresectie ondergaan, wordt een ECG gemaakt en een creatininebepaling verricht. Aanvullend onderzoek gebeurt alleen op indicatie.

## Literatuur

1. Loder RE. Routine pre-operative chest radiography. 1977 compared with 1955 at Peterborough District General Hospital. *Anaesthesia* 1978;33:972-4.
2. Roizen MF. More preoperative assessment by physicians and less by laboratory tests. *N Engl J Med* 2000;342:204-5.
3. Sagel SS, Evens RG, Forrest JV, Bramson RT. Efficacy of routine screening and lateral chest radiographs in a hospital-based population. *N Engl J Med* 1974;291:1001-4.
4. Kaplan EB, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Roizen MF, Beal SL, Cohen SN, et al. The usefulness of preoperative laboratory screening. *JAMA* 1985;253:3576-81.
5. Macario A, Roizen MF, Thisted RA, Kim S, Orkin FK, Phelps C. Reassessment of preoperative laboratory testing has changed the test-ordering patterns of physicians. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:539-47.
6. Velanovich V. The value of routine preoperative laboratory testing in predicting postoperative complications: a multivariate analysis. *Surgery* 1991;109(3 Pt 1):236-43.
7. Narr BJ, Warner ME, Schroeder DR, Warner MA. Outcomes of patients with no laboratory assessment before anesthesia and a surgical procedure. *Mayo Clin Proc* 1997;72:505-9.
8. Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Feldman MA, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. *N Engl J Med* 2000;342:168-75.
9. Preoperative tests, the use of routine preoperative tests for elective surgery. NICE (National Institute for Clinical Excellence) (ed). Guideline 3. 2003. Report.
10. Garcia-Miguel FJ, Serrano-Aguilar PG, Lopez-Bastida J. Preoperative assessment. *Lancet* 2003;362:1749-57.
11. Toetsing van het preoperatief onderzoek. CBO, 1986.

## 7.2 Perioperatieve voeding

### Preventie ondervoeding in de preoperatieve fase

Een combinatie van dysfagie, medicatiegerelateerde anorexie, mucositis, braken en mogelijk een veranderde stofwisseling door de tumor zelf, kan bij de patiënt met een onbehandeld oesofaguscarcinoom resulteren in ernstig gewichtsverlies en ondervoeding.<sup>1-8</sup> Gewichtsverlies, als uiting van een afname van zowel 'lean body mass' (vetvrije massa) als vetmassa, is aantoonbaar bij ruim 90% van de patiënten en wordt gezien als meest veranderde parameter met betrekking tot de voedingstoestand.<sup>7</sup> Meunier beschrijft een gewichtsverlies van meer dan 15% binnen zes maanden bij 11 van de 32 patiënten die een palliatieve operatieve ingreep ondergingen wegens een oesofaguscarcinoom.<sup>9</sup>

Het retrospectieve onderzoek van Kelley (n = 67) bij 54 onbehandelde patiënten met een oesofaguscarcinoom en 13 patiënten die vóór het onderzoek reeds enige vorm van behandeling hadden ondergaan (chemotherapie, radiotherapie, PEG-plaatsing, exploratieve operatie),

beschrijft gewichtsverlies bij 6% van de patiënten. De aard van gewichtsverlies wordt niet beschreven.<sup>3</sup>

In de westerse wereld behoeft gewichtsval niet samen te gaan met ondergewicht; dit door de hoge prevalentie van overgewicht en obesitas.<sup>8</sup> Ondervoeding bij ziekte, oftewel klinische depletie, wordt gedefinieerd als een tekort aan energie en voedingsstoffen in het lichaam als gevolg van ziekte.<sup>10</sup> Ondervoeding is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij deze patiëntengroep.<sup>7</sup>

De daadwerkelijke prevalentie van ondervoeding bij patiënten met een oesofaguscarcinoom is niet bekend. Schattingen over de prevalentie van ondervoeding bij patiënten die een gastro-intestinale operatie ondergaan, lopen uiteen van 0 tot 4%.<sup>3,11-13</sup>

Deze variatie heeft te maken met onduidelijkheden omtrent de definitie. Het is niet duidelijk wat precies wordt verstaan onder ondervoeding.<sup>11</sup>

Ondervoeding resulteert in een verminderde immuunrespons, een minder goede darmwerking en barrièrefunctie van de darm, een afname van de haematopoïes en een afgenomen kwaliteit van leven.<sup>1,3,7,9,10,14</sup>

Preoperatieve ondervoeding gaat samen met een verhoogde postoperatieve morbiditeit en mortaliteit (Zie *Eiwit- en energiebehoefte in de postoperatieve fase*, pag. 95).<sup>1,7,12,14-16</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Verschillende factoren, onder andere dysfagie, resulteren bij patiënten met een onbehandeld oesofaguscarcinoom in gewichtsverlies en uiteindelijk in ondervoeding door een afname van vet- en 'lean body mass'.</p> <p>C Bozzetti<sup>1</sup>; Mercer<sup>4</sup>; Kelley<sup>3</sup>; Blazeby<sup>14</sup></p>
Niveau 3	<p>Preoperatieve ondervoeding gaat postoperatief samen met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.</p> <p>C Bozzetti<sup>1</sup>; Blazeby<sup>14</sup>; Bruun<sup>12</sup></p>

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om reeds in een vroeg stadium bij patiënten met een oesofaguscarcinoom het lichaamsgewicht te controleren, de voedselinname te evalueren en zo nodig te starten met voedingsinterventie.

## Insuline- en glucosetoediening in de pre- en postoperatieve fase

Insulineresistentie is van invloed op zowel het glucose-, vet- als eiwitmetabolisme.<sup>17,18</sup> Toediening van een koolhydraatoplossing kort voor de operatie wordt in verband gebracht met een minder grote insulineresistentie in de postoperatieve situatie en zou de opnameduur verkorten, van invloed zijn op het welbevinden van de patiënt en bijdragen tot een reductie van dorst, honger en angst.<sup>19,20</sup>

Een orale, bij voorkeur polymere, koolhydraatbron tot twee à drie uur voor de operatie zou even effectief zijn als intraveneuze glucosetoediening.<sup>21</sup>

Het ontstaan van insulineresistentie in de postoperatieve fase hangt mede samen met een hypocalorische voeding gedurende meerdere (drie tot zeven) dagen met een geringe hoeveelheid glucose.<sup>18</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Toediening van een orale of intraveneuze koolhydraatrijke oplossing tot twee à drie uur voor de operatie reduceert dorst-, honger- en angstgevoelens en mogelijk insulineresistentie.

C *Soop*<sup>20</sup>  
D *Thorell*<sup>18</sup>

## Aanbeveling

Om postoperatieve insulineresistentie tegen te gaan is het zinvol om patiënten tot twee à drie uur voor de operatie intraveneus, oraal of per voedingssonde een glucosehoudende vloeistof toe te dienen.

## Orale bijvoeding in de perioperatieve fase

In het gerandomiseerde onderzoek van MacFie werd bij 100 patiënten die een electieve gastro-intestinale chirurgische ingreep ondergingen, de effectiviteit van bijvoeding geëvalueerd. Er werden vier subgroepen geformeerd. Naast hun gebruikelijke orale voeding, kregen 24 patiënten zowel pre- als postoperatief orale drinkvoeding (groep 1), 24 patiënten alleen preoperatief (groep 2) en 27 patiënten alleen postoperatief (groep 3). Groep 4 (25 patiënten) kreeg geen bijvoeding toegediend. De drinkvoeding werd preoperatief gemiddeld 15 dagen (5-59 dagen) genuttigd en postoperatief gemiddeld 8 dagen (0-20 dagen). De gemiddelde dagelijkse energie- en eiwitinname uit drinkvoeding bedroeg preoperatief respectievelijk 507 kcal (72-600) en 16,9 gram eiwitten. Postoperatief bedroeg dit respectievelijk 252 kcal (0-600) en 8,4 gram eiwitten. De pre- en/of postoperatieve toediening van orale drinkvoeding bleek niet van invloed te zijn op het gemiddelde perioperatieve gewichtsverlies. Tussen de vier patiëntengroepen was geen verschil aantoonbaar in aantal postoperatieve complicaties, mortaliteit, opnameduur, mate van angst of depressie dan wel de mate van activiteit na zes maanden.<sup>22</sup>

In een review van Baldwin naar de effectiviteit van onder andere orale drinkvoeding bij ziektegerelateerde ondervoeding in het algemeen, worden vier onderzoeken vergeleken waarbij patiënten alleen voedingsadviezen dan wel voedingsadviezen met orale drinkvoeding kregen.<sup>11</sup> Op meetmoment 3-6 maanden resulteerden voedingsadviezen in combinatie met bijvoeding in een significante gewichtstoename. Op meetmoment 1-3 maanden resulteerde de combinatietherapie in een geringe significante verbetering van de MAMC (= bovenarm-spieromtrek) en een significante verbetering van de knijpkracht. De mortaliteit in beide



groepen was op meetmoment 3 maanden echter vergelijkbaar.<sup>11</sup> Uit vier andere onderzoeken in deze review waarbij enkel voedingsadviezen worden vergeleken met het drinken van orale bijvoeding (zonder dieetadvisering), bleek op meetmoment 3 maanden het gebruik van orale drinkvoeding samen te gaan met een significante gewichtstoename en totale energie-inname. Dit was echter niet van invloed op de mortaliteit, het aantal ziekenhuisopnamen dan wel een toename van de MAMC, TSF (= tricepshuidploidikte) of knijpkracht. Tussen beide groepen was geen significant verschil aantoonbaar.<sup>11</sup>

## Conclusie

Niveau I

Perioperatieve orale drinkvoeding bij electieve gastro-intestinale chirurgie gaat gepaard met een toename van de eiwit- en energie-inname en mogelijk met gewichtstoename, maar resulteert niet in een gereduceerde morbiditeit, mortaliteit of een kortere opnameduur.

A1 *Baldwin*<sup>11</sup>

B *MacFie*<sup>22</sup>

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling bij electieve gastro-intestinale chirurgie terughoudend te zijn met het stimuleren van orale drinkvoeding gezien het gebrek aan aangetoonde effectiviteit.

## Immunonutritie in de perioperatieve fase

Men spreekt van immunonutritie na toevoeging van een of meer (voedings)stoffen aan orale of enterale voeding. Naast een bron voor eiwit en energie zouden immunonutriënten een positief effect hebben op het immuunsysteem.<sup>23</sup> De meest voorkomende toevoegingen zijn arginine, glutamine, omega-3-vetzuren, nucleotiden en 'medium chain triglycerides' (MCT)-vetzuren. In de drie meta-analyses die zijn uitgevoerd, zijn zowel pre- als postoperatieve onderzoeken opgenomen.<sup>24-26</sup> De meta-analyse van Heyland is het meest volledig. Toediening van immunonutriënten rond electieve chirurgische ingrepen gaat samen met een reductie van het aantal infecties (RR: 0,53, 95%-BI: 0,42-0,68) en een kortere ziekenhuisopname (-0,76 dagen, 95%-BI: -1,14--0,7).<sup>25</sup> De uitkomsten van het gerandomiseerde onderzoek dat is uitgevoerd na publicatie van deze drie meta-analyses, zijn overeenkomstig.<sup>27</sup>

Er is echter literatuur verschenen die het gebruik van argininerijke (enterale) immunonutritie bij ernstig zieke patiënten in verband brengt met een verhoogde mortaliteit door een ongewenste toename van stikstofoxide (NO).<sup>28,29</sup> Zowel in de artikelen als de reviews komt niet duidelijk naar voren hoeveel patiënten met een oesofaguscarcinoom zijn geïncludeerd.

## Conclusies

Niveau 1	<p>Het gebruik van immunonutritie in de perioperatieve fase gaat gepaard met een significante afname van het aantal infectieuze complicaties en met een kortere ziekenhuisopname.</p> <p>A1 <i>Beale</i><sup>24</sup>; <i>Heyland</i><sup>25</sup>  A2 <i>Senkal</i><sup>27</sup></p>
Niveau 2	<p>Het gebruik van argininerijke enterale immunonutritie in de perioperatieve fase gaat bij ernstig zieke patiënten mogelijk gepaard met een toename van de mortaliteit.</p> <p>B <i>Atkinson</i><sup>28</sup>; <i>Bertolini</i><sup>29</sup></p>

## Aanbeveling

Op grond van de beschikbare literatuur is er mogelijk plaats voor het gebruik van immunonutritie in de perioperatieve fase bij stabiele patiënten met een oesofaguscarcinoom.

Bij ernstig zieke patiënten is terughoudendheid geboden met argininerijke immunonutritie.

## Eiwit- en energiebehoefte en overvoeding in de postoperatieve fase

Ondervoeding gaat postoperatief samen met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, een langer verblijf op de IC, een slechtere genezing van de cervicale anastomose en een minder goede prognose.<sup>7,12,15,16,30</sup>

Het optreden van naadlekkage hangt onder andere samen met ernstige ondervoeding.<sup>31</sup>

Niet voeden gedurende metabole stress resulteert in verlies van 'lean body mass' en stimuleert een negatieve stikstofbalans. Bij 1,5-1,7 gram eiwit/kg actueel lichaamsgewicht/dag wordt de eiwitsynthese maximaal gestimuleerd. Meer dan 1,8 eiwit/kg lichaamsgewicht/dag zou, door het streven naar evenwicht, resulteren in een toename van de afbraak.<sup>16,32</sup>

De energiebehoefte na de operatie kan op velerlei wijzen worden berekend en benaderd. Jolliet stelt de energiebehoefte pragmatisch vast op respectievelijk 25-30 en 20-25 'non-proteïn'-kcal per kilogram actueel lichaamsgewicht per dag voor mannen en vrouwen.<sup>16</sup>

Een transthoracale oesofagusresectie met lymfklierdissectie resulteert in een significante toename van de 'Resting Energy Expenditure' (REE) ten opzichte van de preoperatieve situatie.<sup>30,33</sup>

De hiervoor beschreven aanbeveling voor eiwitten en energie wordt gehanteerd bij patiënten met een BMI tot 25. Voor patiënten met een BMI boven de 25 geldt een gecorrigeerde aanbeveling. Er dient dan te worden teruggerekend naar een BMI van 25.

Overvoeding kan resulteren in complicaties zoals het zogenoemde 'refeeding'-syndroom, hyperglykemie, hypertriglyceridemie en leververvetting.<sup>12</sup>

In de literatuur wordt geen specifiek eiwit- of energieadvies gegeven voor patiënten in de postoperatieve fase na een oesofagusresectie met buismaagreconstructie.

Naar de voedingsbehoefte van patiënten die een oesofagusresectie met buismaagreconstructie hebben ondergaan, is weinig onderzoek gedaan.

## Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve ondervoeding postoperatief resulteert in een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. <i>C Bruce<sup>30</sup>; Bozzetti<sup>1</sup></i>
Niveau 3	Een oesofagusresectie gaat gepaard met een verhoogde eiwit- en energiebehoefte. <i>C Bruce<sup>30</sup>; Bruun<sup>12</sup>; Sato<sup>33</sup></i>

## Aanbeveling

In de postoperatieve fase kan men overwegen om gedurende metabole stress te streven naar een inname van 1,5-1,7 gram eiwitten per kilogram actueel lichaamsgewicht per dag en 25-30 kcal voor mannen en 20-25 kcal voor vrouwen per kilogram actueel lichaamsgewicht per dag. Hyperalimentatie dient te worden voorkomen, omdat dit samen kan gaan met metabole ontregelingen.

## Voedingsgerelateerde klachten in de postoperatieve fase

De volgende voedingsgerelateerde klachten na een oesofagusresectie met buismaag reconstructie worden beschreven: dysfagie (vooral bij voeding met een vaste consistentie), reflux, syndroom van de kleine maag, 'dumping'-klachten (vooral bij jongere patiënten en vrouwen), gestoorde maagontleding, matige voedingstoestand, gewijzigd defecatiepatroon, ontstaan van galstenen en psychosociale klachten met betrekking tot de voeding.<sup>34-37</sup>

In de eerste maand na de operatie ervaren patiënten volgens Brooks de meeste problemen, namelijk gebrek aan eetlust, dumping, gewichtsverlies, verandering in de voedselinname en maagdarmklachten.<sup>38</sup> Na vijf jaar ervaart 84% van de patiënten na operatie nog altijd voedingsgerelateerde klachten.<sup>37</sup> Volgens enkele auteurs is 30% van de patiënten tien jaar na de operatie niet tevreden over de dagelijkse voedselinname.<sup>35-39</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Een oesofagusresectie gaat gepaard met tal van voedingsgerelateerde klachten, onder andere dysfagie, reflux, syndroom van de kleine maag en dumping.

B *Gawaad*<sup>36</sup>

C *Baba*<sup>34</sup>; *De Boer*<sup>35</sup>; *McLarty*<sup>37</sup>

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling in de postoperatieve fase langdurig het lichaamsgewicht, de voedselinname en de aanwezigheid van aan voeding gerelateerde klachten te evalueren. Bij gewichtsverlies, onvoldoende inname en bij klachten, kan door middel van dieetadviezen zo nodig met orale drinkvoeding dan wel (nachtelijke) enterale voeding worden geprobeerd gewichtsverlies te voorkomen en de voedingstoestand te verbeteren.

### Enterale voeding algemeen, pre- en postoperatief

Enterale voeding (sondevoeding) is een volwaardig en veilig alternatief voor patiënten bij wie het maagdarmkanaal (gedeeltelijk) functioneert, maar die niet (voldoende) kunnen, mogen of willen eten.<sup>15,40,41</sup> Enterale voeding reduceert zowel de metabole respons op stress als de aanmaak van acutefase-eiwitten en wordt gezien als de kunstmatige voeding van eerste keuze.<sup>16,42,43</sup> Complicaties van het toedienen van sondevoeding zijn fysiologisch, mechanisch, technisch of infectieus van aard.<sup>15,16,44</sup> Het is onduidelijk of het ontbreken van peristaltiek een contra-indicatie is voor enterale voeding.<sup>15,16,44</sup>

In een onderzoek van Parshad werd enterale voeding toegediend aan 24 patiënten met een onbehandeld oesofaguscarcinoom. Zeventien van hen werden op grond van drie of meer parameters als ondervoed beschouwd. Na tien dagen kon een significante toename van de tricepshuidplooi, de middenarmomtrek, de middenarmspieroemtrek, het serumalbumine en stijging van het gewicht bij 74% van de patiënten worden waargenomen.<sup>7</sup>

Enterale voeding in de preoperatieve fase resulteert in een minder groot gewichtsverlies en stabiliteit van het totaal eiwit en het serumalbumine, maar draagt niet bij tot een betere respons op (neoadjuvante) chemo- of radiotherapie, een reductie van de postoperatieve morbiditeit, een betere operabiliteit dan wel een langere mediane overleving.<sup>1,7</sup>

Enterale voeding in de postoperatieve fase na een oesofagusresectie via een naaldkatheter-jejunostomie of neussonde blijkt een veilige, goedkope methode om patiënten goed te voeden zonder grote complicaties en een nauwelijks langer durende postoperatieve ileus.<sup>45</sup>

Migratie van de sonde, metabole ontregelingen en voedingsgerelateerde maagdarmklachten blijken na de operatie snel en eenvoudig te corrigeren.<sup>4</sup>

Het aantal complicaties met een naaldkatheter-jejunostomie wordt geschat op circa 2%.<sup>46</sup>

Mede gezien de prevalentie van ondervoeding bij patiënten met een oesofaguscarcinoom is het van belang na de oesofagusresectie vroeg te starten met enterale voeding.<sup>4</sup> Vroeg

starten met enterale voeding in de postoperatieve situatie wordt in verband gebracht met een minder sterke macro-endocriene katabole respons, een toename van zowel de secretie van IgA als de productie van trofische hormonen, een snellere positieve N-balans, behoud van de darmintegriteit, een snellere wondheling, minder ziekenhuisinfecties en septische complicaties, een toename van de gastro-intestinale enzymen en hormonen, stimulatie van de motiliteit van het maagdarmkanaal, stimulering van de galblaas- en pancreasfunctie, een betere intestinale doorbloeding, een lager totaal bilirubine en minder abdominale klachten.<sup>3,47-52</sup> Iedere twee dagen die men op de IC later met voedingstherapie begint, verlengt de ziekenhuisopname met één dag.<sup>23</sup>

Het is onduidelijk wat in de literatuur daadwerkelijk wordt verstaan onder vroeg voeren. Dit varieert van starten op de verkoevertkamer tot 72 uur na de ingreep.<sup>3,16,48-51,53-55</sup> Redenen om langdurig na de operatie te voeden zijn: lekkage van de anastomose, aspiratie, anorexie en postoperatieve complicaties die leiden tot intubatie.<sup>46</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Preoperatieve toediening van enterale voeding bij patiënten met een oesofaguscarcinoom in een goede voedingstoestand resulteert niet in een betere respons op chemotherapie en/of radiotherapie, een afname van de postoperatieve morbiditeit of een langere overleving.</p> <p>C <i>Bozzetti</i><sup>1</sup> D <i>Parshad</i><sup>7</sup></p>
Niveau 3	<p>Enterale voeding na een oesofagusresectie lijkt een optimale voedingsinname zonder grote metabole verstoringen te garanderen.</p> <p>C <i>Wakefield</i><sup>45</sup></p>

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling na een oesofagusresectie gebruik te maken van enterale voeding (sondevoeding) wanneer orale voeding onvoldoende mogelijk is.

### Parenterale voeding algemeen, pre- en postoperatief

Totale parenterale voeding (TPV) is een betrouwbare methode voor de inname van vocht, eiwitten, energie, vitamines, mineralen en spoorelementen, maar brengt kathetergerelateerde risico's met zich mee.<sup>40,56</sup> TPV is niet geïndiceerd bij een intact maag-darmkanaal.

Er is geen literatuur beschikbaar die de effectiviteit van parenterale voeding laat zien indien deze korter dan zeven dagen wordt gegeven.<sup>12</sup>

Een review die 58 RCT's omvat, toont postoperatief geen verschil aan in morbiditeit en mortaliteit tussen patiënten die al dan niet parenteraal werden gevoed na een grote operatie.<sup>56</sup> Uit de review van Heyland komt niet naar voren hoeveel patiënten met een oesofaguscarcinoom in de analyse zijn opgenomen.

Perioperatieve TPV reduceert het aantal complicaties met circa 30% bij ernstig ondervoede patiënten. Ondervoeding werd in dit onderzoek gedefinieerd als meer dan 10% gewichtsverlies.<sup>57</sup> TPV resulteerde in het onderzoek van Braga in een significante toename van het aantal infecties en een afname van het aantal postoperatieve niet-infectieuze complicaties.<sup>48</sup>

## Conclusies

Niveau 3	Perioperatieve totale parenterale voeding resulteert mogelijk in een gereduceerde morbiditeit bij ernstig ondervoede patiënten. <i>A2 Bozzetti<sup>57</sup></i>
Niveau 1	Het gebruik van totale parenterale voeding in de postoperatieve fase resulteert niet in een reductie van morbiditeit en mortaliteit. <i>A1 Heyland<sup>56</sup></i>

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om in de perioperatieve fase bij patiënten met een oesofaguscarcinoom slechts gebruik te maken van parenterale voeding indien enterale voeding niet mogelijk is.

## Literatuur

- Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Bidoli P, Bonfanti G, Montalto F, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori* 1998;84:681-6.
- Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. *Semin Oncol Nurs* 1999;15:250-9.
- Kelley DJ, Wolf R, Shaha AR, Spiro RH, Bains MS, Kraus DH, et al. Impact of clinicopathologic parameters on patient survival in carcinoma of the cervical esophagus. *Am J Surg* 1995;170:427-31.
- Mercer CD, Mungara A. Enteral feeding in esophageal surgery. *Nutrition* 1996;12:200-1.
- Poroch D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 1995;18:206-14.
- Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. *Semin Oncol Nurs* 1999;15:17-25.
- Parshad R, Misra MC, Joshi YK, Kapur BM. Role of enteral hyperalimentation in patients of carcinoma oesophagus. *Indian J Med Res* 1993;98:165-9.
- Steyn RS, Grenier I, Darnton SJ, Cullen MH, Matthews HR. Weight gain as an indicator of response to chemotherapy for oesophageal carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7:382-4.
- Meunier B, Spiliopoulos Y, Stasik C, Lakehal M, Malledant Y, Launois B. Retrosternal bypass operation for unresectable squamous cell cancer of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1996;62:373-7.
- Postma B, Wesdorp RIC. Depletie of ondervoeding in het ziekenhuis. In: Stasse-Wolthuis M, Douwes AC (eds). *Ondervoeding in het ziekenhuis*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993.
- Baldwin C, Parsons T, Logan S. Dietary advice for illness-related malnutrition in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3).

12. Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. *Clin Nutr* 1999;18:141-7.
13. Meguid MM, Campos AC, Hammond WG. Nutritional support in surgical practice: Part I. *Am J Surg* 1990;159:345-58.
14. Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer. *Gut* 2001;49:227-30.
15. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines, Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(1 Suppl.):1SA-138SA.
16. Jolliet P, Pichard C, Biolo G, Chiolero R, Grimble G, Lerverve X, et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Clin Nutr* 1999;18:47-56.
17. Khoadhri L, McCowen K, Bistrian B. Perioperative hyperglycemia, infection or risk? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:79-82.
18. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:69-78.
19. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:255-9.
20. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E576-83.
21. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 2000;128:757-60.
22. MacFie J, Woodcock NP, Palmer MD, Walker A, Townsend S, Mitchell CJ. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 2000;16:723-8.
23. Tepaske R. Immunonutritie bij intensive care patiënten. *Ned Ver Intensive Care Monitor* 2001;4:19-29.
24. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
25. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
26. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229:467-77.
27. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134:1309-16.
28. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 1998;26:1164-72.
29. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29:834-40.
30. Bruce DM, Bremner CG, Park KGM, Heys SD, Meester TR de. Perioperative nutrition for patients undergoing resection of oesophageal, gastric and pancreatic malignancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3).
31. Riboli EB, Bertoglio S, Annullo G, Terrizzi A. Treatment of esophageal anastomotic leakages after cancer resection. The role of total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:82-5.
32. Sauerwein HP, Romijn JA, Soeters PB. *Kunstmatige voeding bij door ziekte veranderde stofwisseling*. 2<sup>e</sup> ed. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1998.
33. Sato N, Oyamatsu M, Tsukada K, Suzuki T, Hatakeyama K, Muto T. Serial changes in contribution of substrates to energy expenditure after transthoracic esophagectomy for cancer. *Nutrition* 1997;13:100-3.

34. Baba M, Aikon T, Natsugoe S, Kusano C, Shimada M, Nakano S, et al. Quality of life following esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma, focusing on its relationship to vocal cord palsy. *Dis Esophagus* 1998;11:28-34.
35. Boer AG de, Genovesi PI, Sprangers MA, Sandick JW van, Obertop H, Lanschot JJ van. Quality of life in long-term survivors after curative transhiatal oesophagectomy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1716-21.
36. Gawad KA, Hosch SB, Bumann D, Lubeck M, Moneke LC, Bloechle C, et al. How important is the route of reconstruction after esophagectomy: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1490-6.
37. McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC, Harmsen WS. Esophageal resection for cancer of the esophagus: long-term function and quality of life. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1568-72.
38. Brooks JA, Kesler KA, Johnson CS, Ciaccia D, Brown JW. Prospective analysis of quality of life after surgical resection for esophageal cancer: preliminary results. *J Surg Oncol* 2002;81:185-94.
39. Baba M, Aikou T, Natsugoe S, Kusano C, Shimada M, Kimura S, et al. Appraisal of ten-year survival following esophagectomy for carcinoma of the esophagus with emphasis on quality of life. *World J Surg* 1997;21:282-5.
40. Akkersdijk WL, Vos A, Werken C van der. [Feeding tubes for tube feeding]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:557-61.
41. Mathus-Vliegen EMH, Hackmann R. Aspecten van klinische voeding. Utrecht: Lemma, 1995.
42. Layon AJ, Florete OG Jr, Day AL, Kilroy RA, James PB, McGuigan JE. The effect of duodenojejunal alimentation on gastric pH and hormones in intensive care unit patients. *Chest* 1991;99:695-702.
43. Russell MK, Charney P. Is there a role for specialized enteral nutrition in the intensive care unit? *Nutr Clin Pract* 2002;17:156-68.
44. Tapia J, Murguía R, García G, los Monteros PE, Onate E. Jejunostomy: techniques, indications, and complications. *World J Surg* 1999;23:596-602.
45. Wakefield SE, Mansell NJ, Baigrie RJ, Dowling BL. Use of a feeding jejunostomy after oesophagogastric surgery. *Br J Surg* 1995;82:811-3.
46. Brock MV, Venbrux AC, Heitmiller RF. Percutaneous replacement jejunostomy after esophagogastric surgery. *J Gastrointest Surg* 2000;4:407-10.
47. Aiko S, Yoshizumi Y, Sugiura Y, Matsuyama T, Naito Y, Matsuzaki J, et al. Beneficial effects of immediate enteral nutrition after esophageal cancer surgery. *Surg Today* 2001;31:971-8.
48. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Carlo V di. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001;29:242-8.
49. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, Edlund DA, Rooney KA, Luxenberg MG, et al. Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993;34:639-43.
50. Heyland D, Cook DJ, Winder B, Brylowski L, Mark H van de, Guyatt G. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995;23:1055-60.
51. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-70.
52. Oudemans-van Straaten HM. Maatregelen ter bevordering van maagontleding bij enterale voeding. *Neth J Crit Care* 2004;6:18-27.
53. Bell SJ, Borlase BC, Swails W, Dascoulias K, Ainsley B, Forse RA. Experience with enteral nutrition in a hospital population of acutely ill patients. *J Am Diet Assoc* 1994;94:414-9.
54. Salasidis R, Fleiszer T, Johnston R. Air insufflation technique of enteral tube insertion: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1998;26:1036-9.
55. Schwartz DB. Enhanced enteral and parenteral nutrition practice and outcomes in an intensive care unit with a hospital-wide performance improvement process. *J Am Diet Assoc* 1996;96:484-9.



56. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 1998;14:423-40.
57. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:7-14.

### 7.3 Selectieve darmdecontaminatie (SDD)

De achtergrond van SDD is de gedachte dat door orale toediening van niet-resorbeerbare antibiotica in de vorm van polymyxine B, amfotericine B en tobramycinepasta tezamen met systemische toediening van cefotaxim (cefalosporine van de derde generatie), de Gram-negatieve darmflora en de respiratoire flora in gunstige zin worden beïnvloed en overgroei van gisten zal worden tegengegaan. Hierdoor zou er sprake zijn van vermindering van het aantal nosocomiale en met name luchtweginfecties. Verschillende meta-analyses betreffende SDD in de afgelopen tien jaar hebben tot op heden geen doorslaggevend behandelingsadvies laten zien. De uitkomsten zijn verschillend, evenals de onderzoeksgroepen en de kwaliteit van de verschillende onderzoeken. Vooralnog is voor patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan, een reductie van pulmonale infecties aangetoond. Er wordt echter geen mortaliteitsreductie waargenomen.<sup>1-5</sup> Recente gegevens uit een gerandomiseerd onderzoek verricht bij intensive care-patiënten die langer dan 48 uur op een IC-afdeling waren opgenomen, laat een mortaliteitsreductie zien bij patiënten die werden behandeld met SDD ( $p < 0,02$ ). Opgemerkt moet worden dat patiënten die een electieve oesofagusresectie ondergingen, niet voldeden aan de inclusiecriteria van het onderzoek.<sup>6</sup>

#### Conclusie

Niveau 2

Mits aan de voorwaarden voor het juiste gebruik is voldaan, kan bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan, selectieve darmdecontaminatie worden toegepast.

A2 *Tetteroo*<sup>5</sup>

B *Riedl*<sup>3</sup>

#### Overige overwegingen

Er is sprake van slechts twee oudere gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan.<sup>3,5</sup> Er zijn verschillende meta-analyses waarbij het gebruik van selectieve darmdecontaminatie bij IC-patiënten een reductie van pulmonale infecties laat zien.<sup>7-9</sup> Uit één meta-analyse blijkt dat het effect van selectieve darmdecontaminatie omgekeerd evenredig is met de methodologische kwaliteit van de onderzoeken.<sup>10</sup> Het ontwikkelen van resistentie tegen antibacteriële middelen is een groot probleem in ziekenhuizen. De mate van resistentieontwikkeling is een punt van discussie tussen de verschillende wetenschappelijke verenigingen en organisaties die zich bezighouden met antibioticaprofylaxe. Vooralnog lijkt het niet verstandig hier een uitgesproken standpunt over in te nemen.

## Aanbeveling

Selectieve darmdecontaminatie kan worden overwogen bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan.

Zie *bijlage 8*, 'evidence'-tabel 14.

## Literatuur

1. Bricard H, Deshayes JP, Sillard B, Lefrancois C, Delassus P, Lochu T, et al. [Antibiotic prophylaxis in surgery of the esophagus]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13(5 suppl):S161-8.
2. Giercksky KE, Danielsen S. Antimicrobial prophylaxis in upper gastrointestinal, biliary, stomach and oesophageal surgery. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;70:45-51.
3. Riedl S, Peter B, Geiss HK, Aulmann M, Bach A, Lehnert T. [Microbiological and clinical effects of selective bowel decontamination in transthoracic resection of carcinoma of the esophagus and cardia]. *Chirurg* 2001;72:1160-70.
4. Sharpe DA, Renwick P, Mathews KH, Moghissi K. Antibiotic prophylaxis in oesophageal surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:561-4.
5. Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet* 1990;335:704-7.
6. Jonge E de, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-6.
7. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;316:1275-85.
8. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. *Chest* 1994;105:1101-8.
9. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134:170-6.
10. Nieuwenhoven CA van, Buskens E, Tiel FH van, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:335-40.

### 7.4 Peroperatieve normothermie

Peroperatieve hypothermie (< 36 °C) kan het risico op wondinfecties, bloedingen, cardiale complicaties en een vertraagd herstel verhogen.<sup>1-8</sup> Het is bekend dat patiënten vaak al met een lagere temperatuur op de operatiekamer arriveren (36,1-36,4 °C).<sup>9</sup>

Na de inleiding van de anesthesie vindt redistributie plaats van lichaamswarmte van de kern naar de periferie, met als gevolg dat de kerntemperatuur daalt. Daarnaast is er een vermindering van warmteproductie, onder andere door afname van het metabolisme, waardoor de kerntemperatuur verder daalt.<sup>10,11</sup>

Hypothermie ontstaat door een combinatie van factoren, zoals door anesthesie geïnduceerde gestoorde warmteregulatie, lage omgevingstemperatuur, factoren gerelateerd aan de chirurgie, morfologische factoren (obesitas beschermt tegen hypothermie) en leeftijd. De combinatie

van epidurale en algehele anesthesie veroorzaakt vasodilatatie, waardoor sterkere afkoeling wordt geïnduceerd.<sup>10,12-14</sup> Peroperatieve hypothermie kan gedurende enkele uren postoperatief aanhouden en kan de herstelperiode verlengen door potentiëring van anaesthetica, hemodynamische instabiliteit en het onderdrukken van de cognitieve functies.<sup>4</sup>

Hypothermie verhoogt tevens de kans op cardiale complicaties. Postoperatief rillen verhoogt het metabolisme en kan leiden tot een zuurstofgebrek waardoor myocardischemie kan ontstaan.<sup>15,16</sup>

Het beperken van peroperatieve hypothermie wordt bereikt door zo vroeg mogelijk te beginnen met actieve verwarming van de patiënt, bij voorkeur zodra de patiënt op de operatiekamer arriveert, aangezien dan de initiële redistributie van de lichaamswarmte (die ontstaat na de inductie van de anesthesie) kan worden beperkt.<sup>1,17</sup>

De methode van opwarmen door middel van warmeluchtsystemen ('forced air'-verwarming) en tevens de toepassing van infusievloeistofverwarming verdient de voorkeur.<sup>17,18</sup>

## Conclusies

Niveau I	<p>Hypothermie bij grote chirurgische ingrepen wordt veroorzaakt door de anesthesie, omgevingstemperatuur, habitus, leeftijd, grootte van de incisie en duur van de ingreep.</p> <p>A1 <i>Sessler</i><sup>0</sup>            B <i>Kongsayreepong</i><sup>13</sup>; <i>Kurz</i><sup>14</sup></p>
Niveau 2	<p>Peroperatieve hypothermie bij grote chirurgische ingrepen kan de kans op bloedingen, wondinfecties, cardiale complicaties en vertraagd herstel verhogen.</p> <p>B <i>Bock</i><sup>1</sup>; <i>Frank</i><sup>15</sup>; <i>Kurz</i><sup>3</sup>; <i>Schmied</i><sup>6</sup>; <i>Winkle</i><sup>8</sup></p>
Niveau I	<p>Het beperken van peroperatieve hypothermie bij grote chirurgische ingrepen wordt bereikt door zo vroeg mogelijk te beginnen met actieve verwarming van de patiënt.</p> <p>A1 <i>Forstot</i><sup>17</sup>            B <i>Bock</i><sup>1</sup></p>

## Aanbeveling

Bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan, dient normothermie te worden gehandhaafd, bijvoorbeeld door warmeluchtsystemen en door de toepassing van infusievloeistofverwarming.

## Literatuur

1. Bock M, Muller J, Bach A, Bohrer H, Martin E, Motsch J. Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy. *Br J Anaesth* 1998;80:159-63.
2. Caldwell MT, Murphy PG, Page R, Walsh TN, Hennessy TP. Timing of extubation after oesophagectomy. *Br J Surg* 1993;80:1537-9.
3. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
4. Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology* 1997;87:1318-23.
5. Macario A, Dexter F. What are the most important risk factors for a patient's developing intraoperative hypothermia? *Anesth Analg* 2002;94:215-20.
6. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-92.
7. Nieuwenhoven CA van, Buskens E, Tiel FH van, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:335-40.
8. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkilic CF, et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2000;91:978-84.
9. Mitchell AM, Kennedy RR. Preoperative core temperatures in elective surgical patients show an unexpected skewed distribution. *Can J Anaesth* 2001;48:850-3.
10. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000;92:578-96.
11. Stoneham M, Howell S, Neill F. Heat loss during induction of anaesthesia for elective aortic surgery. *Anaesthesia* 2000;55:79-82.
12. Joris J, Ozaki M, Sessler DI, Hardy AF, Lamy M, McGuire J, et al. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. *Anesthesiology* 1994;80:268-77.
13. Kongsayreepong S, Chaibundit C, Chadpaibool J, Komoltri C, Suraseranivongse S, Suwannanonda P, et al. Predictor of core hypothermia and the surgical intensive care unit. *Anesth Analg* 2003;96:826-33.
14. Kurz A, Plattner O, Sessler DI, Huemer G, Redl G, Lackner F. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/isoflurane anesthesia is lower in elderly than in young patients. *Anesthesiology* 1993;79:465-9.
15. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997;277:1127-34.
16. Motamed S, Klubien K, Edwardes M, Mazza L, Carli F. Metabolic changes during recovery in normothermic versus hypothermic patients undergoing surgery and receiving general anesthesia and epidural local anesthetic agents. *Anesthesiology* 1998;88:1211-8.
17. Forstot RM. The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia. *J Clin Anesth* 1995;7:657-74.
18. Ng SF, Oo CS, Loh KH, Lim PY, Chan YH, Ong BC. A comparative study of three warming interventions to determine the most effective in maintaining perioperative normothermia. *Anesth Analg* 2003;96:171-6.

## 7.5 Perioperatieve glucoseregulatie

Er is geen onderzoek verricht naar intensieve insuliner therapie bij patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan. Echter, een recent, gerandomiseerd onderzoek op een chirurgische intensive care-afdeling liet een mortaliteitsreductie zien van 8,0% naar 4,6%

in de groep patiënten die werd behandeld met intensieve insuliner therapie waarbij een glucosewaarde tussen 4,4 mmol/l en 6,1 mmol/l werd nagestreefd. Tevens werd een reductie gezien van de duur van de beademing, het aantal patiënten dat van dialyse of hemofiltratie afhankelijk werd na acuut nierfalen, en het optreden van ‘critical illness’-polyneuropathie.<sup>1</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat intensieve insuliner therapie de mortaliteit bij IC-patiënten reduceert. Hierbij dient te worden gestreefd naar een bloedglucosewaarde tussen 4,4 en 6,1 mmol/l.

A2 Van den Berghe<sup>1</sup>

## Overige overwegingen

De morbiditeits- en mortaliteitsreductie bij intensieve insuliner therapie is niet separaat onderzocht bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan. Gezien het feit dat deze reductie met name werd waargenomen bij patiënten die een thoracale ingreep hadden ondergaan of werden opgenomen op de IC-afdeling in verband met respiratoire insufficiëntie, doet vermoeden dat ook patiënten die een oesofagusresectie ondergaan, baat zullen hebben bij een intensieve insuliner therapie.

## Aanbeveling

Gedurende de postoperatieve IC-opname van patiënten met een oesofaguscarcinoom die een resectie hebben ondergaan, wordt door middel van intensieve insuliner therapie gestreefd naar een bloedglucosewaarde tussen 4,4 mmol/l en 6,1 mmol/l. Hierbij is intensieve glucosecontrole geïndiceerd, aangezien hypoglykemie dient te worden vermeden. In verband met het risico op een hypoglykemie in een niet intensief gecontroleerde situatie wordt geadviseerd om bij overplaatsing naar de verpleegafdeling het normale, in het ziekenhuis geldende protocol voor bloedsuikerregulatie te volgen.

## Literatuur

1. Berghe G van den, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.

## 7.6 Perioperatief vochtbeleid

Er zijn geen onderzoeken die specifiek kijken naar het vochtbeleid tijdens oesofagusresecties. Een zorgvuldig infusie- en zo nodig transfusiebeleid is belangrijk tijdens een oesofagusresectie. Het doel hiervan is het handhaven van normovolemie, hemodynamische stabiliteit, adequate perfusie en cellulaire oxygenatie. De meest essentiële functie van de circulatie is het transport van zuurstof. Effectieve vloeistoftherapie perioperatief is dan ook van belang.

De basale vocht- en elektrolytenbehoefte is proportioneel aan de mate van metabolisme. Bij een basaal metabolisme is de vochtbehoefte ongeveer 1 ml/kcal. Het vochtverlies is tevens gerelateerd aan het lichaamsoppervlak: 1000 ml/m<sup>2</sup>/dag. Daarboven dienen reeds bestaande tekorten en verliezen die ontstaan in de perioperatieve periode, te worden aangevuld.

Hypovolemie gedurende de perioperatieve periode wordt geassocieerd met verhoogde morbiditeit en mortaliteit, variërend van verhoogde kans op misselijkheid, vertraagd herstel van de darmfunctie tot orgaan disfunctie en verlengd ziekenhuisverblijf.<sup>1,2</sup>

Er bestaat een relatie tussen het optreden van wondinfecties en de perioperatieve zuurstofspanning in de weefsels.<sup>3,4</sup> Het blijkt dat een ruimer perioperatief vochttoedieningsbeleid (8 ml/kg/uur vs 16 ml/kg/uur) een hogere subcutane zuurstofspanning laat zien en een betere capillaire 'flow' tot gevolg heeft.<sup>4,5</sup>

Recentelijk is een aantal onderzoeken gepubliceerd waarin een restrictief perioperatief vochtbeleid werd bestudeerd. In twee onderzoeken werd een sneller herstel van de darmfunctie en daardoor een korter ziekenhuisverblijf gezien bij patiënten die colorectale chirurgie ondergingen.<sup>6,7</sup>

Tijdens de vroege intraoperatieve fase wordt vocht toegediend ter compensatie van het preoperatieve vochttekort en de cardiovasculaire effecten van de anesthesie.<sup>8,9</sup> Dit kan het beste worden uitgevoerd met behulp van kristalloïden.

Bloed-/plasmaverlies kan worden gecompenseerd door een (circa) 1:1-verhouding met colloïden of, afhankelijk van het volume, 1:3- tot 1:4-ratio met kristalloïden. Bij het toedienen van grote hoeveelheden kristalloïden is de redistributie naar de derde ruimte, oftewel oedeemvorming, veel groter dan bij het gebruik van colloïden.

Perioperatief is er een aantal oorzaken van vochtverlies;

- perspiratio insensibilis preoperatief, bij een normotherme patiënt circa 1-2 ml/kg/uur (het preoperatieve verlies door alleen al nuchter te zijn);
- perspiratio insensibilis (verdamping) perioperatief tussen 5 en 15 ml/kg/uur, afhankelijk van het wondoppervlak en de soort chirurgische interventie (bij een oesofagusresectie tussen 10 en 15 ml/kg/uur);
- diurese;
- bloedverlies;
- maagsap;
- redistributie of derde ruimteverlies;
- transsudatie.

De keuze van infusievloeistoffen kan worden onderverdeeld in bloedproducten, kristalloïden en colloïden. Verschillende review-artikelen hebben tot op heden niet aangetoond dat colloïden superieur zijn ten opzichte van kristalloïden.<sup>10</sup>

Kristalloïden zijn NaCl-oplossingen (met halfwaardetijd van 10 minuten intravasculair), Ringer's vloeistoffen (met name Ringer's lactaat) (met halfwaardetijd van 20 minuten intravasculair) en glucoseoplossingen.

De Ringer's vloeistoffen lijken het meest op de interstitiële vloeistofsamenstelling en veroorzaken minder disbalans in elektrolyten bij het snel toedienen van grote volumina. De NaCl-vloeistoffen kunnen bij grote hoeveelheden een hyperchloremische acidose veroorzaken.<sup>11</sup>

Indien men alleen kristalloïden zou toedienen en geen colloïden, zou men meer endotheelzwellen kunnen krijgen met als gevolg een minder goede microperfusie en oxygenatie.<sup>12</sup>

Colloïden zijn te verdelen in gelatinen, dextranen, hydroxyethylzetmelen en albuminen. Gelatinen zijn relatief kortwerkende plasmavervangers (halfwaardetijd twee tot vier uur). Men moet rekening houden met invloed op de hemostase (factor VIII daalt),<sup>13,14</sup> eventueel mogelijke overdracht van prionen (Creutzfeld-Jacob) en anafylactische reacties.

Dextranen zijn polydisperse glucoseketens van verschillend molecuulgewicht met daardoor verschillende halfwaardetijden tussen drie en zes uur. Ze worden niet veel meer gebruikt vanwege de frequentie en ernst van het optreden van anafylactoïde reacties.

Hydroxyethylzetmelen (HES) zijn ook polydispers en hebben grote variëteit in molecuulgewicht en substitutiegraad, waardoor er verschillen zijn ten aanzien van de werking, halfwaardetijd en bijwerkingen. Hoe groter het molecuulgewicht, des te meer invloed op de hemostase (verlaging van factor VIII/von Willebrand). HES heeft de laagste incidentie met betrekking tot allergische reacties.

Albumine is een gepasteuriseerde oplossing van plasma-albumine bereid uit humaan bloed. Overdracht van infecties is niet beschreven, maar is theoretisch mogelijk. Het middel is niet effectiever in het handhaven van de colloïd-osmotische druk (COD) dan synthetische colloïden, maar wel een stuk duurder.

Bij het gebruik van colloïden dient men de nierfunctie te controleren. Acut nierfalen is beschreven bij met name patiënten die al gedehydrateerd waren, latente nierinsufficiëntie hadden en over het algemeen in een slechte conditie waren.

Patiënten met bloedgroep O kunnen eerder een vermindering van de von Willebrand-factor krijgen bij gebruik van colloïden, waardoor men bij deze groep patiënten voorzichtig moet zijn met colloïden.<sup>15</sup>

Men moet in gedachten houden dat factor VIII een acutefase-eiwit is en tijdens een operatie toeneemt, waardoor men de aanbevolen hoeveelheden van colloïden zou mogen overschrijden.<sup>13</sup>

## Conclusies

Niveau 2

Het gebruik van adequate hoeveelheden van colloïden en kristalloïden perioperatief verbetert mogelijk de microperfusie en gaat hypovolemie tegen.

B Gan<sup>1</sup>; Lang<sup>12</sup>

C Holte<sup>8</sup>; Holte<sup>9</sup>

<p>Niveau 2</p>	<p>Afhankelijk van de soort toegediende colloïden kan een teveel hiervan de stolling ongunstig beïnvloeden.</p> <p>B <i>Huraux<sup>15</sup>; Huttner<sup>13</sup></i>  C <i>Treib<sup>14</sup></i></p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Een restrictief perioperatief vochtbeleid zou mogelijk leiden tot een sneller herstel van de darmfunctie.</p> <p>B <i>Brandstrup<sup>6</sup></i>  C <i>Lobo<sup>7</sup></i></p>

## Aanbevelingen

- Adequate vulling ter compensatie van verlies door nuchter zijn, preoperatieve darmvoorbereiding, medicijngebruik en het geven van anesthesie al of niet in combinatie met regionale techniek, dienen vroeg in de operatie te worden gecompenseerd.
- Peroperatief dient men de verliezen van verdamping, bloedverlies en urine als voornaamste oorzaken van vochtverlies te compenseren in een combinatie van kristalloïden (bij voorkeur met Ringer's lactaat) en colloïden (bij voorkeur met hydroxyethylzetmelten) en zo nodig bloed-/plasmavervanging.
- Indien een stollingsparameter (APTT dan wel PTT) met > 1,5x de referentiewaarde is verlengd, dient plasma te worden gegeven (CBO-richtlijn *Bloedtransfusie*).
- Bij een Hb < 4,0-4,5 mmol/l peroperatief begint men met transfusie en bij een Hb < 5,0 mmol/l postoperatief tenzij er contra-indicaties zijn (zoals cardiaal gecompromiteerde patiënten) (CBO-richtlijn *Bloedtransfusie*).
- Bij een trombocytopenie < 40-60 (x 10<sup>9</sup>/l) begint men met het geven van trombocyten bij chirurgische ingrepen (CBO-richtlijn *Bloedtransfusie*).

Voor informatie over het gebruik van bloedproducten wordt verwezen naar de CBO-richtlijn *Bloedtransfusie*.<sup>16</sup>

## Literatuur

1. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, Moalem H el, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002;97:820-6.
2. Moretti EW, Robertson KM, Moalem H el, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 2003;96:611-7.
3. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 1997;132:991-6.



4. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH III, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132:997-1004.
5. Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J, Sessler DI, Read TE, et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 2003;133:49-55.
6. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641-8.
7. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-8.
8. Holte K, Kehlet H. Compensatory fluid administration for preoperative dehydration – does it improve outcome? *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1089-93.
9. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002;89:622-32.
10. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD001319.
11. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-22.
12. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;93:405-9.
13. Huttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H. Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:417-23.
14. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258-68.
15. Huraux C, Ankri AA, Eyraud D, Sevin O, Menegaux F, Coriat P, et al. Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch: the influence of ABO blood group. *Anesth Analg* 2001;92:1396-401.
16. Aken WG van, Buiting AMJ, Casparie AF, Castel A, Dinelaar RB, Everdingen JJE van, et al. Richtlijn Bloedtransfusie. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications BV, 2004.

## 7.7 Perioperatieve analgesie na oesofagusresectie

### Meta-analyses

De voor de oesofagusresectie belangrijkste meta-analyses naar optimalisering van de perioperatieve analgesie betreffen steeds analyses van gerandomiseerde onderzoeken die naast pijn tevens een groot aantal andere factoren analyseren bij 'grote abdominale chirurgie', waarbij onder andere patiënten die een oesofagusresectie ondergingen, werden geïnccludeerd.

Een eerste meta-analyse onderzocht de relatie tussen postoperatieve epidurale analgesie versus andere vormen van analgesie met betrekking tot het optreden van een postoperatief myocardinfarct en mortaliteit. Zeventien onderzoeken, waarvan elf gerandomiseerde gecontroleerde trials, met een totaal aantal van 1.173 patiënten werden geanalyseerd. De auteurs

concludeerden dat uitsluitend in de subgroep van patiënten met thoracale epidurale analgesie een significante daling van het postoperatieve myocardinfarct werd gezien.<sup>1</sup>

Een tweede meta-analyse onderzocht de waarde van epidurale of spinale analgesie, al dan niet in combinatie met algehele anesthesie versus andere vormen van anesthesie. Honderdeenveertig onderzoeken met een totaal van 9.559 patiënten werden onderzocht. Epidurale of spinale anesthesie verminderde de postoperatieve mortaliteit en andere ernstige complicaties, maar in de meta-analyse werden tevens onderzoeken betrokken waarbij uitsluitend regionale anesthesie werd toegediend, zonder algehele anesthesie. Indien de analyse werd beperkt tot niet-orthopedische patiënten of indien de epidurale of spinale blokkade werd gecombineerd met algehele anesthesie, zoals bij een oesofagusresectie steeds het geval zal zijn, bestond er geen significant verschil. De meta-analyse is zeer breed opgezet en de resultaten kunnen niet zonder meer van toepassing worden geacht op de oesofagusresectie.<sup>2</sup>

Een derde meta-analyse analyseerde het effect van zeven analgetische regimes op de postoperatieve longfunctie. Vier van de zeven regimes hadden een epidurale component, namelijk epiduraal + opiaten, epiduraal + lokaal anaestheticum, epiduraal met beide voorgaande analgetica en thoraco- versus lumbale epidurale anesthesie. In de groep waarbij epiduraal opiaten werden toegediend, werd significant minder atelectase gezien; in de groep van epiduraal opiaat met lokaal anaestheticum significant minder pulmonale infecties.<sup>3</sup>

Een vierde meta-analyse vergeleek 'randomised controlled trials' waarin postoperatieve epidurale analgesie versus parenterale opiaten met elkaar werden vergeleken. De mate van analgesie werd gemeten door middel van 'VAS-score' of een vergelijkbare numerieke score. Er werden 100 artikelen tussen 1966 en 2002 geïncludeerd. Epidurale analgesie (lokaal anaestheticum met of zonder opiaten) gaf betere postoperatieve analgesie dan parenterale opiaten voor alle posities (thoracal of lumbaal) en voor welke postoperatieve dag dan ook (behalve voor TEA met alleen opiaten bij thoracale chirurgie): 36% was voor abdominale chirurgie, 24% voor thoracale chirurgie, 12% voor onderste extremiteiten.<sup>4</sup>

### Gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken

In een groot multicentrisch onderzoek werden 915 patiënten gerandomiseerd die een verhoogd operatierisico hadden voor een grote abdominale operatie, inclusief 18 oesofagusresecties. Daarbij werden epidurale opiaten vergeleken met intraveneuze opiaten. In dit zogenaamde MASTER-onderzoek werd een significante vermindering van pijn gezien gedurende de eerste drie dagen na operatie en een significante vermindering van pulmonale insufficiëntie, namelijk 23% versus 30% ten gunste van de epidurale anesthesie. Er werd geen verschil gezien in postoperatieve mortaliteit en in postoperatieve complicaties.<sup>5</sup>

Uit het bovengenoemde MASTER-onderzoek werden specifieke subgroepen, waaronder patiënten met een verhoogde kans op postoperatieve respiratoire en cardiale complicaties, nader geanalyseerd om te bepalen welke patiënten het meest gebaat zouden zijn bij epidurale analgesie. Het enige significante verschil betrof de vermindering van pulmonale insufficiëntie

ten gunste van de epidurale anesthesie. Er was echter geen significant verschil in beademingsduur. In deze subgroepanalyse werden geen aanwijzingen gevonden dat perioperatieve epidurale analgesie de morbiditeit en mortaliteit na grote abdominale chirurgie beïnvloedt.<sup>6</sup>

Bovenstaande vier meta-analyses en de twee multicentrische onderzoeken, gebaseerd op het MASTER-onderzoek, includeerden diverse grote operaties, inclusief de oesofagusresectie. Hoewel de resultaten dus niet direct van toepassing zijn op de oesofagusresectie, mogen toch voorzichtige conclusies ten aanzien van de pijnstilling worden getrokken.

In de grote *Veterans Affair Medical Centre Study* werden 1.021 patiënten die aorta-, maag-, galweg-, of colonchirurgie ondergingen, gerandomiseerd tussen algehele anesthesie en postoperatieve intraveneuze opiaten versus 'lichte' algehele anesthesie gecombineerd met perioperatieve epidurale opiaten. Eindpunten in het onderzoek waren overlijden en ernstige complicaties alsmede postoperatieve analgesie, mobilisatie en opnameduur. Er waren operatieafhankelijke verschillen in resultaten, doch 'overall' bleek epidurale anesthesie een significant betere vorm van pijnbestrijding. Hoewel in dit onderzoek geen patiënten die een oesofagusresectie ondergingen, werden geïnccludeerd, lijkt het verdedigbaar de conclusies van toepassing te achten op de oesofagusresectie als vorm van grote bovenbuikchirurgie.<sup>7</sup>

### Gerandomiseerde onderzoeken met betrekking tot oesofagusresectie

Een klein gerandomiseerd onderzoek vergeleek tweemaal tien patiënten na een thoraco-abdominale oesofagusresectie. Alle patiënten kregen intraoperatieve epidurale analgesie met morfine door middel van dubbelkathetertechniek (één katheter lumbaal en één thoracaal). Postoperatief kregen de patiënten epidurale bupivacaïne dan wel epiduraal fysiologisch zout gedurende 16 uur in de thoracale epiduraal. Na 16 uur kregen beide groepen een lage dosis epidurale bupivacaïne toegediend. De onderzoeksgroep die 16 uur epidurale bupivacaïne kreeg, kon significant eerder worden geëxtubeerd, namelijk gemiddeld na 4,4 uur versus na 13,7 uur in de fysiologisch zout-groep ( $p < 0,05$ ). Opvallend was dat er geen verschillen werden gevonden in pijn, bloeddruk, hartritme, enzovoort.

Uit dit kleine onderzoek concludeerden de auteurs dat door toediening van postoperatieve epidurale analgesie extubatie significant korter na een oesofagusresectie kan gebeuren.<sup>8</sup>

In een ander klein onderzoek ( $n = 22$ ) werd het niveau van de epidurale anesthesie geëvalueerd. Vergeleken werden de thoracale epidurale analgesie (TEA) met de lumbale epidurale analgesie (LEA) bij patiënten na een thoraco-abdominale oesofagusresectie. Vier uur na de operatie waren alle patiënten met een TEA geëxtubeerd en 70% van de patiënten met een LEA, doch het verschil was niet significant. Vijftig procent van de patiënten in de LEA-groep behoefde additionele pijnstilling, terwijl dit in de TEA-groep bij geen van de patiënten nodig bleek. Hoewel het verschil niet significant was, concludeerden de auteurs dat TEA een superieure pijnstilling bewerkstelligt, waardoor de extubatie eerder kan plaatsvinden.<sup>9</sup>

## Niet-gerandomiseerde onderzoeken

De bovenstaande bevindingen dat postoperatieve (thoracale) epidurale analgesie een superieure pijnstilling bewerkstelligt, waardoor de gewenste vroege extubatie eerder kan gebeuren, wordt ondersteund door enkele niet-gerandomiseerde onderzoeken. Een 'single centre trial' vergeleek retrospectief 76 patiënten die een oesofagusresectie ondergingen in de periode 1993 tot 2001. Bijna alle patiënten ontvingen epidurale analgesie. Er werden 73 patiënten geëxtubeerd op de operatiekamer en drie patiënten behoefden langdurige beademing. Tien procent behoefde reëntubatie, namelijk 7 van de 73 patiënten. De epidurale analgesie was bij 67 patiënten voldoende. Negen patiënten hadden intraveneuze morfine via een PCA-pomp vanwege het mislukken van een epidurale katheter of het weigeren daarvan; geen van de negen had reëntubatie nodig. De auteurs concludeerden dat directe extubatie op de operatiekamer mede door de thoracale epidurale analgesie kan gebeuren. Deze patiënten behoefden geen intensive care-verpleging tenzij er moest worden gereïntubeerd.<sup>10</sup>

Een grote 'single centre trial' vergeleek epidurale morfine door middel van 'patient controlled analgesia' (PCEA) versus een historische patiëntengroep behandeld met intramusculaire morfine (n = 279). De uit twee analgetische regimes bestaande onderzoeksgroep werd gesuperviseerd door een anesthesiologische pijnservice. De subgroep van patiënten met een transthoracale oesofagusresectie had in de onderzoeksgroep significant minder pulmonale (p = 0,002) en minder cardiovasculaire complicaties (p < 0,001). Voor patiënten met een transhiatale oesofagusresectie bleek er geen verschil te bestaan in pijn en complicaties tussen de onderzoeksgroep enerzijds en de historische controlegroep anderzijds.

De auteurs concludeerden dat adequate postoperatieve analgesie, in de vorm van een epidurale katheter dan wel in de vorm van PCEA, specifiek in de groep patiënten met een transthoracale oesofagusresectie de postoperatieve cardiale en pulmonale complicaties verlaagt.<sup>11</sup>

Brodner *et al.* analyseerden retrospectief de resultaten van een 'multimodality approach' met 'patient controlled' thoracale epidurale analgesie in vergelijking met een historische controlegroep die een vaste, continue dosering analgetica ontving, eveneens via een thoracale epidurale katheter. De auteurs concludeerden dat herstel na een abdominothoracale oesofagusresectie kan worden versneld door thoracale epidurale 'patient controlled' analgesie, en tevens tot vroege extubatie en vroege mobilisatie.<sup>12</sup>

## Conclusies

### Niveau I

Bij grote bovenbuikchirurgie, waaronder oesofagusresecties, vermindert epidurale analgesie de frequentie van pulmonale complicaties in vergelijking met andere vormen van analgesie.

A1 Beatti<sup>1</sup>; Rodgers<sup>2</sup>; Ballantyne<sup>3</sup>

Niveau 1	<p>Bij grote abdominale chirurgie, waaronder oesofagusresecties, bij patiënten met een verhoogd operatierisico wordt met epidurale analgesie een vermindering van de postoperatieve pijn en pulmonale complicaties gezien.</p> <p>A2 <i>Block</i><sup>4</sup>; <i>Park</i><sup>7</sup>; <i>Peyton</i><sup>6</sup>; <i>Rigg</i><sup>5</sup></p>
Niveau 3	<p>Postoperatieve pijnstilling na een oesofagusresectie met epidurale anesthesie leidt mogelijk tot een eerdere extubatie.</p> <p>B <i>Chandrashekar</i><sup>10</sup> C <i>Terai</i><sup>8</sup></p>
Niveau 3	<p>Patiënten kunnen na een oesofagusresectie mogelijk eerder worden geëxtubeerd na gebruik van thoracale epidurale anesthesie dan na gebruik van lumbale epidurale analgesie.</p> <p>B <i>Kahn</i><sup>9</sup></p>

## Aanbeveling

Thoracale epidurale analgesie is aan te bevelen bij patiënten die een (thoraco-)abdominale oesofagusresectie ondergaan, omdat hiermee een betere pijnstilling wordt bereikt en het percentage pulmonale complicaties afneemt.

Zie bijlage 8, 'evidence'-tabel 15.

## Literatuur

1. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853-8.
2. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Zundert A van, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493.
3. Ballantyne JC, Carr DB, Ferranti S de, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598-612.
4. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:2455-63.
5. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1276-82.
6. Peyton PJ, Myles PS, Silbert BS, Rigg JA, Jamrozik K, Parsons R. Perioperative epidural analgesia and outcome after major abdominal surgery in high-risk patients. *Anesth Analg* 2003;96:548-table.

7. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001;234:560-9.
8. Terai T, Yukioka H, Fujimori M. Administration of epidural bupivacaine combined with epidural morphine after esophageal surgery. *Surgery* 1997;121:359-65.
9. Kahn L, Baxter FJ, Dauphin A, Goldsmith C, Jackson PA, McChesney J, et al. A comparison of thoracic and lumbar epidural techniques for post-thoracoabdominal esophagectomy analgesia. *Can J Anaesth* 1999;46(5 Pt 1):415-22.
10. Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes SA, Linsley A. Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. *Br J Anaesth* 2003;90:474-9.
11. Tsui SL, Law S, Fok M, Lo JR, Ho E, Yang J, et al. Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy. *Am J Surg* 1997;173:472-8.
12. Brodner G, Pogatzki E, van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 1998;86:228-34.

## 7.8 Perioperatieve pulmonale complicaties

De perioperatieve mortaliteit van oesofaguscarcinoom bedraagt 3-10% in gespecialiseerde centra, en is voor ongeveer 70% gerelateerd aan cardiopulmonale complicaties.<sup>1-4</sup> Postoperatieve pulmonale complicaties treden bij ongeveer 30% van alle oesofagusresecties op. De complicaties bestaan uit: pneumonie, pleura-effusie, chylothorax, verlengde respiratoire insufficiëntie en longembolie.<sup>1</sup> Deze complicaties treden vooral op bij patiënten die een thoracotomie ondergaan en minder bij de transhiatale oesofagusresectie.<sup>5</sup> Patiënten met COPD hebben een verhoogde kans op pulmonale complicaties. Het identificeren van deze hoog-risicopatiënten gebeurt door middel van longfunctieonderzoek en arteriële bloedgasanalyse. Longfunctieparameters gerelateerd aan postoperatieve pulmonale complicaties zijn een gestoorde vitale capaciteit en een verminderde FEV<sub>1</sub>-waarde. Daarnaast zijn ook een verhoogde PaCO<sub>2</sub> en verlaagde PaO<sub>2</sub> gerelateerd aan postoperatieve pulmonale complicaties. De longfunctieparameters zijn het best onderzocht. Zo kunnen met behulp van een FEV<sub>1</sub>-waarde, gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd, van respectievelijk > 75%, 75-65% en < 65%, patiënten worden onderverdeeld in een laag, middelhoog en hoog risico voor postoperatieve pulmonale complicaties. Dit resulteert in een toename van de postoperatieve beademingsduur (3-15 dagen) na een oesofagusresectie, indien er een ernstig gestoorde longfunctie aanwezig was.<sup>1</sup>

Het ontbreekt aan verdere onderzoeken waarin de waarde van therapeutische opties om de longfunctie te verbeteren, zijn onderzocht. Zo zijn er geen gegevens die een relatie aantonen tussen een goede pulmonale voorbereiding, een verbetering van de longfunctie, en postoperatieve uitkomst.

Mogelijke voorbereidingen ter voorkoming van pulmonale complicaties zijn:

- a) steroidbehandeling;
- b) fysiotherapie.

Ad a) Een recent onderzoek van Sato *et al.* laat zien dat methylprednisolonbehandeling een verminderd aantal pulmonale complicaties geeft.<sup>6</sup> Er treden ook minder cardiovasculaire complicaties op. Methylprednisolonbehandeling werd gerandomiseerd over 66 patiënten die een electieve oesofagusresectie moesten ondergaan. Patiënten werden ingesloten indien de longfunctie sterk gestoord was (een FEV<sub>1</sub>-waarde van minder dan 70%). De dosering was eenmalig 10 mg/kg methylprednisolon en werd 30 minuten voor de operatie gestart. De postoperatieve pulmonale complicaties verminderden van 30% naar 9% (p = 0,03). De reductie in pulmonale complicaties resulteerde in een verkorte postoperatieve beademing, namelijk drie versus vijf dagen. Het werkingsmechanisme berust mogelijk op een onderdrukking van de pro-inflammatoire cytokinerespons.

Ad b) Een andere optie is intensieve postoperatieve fysiotherapie, eventueel aangevuld met gebruik van een 'incentive' spirometer. Literatuuronderzoek laat geen gunstig effect zien van alleen intensieve fysiotherapie na thoraxchirurgie ter voorkoming van pulmonale complicaties.<sup>7</sup> In een recent onderzoek werd intensieve fysiotherapie, aangevuld met gebruik van een 'incentive' spirometer, toegepast op vaste tijdstippen na een operatie in de thorax. De groep bestond uit 30 patiënten die een oesofagusresectie moesten ondergaan en 44 patiënten gepland voor een longoperatie.<sup>8</sup> De longfunctievermindering, gemeten als 'forced vital capacity' en 'forced expiratory volume', na de operatie was 55% en was vergelijkbaar in beide groepen. Ook pulmonale complicaties, pneumonie gediagnosticeerd aan de hand van een thoraxfoto, sputumkweek, temperatuur en leukocytenaantal in het bloed, waren vergelijkbaar, namelijk 4% in beide groepen. De auteurs concluderen dat 'incentive' spirometrie geen aanvullende waarde heeft bij patiënten die een thoraxoperatie moeten ondergaan.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Preoperatief onderzoek met behulp van een longfunctie en/of bloedgas-analyse bij geselecteerde patiënten lijkt een goede voorspelling te geven van het optreden van de frequentie van perioperatieve pulmonale complicaties na een oesofagusresectie.</p> <p>C <i>Avendano</i><sup>1</sup>; <i>Bartels</i><sup>2</sup>; <i>Bollschweiler</i><sup>3</sup>; <i>Karl</i><sup>4</sup>; <i>Patti</i><sup>5</sup></p>
Niveau 3	<p>Een eenmalige preoperatieve behandeling met corticosteroïden (10 mg/kg methylprednisolon) geeft bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan, met een FEV<sub>1</sub>-waarde van minder dan 70%, een reductie van pulmonale complicaties.</p> <p>B <i>Sato</i><sup>6</sup></p>

## Niveau 3

Preoperatieve fysiotherapie, al dan niet aangevuld met 'incentive' spirometrie, lijkt geen aanvullende waarde te hebben bij het voorkomen van pulmonale complicaties na een oesofagusresectie.

C Fagevik<sup>7</sup>; Gosselink<sup>8</sup>

## Aanbevelingen

- De longfunctie van patiënten die een oesofagusresectie ondergaan, wordt bij voorkeur geëvalueerd door bepaling van de vitale capaciteit en de FEV<sub>1</sub>-waarde.
- Een eenmalige preoperatieve behandeling met corticosteroiden (10 mg/kg methylprednisolon) wordt aanbevolen bij patiënten met een FEV<sub>1</sub>-waarde van minder dan 70%.

## Literatuur

1. Avendano CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2002;3:922-6.
2. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 1998;85:840-4.
3. Bollsweiler E, Schroder W, Holscher AH, Siewert JR. Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 2000;87:1106-10.
4. Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Ann Surg* 2000;231:635-43.
5. Patti MG, Wiener-Kronish JP, Way LW, Pellegrini CA. Impact of transhiatal esophagectomy on cardiac and respiratory function. *Am J Surg* 1991;162:563-6.
6. Sato N, Koeda K, Ikeda K, Kimura Y, Aoki K, Iwaya T, et al. Randomized study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Ann Surg* 2002;236:2-190.
7. Fagevik OM, Hahn I, Nordgren S, Lonroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* 1997;84:1535-8.
8. Gosselink R, Schrever K, Cops P, Witvrouwen H, Leyn P de, Troosters T, et al. Incentive spirometry does not enhance recovery after thoracic surgery. *Crit Care Med* 2000;28:679-83.

## 7.9 Extubatie

Er zijn geen meta-analyses betreffende het optimale tijdstip van extubatie na oesofagusresectie. De informatie komt voornamelijk uit beschrijvende, niet-gerandomiseerde onderzoeken, waarbij gebruik is gemaakt van historische controlegroepen.<sup>13</sup> Wel is er een gerandomiseerd onderzoek van 131 patiënten die een transhiatale oesofagusresectie ondergingen en 104 patiënten die een transthoracale oesofagusresectie ondergingen. De beide patiëntengroepen werden preoperatief gerandomiseerd in een groep die binnen zes uur postoperatief werd geëntubeerd en een groep die na zes uur postoperatief werd geëntubeerd. De auteurs con-



cludeerden dat bij patiënten die een transhiatale oesofagusresectie hadden ondergaan en binnen zes uur werden geëxtubeerd, een kortere intensive care-opname werd gezien en er eveneens sprake was van een reductie van het aantal complicaties. In de groep die na een transthoracale oesofagusresectie binnen zes uur werd geëxtubeerd, bleek echter een toename in ziekenhuismortaliteit te zijn.<sup>4</sup>

## Conclusies

Niveau 3

Na een transhiatale oesofagusresectie lijkt een vroege extubatie (binnen zes uur) superieur aan een periode van > 24 uur nabeademen.

C *Bartels*<sup>4</sup>

Niveau 3

Er lijkt een toename in ziekenhuismortaliteit te zijn in de groep die na een transthoracale oesofagusresectie binnen zes uur wordt geëxtubeerd.

C *Bartels*<sup>4</sup>

## Overige overwegingen

Er is sprake van slechts één gerandomiseerd onderzoek. De opzet van het onderzoek maakt blindering van de behandelaars niet mogelijk. Retrospectief onderzoek toont uitsluitend de haalbaarheid van snelle extubatie na een transhiatale oesofagusresectie. Aanvulling met andere niet-gerandomiseerde onderzoeken maakt het aannemelijk dat vroege extubatie van patiënten die een transhiatale oesofagusresectie hebben ondergaan, een reductie laat zien van postoperatieve complicaties en een kortere opname op de intensive care-afdeling.<sup>2,5-7</sup>

## Aanbeveling

De werkgroep adviseert om patiënten die een transhiatale oesofagusresectie hebben ondergaan, indien mogelijk, binnen zes uur postoperatief te extubereren. Bij patiënten die een transthoracale oesofagusresectie hebben ondergaan, wordt geadviseerd om 24 uur na te beademen.

## Literatuur

1. Caldwell MT, Murphy PG, Page R, Walsh TN, Hennessy TP. Timing of extubation after oesophagectomy. *Br J Surg* 1993;80:1537-9.
2. Nieuwenhoven CA van, Buskens E, Tiel FH van, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:335-40.
3. Yap FH, Lau JY, Joynt GM, Chui PT, Chan AC, Chung SS. Early extubation after transthoracic oesophagectomy. *Hong Kong Med J* 2003;9:98-102.
4. Bartels H. [Early extubation vs. late extubation after esophagus resection: a randomized, prospective study]. [German]. *Langenbecks Archiv für Chirurgie Supplement Kongressband* 1998;115:1074-6.

5. Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes SA, Linsley A. Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. *Br J Anaesth* 2003;90:474-9.
6. Kita T, Mammoto T, Kishi Y. Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with trans-thoracic esophagectomy for carcinoma. *J Clin Anesth* 2002;14:252-6.
7. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Dhar DK, Shibakita M, Ohno S, et al. Esophageal resection in elderly esophageal carcinoma patients: improvement in postoperative complications. *Ann Thorac Surg* 2001;71:414-8.

## 7.10 Verpleegkundige zorg

### 7.10.1 Preoperatieve zorg

De zorg voor de patiënt met een oesofaguscarcinoom vraagt om een multidisciplinaire aanpak waarbij ook de verpleegkundige een rol speelt. Bij de preoperatieve zorg heeft de verpleegkundige met name een taak als voorlichter.<sup>1</sup>

#### *Verpleegkundige zorg*

De verpleegkundige stemt de specifieke informatie en voorlichting af op de individuele patiënt en zijn naasten. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen wat de operatie inhoudt en wat postoperatief kan worden verwacht. Voor de patiënt is het gebruik van schriftelijke folders en mondelinge informatie over de ingreep van groot belang. Daarnaast worden patiënten uitgenodigd om vragen en onzekerheden te bespreken. Als een patiënt vertrouwen heeft, zijn er minder onzekerheden en angsten. Dit zal het genezingsproces ten goede komen.<sup>1,3</sup> Het is voor de patiënt belangrijk dat de verpleegkundige tijd neemt voor de informatie en dat deze duidelijk is (dat wil zeggen geen jargon) en geen tegenstrijdigheden bevat.<sup>2</sup> In de voorlichting over de operatie komt het volgende aan bod:<sup>4</sup>

- preoperatieve voorbereiding;
- verblijf op de intensive care;
- verwachtingen na de operatie.

De volgende disciplines kunnen preoperatief worden ingeschakeld: fysiotherapeut, diëtist, maatschappelijk werker.

### Conclusie

Niveau 3/4

In de periode vóór een oesofagusresectie is de voornaamste taak van de verpleegkundige het geven van informatie en het beantwoorden van vragen van de patiënt en zijn naasten over de operatie en de periode erna.

C/D

## Overige overwegingen

Het is beschreven dat patiënten ook informatie van elkaar als belangrijk en laagdrempelig ervaren. Daarnaast geven patiënten aan dat zij een verpleegkundig specialist wenselijk vinden omdat deze veel vragen kan beantwoorden over de postoperatieve periode.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de verpleegkundig specialist een belangrijke rol kan spelen bij de voorlichting van patiënten die een oesofagusresectie ondergaan.

### 7.10.2 Postoperatieve zorg

De verpleegkundige zorg in de postoperatieve fase is van groot belang; met name bij het voorkómen van complicaties op korte termijn die invloed hebben op de mortaliteit en het genezingsproces en daardoor de kwaliteit van leven verbeteren.

De patiënt verblijft postoperatief één tot vier dagen op de intensive care-afdeling. Bij terugkomst op de gewone verpleegafdeling heeft de patiënt een perifeer infuus, eventueel een centraal-veneuze katheter, een urinekatheter, een jejunostomie-voedingssonde, een neussonde, wondrain(s), (eventueel) thoraxdrains, eventueel zuurstof, een epidurale katheter of morfiepomp, een buik- en een halswond bij een transhiatale oesofagusresectie, en een wond lateraal op de thorax bij een transthoracale oesofagusresectie.

Naast algemene complicaties, zoals nabloeding, ileus en wondinfectie, is er een aantal specifieke complicaties die kunnen optreden na een oesofagusresectie:<sup>5,6</sup>

- cardiale/pulmonale complicaties;
- chyluslekkage;
- naadlekkage bij de cervicale-anastomiezijde.

Verpleegkundige observaties en interventies kunnen complicaties beperken of voorkomen.

#### *Cardiale/pulmonale complicaties*

Cardiale complicaties, zoals atriumfibrilleren, komen meestal vroeg in de postoperatieve periode voor. Dit wordt veroorzaakt door prikkeling van de nervus vagus tijdens de operatieprocedure. Vooral in de eerste 24 uur wordt de patiënt na een oesofagusresectie beademd op de IC. Als de patiënt van de beademing af is en naar de afdeling kan, blijft de longfunctie van groot belang. Het regelmatig wisselen van houding en mobiliseren, ophoesten van slijm en het diep doorademen met een spirometer worden toegepast om pulmonale complicaties, zoals pneumonie en atelectase, te voorkomen of te verminderen.<sup>3</sup> Hierbij is het van belang dat de patiënt voldoende pijnstilling krijgt. Om aspiratiepneumonie te voorkomen heeft de patiënt een maagsonde en ligt in een (half)zittende houding van 45 graden in bed. Indien de maagsonde uitvalt of verstopt, mag deze niet door de verpleegkundige opnieuw worden ingebracht omdat de naad erg kwetsbaar is. De patiënt moet in bed in een houding van 45 graden liggen. Hier is echter geen wetenschappelijk bewijs voor.

### *Chyluslekkage*

Chyluslekkage ontstaat door beschadiging van een lymfvat en is te herkennen aan een hoge wond- en/of drainproductie (meer dan een liter per 24 uur), die strokleurig is, gedurende vier of meer dagen.<sup>7-10</sup>

Afhankelijk van de ernst van de lekkage kan dit worden verholpen door een dieet of bij ernstige lekkage door een reoperatie om het beschadigde lymfvat te onderbinden (zie verder hoofdstuk 5).

### *Naadlekkage bij de cervicale-anastomiezijde*

Naadlekkage is een complicatie die kan vóórkomen vanaf dag 2 tot dag 10 na de operatie.<sup>3</sup> Bij een naadlekkage tussen de buismaag of het coloninterponaat en het resterende deel van de oesofagus ontstaat abcedering in de hals. Dit is te herkennen aan roodheid en zwelling van de wond in de hals, koorts en algehele malaise. Indien er geen drainage is, kan empyeem (= pusophoping in een lichaamsholte) van de thoraxholte ontstaan, met eventueel een mediastinitis als gevolg. Dit is levensbedreigend. Bij een naadlekkage dient de wond soms in de hals te worden geopend, waardoor het vocht/speeksel naar buiten wordt geleid en niet in de thoraxholte terecht komt. Dit heet een halsfistel.

### *Verzorging halsfistel*

Meestal kan de lekkage conservatief worden behandeld door drainage en kunstvoeding.<sup>11</sup> Om de naad te ontlasten mag de patiënt tot zeven dagen postoperatief niet eten of drinken. Op de achtste dag wordt een slikvideo gemaakt om een eventuele lekkage te ontdekken. De dag ervoor dient de patiënt onder toezicht van de verpleegkundige te oefenen met het slikken met behulp van slokjes water. Afhankelijk van de uitkomst van de slikvideo is orale intake mogelijk en wordt deze langzaam uitgebreid. Na de operatie worden patiënten enteraal gevoed via een jejunostomie. Afhankelijk van de orale intake na de slikvideo kan via de jejunostomie zo nodig worden bijgevoed.

### *Pijn*

Pijn is een fysiologische zinvolle functie en is één van de symptomen waar verpleegkundigen in de postoperatieve zorg mee te maken krijgen. Het onvolledig of niet behandelen van postoperatieve pijn kan een vertraging veroorzaken in het helingsproces, het herstel van de normale longfunctie en de mobilisatie van de patiënt.<sup>12</sup> Pijn blijkt invloed te hebben op mobiliteit, slaappatroon, concentratie en vermoeidheid.<sup>13,14</sup> In het onderzoek van Chapman *et al.* naar postoperatieve pijnbestrijding bleek dat 64% van de verpleegkundigen bezorgd was over de kans op verslaving bij gebruik van opiaten, waardoor men minder bereid was om opiaten te geven.<sup>15</sup> Verder wordt terughoudend omgegaan met pijnstillers omdat het klinische tekenen zou maskeren. In onderzoek van Hiele is echter aangetoond dat het gebruik van morfine in de diagnostische fase, bijvoorbeeld bij een acute buik, de diagnosestelling niet belemmert.<sup>16</sup>

### Vermoeidheid

Vermoeidheid is een subjectieve ervaring die veel voorkomt bij patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan. In een review van Rubin *et al.* wordt gesteld dat pijnbestrijding postoperatief effectief kan zijn voor het voorkómen of verminderen van vermoeidheid tijdens de postoperatieve fase.<sup>17</sup> Daarnaast blijkt snel mobiliseren een rol te spelen bij het verminderen van vermoeidheid. Door het geven van adequate pijnbestrijding, wat tevens toereikend is voor het opstarten van het mobilisatieprogramma, zou er mogelijk minder vermoeidheid optreden. Vermoeidheid is een groot probleem bij patiënten met een oesofaguscarcinoom, vooral na de operatie. Verder onderzoek is nodig om effectieve interventies te bepalen.

### Complicaties op langere termijn

- *Stenose van de anastomose*: hiervoor kan de patiënt poliklinisch door middel van dilatatie (oprekken) worden geholpen.
- Het *dumping-syndroom* of trage ontleding: kan ontstaan zodra de patiënt weer kan eten. Een consult van de diëtiste is hierbij noodzakelijk (zie *paragraaf Voeding*).
- *Vermoeidheid na ontslag*: in een review van Servaes *et al.* werd geconstateerd dat vermoeidheid onder andere is gecorreleerd aan de behandeling.<sup>18</sup> Daarnaast zijn psychosociale stress, het slaappatroon, fysieke activiteiten, pijn en andere symptomen vaak gerelateerd aan vermoeidheid. Vermoeidheid bleek echter niet gerelateerd aan het stadium van de ziekte. Verder werd geconcludeerd dat er na een ziektevrije periode van een jaar geen correlatie meer was met de eerdere behandeling en vermoeidheid. Het adaptieve vermogen van een patiënt lijkt van belang voor het verminderen of het hanteren van vermoeidheid. In een onderzoek naar de kwaliteit van leven bij patiënten die na een operatie voor oesofaguscarcinoom vijf jaar overleefden, werd vermoeidheid door een aantal patiënten gescoord. Zij gaven aan dat dit nog problemen gaf in hun dagelijks leven. Echter, in vergelijking met gezonde personen was de vermoeidheid die werd gemeten, in dezelfde mate aanwezig. Dit maakt een relatie met de eerdere operatie onwaarschijnlijk.

### Conclusie

Niveau 4

De verpleegkundige zorg voor een patiënt die een oesofagusresectie heeft ondergaan, is intensief en complex. Er kunnen (levensbedreigende) complicaties ontstaan die door het tijdig observeren en juist handelen van de verpleegkundige kunnen worden voorkómen dan wel beperkt kunnen blijven.

D

### Overige overwegingen

Elk ziekenhuis waar oesofagusresecties worden verricht, heeft zijn eigen ervaringen met betrekking tot de interventies. Ook kunnen er protocollaire verschillen zijn wat betreft de verpleegkundige zorg.

Voor patiënten die tevens een laryngectomie hebben ondergaan, verwijst de werkgroep naar de richtlijn *Larynxcarcinoom*.

## Aanbeveling

Gezien de complexiteit en zorgintensiviteit is het advies van de werkgroep om de zorg voor patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan, te laten verrichten door verpleegkundigen van niveau 4 en 5.

## Literatuur

1. Brooks-Brunn JA. Esophageal cancer: an overview. *Medsurg Nurs* 2000;9:248-54.
2. Mills ME, Sullivan K. Patients with operable oesophageal cancer: their experience of information-giving in a regional thoracic unit. *J Clin Nurs* 2000;9:236-46.
3. Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. *Semin Oncol Nurs* 1999;15:17-25.
4. Held JL, Peahota A. Nursing care of patients with esophageal cancer. *Oncol Nurs Forum* 1992;19:627-34.
5. Bousamra M, Haasler GB, Parviz M. A decade of experience with transthoracic and transhiatal esophagectomy. *Am J Surg* 2002;183:162-7.
6. Marmuse JP, Koka VN, Guedon C, Benhamou G. Surgical treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Am J Surg* 1995;169:386-90.
7. Cope C. Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of the cisterna chyli: a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:727-34.
8. Fujiwara Y, Nakagawa K, Kusunoki M, Hatada T, Yamamura T, Utsunomiya J. Massive pleural effusion and ascites resulting from esophagectomy with extensive lymphadenectomy for cancer of the abdominal esophagus. *Hepatogastroenterology* 1999;46:290-4.
9. Gier HH de, Balm AJ, Bruning PF, Gregor RT, Hilgers FJ. Systematic approach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. *Head Neck* 1996;18:347-51.
10. Rubin JW, Moore HV, Ellison RG. Chylothorax: therapeutic alternatives. *Am Surg* 1977;43:292-7.
11. Sauvanet A, Baltar J, Mee J le, Belghiti J. Diagnosis and conservative management of intrathoracic leakage after oesophagectomy. *Br J Surg* 1998;85:1446-9.
12. Vandermeulen E, Aken H van. Acute postoperatieve pijntherapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;50:1067-78.
13. Dorrepaal KL, Aaronson NK, Dam FS van. Pain experience and pain management among hospitalized cancer patients. A clinical study. *Cancer* 1989;63:593-8.
14. Yates P, Dewar A, Edwards H, Fentiman B, Najman J, Nash R, et al. The prevalence and perception of pain amongst hospital in-patients. *J Clin Nurs* 1998;7:521-30.
15. Chapman PJ, Ganendran A, Scott RJ, Basford KE. Attitudes and knowledge of nursing staff in relation to management of postoperative pain. *Aust N Z J Surg* 1987;57:447-50.
16. Hiele M. De acute buik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;56:1459-63.
17. Rubin GJ, Hotopf M. Systematic review and meta-analysis of interventions for postoperative fatigue. *Br J Surg* 2002;89:971-84.
18. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002;38:27-43.

## Hoofdstuk 8

# Chirurgische expertise en mortaliteit bij oesofaguschirurgie

In verschillende grote onderzoeken is een relatie gevonden tussen kortetermijnsterfte na oesofaguschirurgie (30-dagen of ziekenhuismortaliteit) en het volume van deze ingrepen in een ziekenhuis. De relatie is consistent.<sup>1-13</sup> Het blijkt dat de mortaliteit na oesofagusresectie afhankelijk is van zowel het aantal verrichte oesofagusresecties in een ziekenhuis als van het aantal verrichte oesofagusresecties per chirurg per jaar.<sup>3</sup> Bij chirurgen met één of minder ingrepen per jaar is er gemiddeld een duidelijk hogere mortaliteit.<sup>3,8</sup> In grote centra is de mortaliteit beduidend lager dan in kleinere centra.<sup>1-13</sup> Er wordt gesuggereerd dat de perioperatieve zorg bijdraagt tot een betere uitkomst na oesofagusresectie.

De onderzoeken verschillen in de gehanteerde grenzen voor het aantal oesofagusresecties per jaar. De laagste sterfte wordt steeds gevonden in de categorie met het hoogste volume. In sommige onderzoeken is dit de categorie met meer dan tien, in andere met meer dan twintig oesofagusresecties per jaar per ziekenhuis.

### Conclusie

Niveau I

De mortaliteit na een oesofagusresectie is duidelijk lager in centra met expertise op het gebied van oesofaguschirurgie, zoals blijkt uit een groot volume per ziekenhuis en/of chirurg. Er is echter geen duidelijke minimumgrens aan te geven voor het aantal procedures per jaar.

A1 Halm<sup>8</sup>

B Birkmeyer<sup>2</sup>; Birkmeyer<sup>3</sup>; Finlayson<sup>7</sup>; Kuo<sup>9</sup>; Van Lanschot<sup>13</sup>

### Overige overwegingen

Er zijn geen onderzoeken gevonden die het effect van concentratie van oesofagusresecties in bepaalde centra of bij bepaalde chirurgen empirisch hebben bestudeerd. Wel zijn modelmatige berekeningen uitgevoerd om te illustreren wat het effect van concentratie van procedures kan zijn.<sup>6</sup> Indien wordt uitgegaan van het principe ‘oefening baart kunst’, is concentratie van procedures een logische aanbeveling.<sup>11</sup> Het is echter theoretisch ook mogelijk dat de geobserveerde relatie tussen volume en uitkomst wordt verklaard door selectieve verwijzing van patiënten naar centra en/of chirurgen met goede resultaten, en minder verwijzing naar centra en/of chirurgen met minder goede resultaten.<sup>8</sup> Concentratie van procedures moet er niet toe leiden dat centra en/of chirurgen met minder goede resultaten meer procedures gaan doen.

In dit verband is het belangrijk te signaleren dat goede resultaten ook kunnen worden bereikt in relatief kleine centra;<sup>4</sup> de relatie tussen volume en uitkomst geeft een gemiddelde weer. Het is echter onmogelijk om deze kleine centra statistisch betrouwbaar te identificeren.<sup>14</sup> Daarom is de meest voor de hand liggende manier om de resultaten van oesofagusresectie te verbeteren een verdere concentratie bij centra en chirurgen met een hoog volume.<sup>11</sup> Inzicht in de kwaliteit van zorg dient verder te worden verantwoord door het registreren en rapporteren van resultaten van operatieve behandeling.

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat oesofagusresecties dienen te worden uitgevoerd in ziekenhuizen waar minstens tien à twintig van deze procedures per jaar worden verricht, bij voorkeur door een ervaren chirurg. De werkgroep raadt af oesofagusresecties uit te voeren in centra met een volume van minder dan tien van deze procedures per jaar. Registratie en rapportage van resultaten van operatieve behandeling dienen plaats te vinden.

Zie bijlage 9, 'evidence'-tabel 16.

## Literatuur

1. Bachmann MO, Alderson D, Edwards D, Wotton S, Bedford C, Peters TJ, et al. Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *Br J Surg* 2002;89:914-22.
2. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.
3. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117-27.
4. Dickson GH, Waters R, Bull J, Kaul V, Sitzia J. Should we continue oesophageal surgery in a district general hospital? A review of 200 consecutive cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83:167-71.
5. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA. Surgical volume and quality of care for esophageal resection: do high-volume hospitals have fewer complications? *Ann Thorac Surg* 2003;75:337-41.
6. Dudley RA. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *JAMA* 2000;9:1159-66.
7. Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. *Arch Surg* 2003;138:721-5.
8. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002;137:511-20.
9. Kuo EY, Chang Y, Wright CD. Impact of hospital volume on clinical and economic outcomes for esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1118-24.
10. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1192-7.
11. Obertop H. [Practice makes perfect. The favourable effect of experience on the outcome of care]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1327-9.



12. Swisher SG, Deford L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporicyan A, et al. Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1126-32.
13. Lanschot JJ van, Hulscher JB, Buskens CJ, Tilanus HW, Kate FJ ten, Obertop H. Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy. *Cancer* 2001;91:1574-8.
14. Dimick JB, Welch HG, Birkmeyer JD. Surgical mortality as an indicator of hospital quality: the problem with small sample size. *JAMA* 2004;292:847-51.



## Hoofstuk 9

# Follow-up

### Inleiding

Na een behandeling van een patiënt met oesofaguscarcinoom is het gebruikelijk om follow-up te verrichten. Duur, frequentie van follow-up en type routinematig verricht onderzoek staan voor het oesofaguscarcinoom niet vast.<sup>1</sup>

Een gerichte zoekactie in de literatuur levert weinig resultaten op. Het onderwerp follow-up na in opzet curatieve behandeling voor het oesofaguscarcinoom komt ter sprake in een aantal artikelen en boeken over de follow-up van patiënten met kanker.<sup>2-4</sup>

Redenen voor follow-up na behandeling voor oesofaguscarcinoom zijn de volgende:<sup>5</sup>

- *Aanpassing en verwerking.* Na een oesofagusresectie is er vaak tijdelijke en soms blijvende morbiditeit. Dit kunnen functionele gevolgen zijn (onder andere snel een vol gevoel bij het eten), cosmetische (onder andere een halsfistel) of psychosociale (onder andere depressieve klachten). Follow-up kan hiervoor een oplossing bieden.
- *Kwaliteitscontrole.* Een argument om de patiënt terug te zien is kwaliteitscontrole van eigen handelen (bijvoorbeeld de frequentie van naadstenoses na oesofagusresectie).
- *Wetenschappelijk onderzoek.* In gerandomiseerde onderzoeken kan het belangrijk zijn om het effect van de behandeling (bijvoorbeeld het effect van chemoradiatie als adjuvante behandeling van chirurgie) of de overleving te evalueren.
- *Screening.* Het is bekend dat patiënten die een in opzet curatieve behandeling voor een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus hebben ondergaan, tevens een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van een carcinoom in het hoofdhalsg gebied of de longen. Het kan worden overwogen om deze groep patiënten hiervoor te controleren.
- *Opsporing van asymptomatische recidieven.* Dit is in het algemeen het meest gebruikte argument voor follow-up na behandeling voor een maligniteit.

Om follow-up zinvol te laten zijn, zijn de volgende voorwaarden van belang:

- Er is geen aantoonbare resttumor bij het begin van de follow-up.
- Vroege opsporing is mogelijk met de beschikbare diagnostische methoden.
- Effectieve interventie, die resulteert in een langere overleving of een betere kwaliteit van leven, is mogelijk.
- De patiënt is in staat om na de detectie van een lokaal recidief de beoogde interventie te ondergaan.

Het is de vraag of in het geval van het oesofaguscarcinoom aan deze voorwaarden kan worden voldaan. Immers, niet altijd kan een radicale behandeling worden verricht. Als dat wel het geval is, zijn de diagnostische methoden om eventuele recidieven vroegtijdig op te

sporen momenteel (nog) niet voorhanden. Ten slotte kunnen interventies bij een recidief van een oesofaguscarcinoom hoogstens de kwaliteit van leven verbeteren (onder andere pijnbestrijding of stentplaatsing in verband met passageklachten), maar leiden deze niet tot een langere overleving.

Er zijn geen onderzoeken verricht waarbij naar het effect van follow-up op overleving, kwaliteit van leven van de patiënt en kosteneffectiviteit is gekeken. Hetzelfde geldt voor gerandomiseerde onderzoeken waarbij verschillende follow-upschema's met elkaar zijn vergeleken. De afgelopen jaren is een aantal aanbevelingen voor follow-up gepubliceerd in een richtlijn over de behandeling van oesofaguscarcinoom door het *UC Cancer Care Consortium* in Californië (VS)<sup>1</sup> en in twee handboeken over de follow-up van patiënten met kanker.<sup>2,4</sup> Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de ervaringen van deskundigen.

Voor de Nederlandse situatie kan het follow-upschema in *tabel 9.1* worden gehanteerd.

**Tabel 9.1 Follow-upschema**

Postoperatief	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3-5	na 5 jaar
3 wkn (op indicatie 6 wkn)	3 mnd	6 mnd	Jaarlijks	op indicatie

## Conclusies

Niveau 4

In de literatuur worden de volgende doelstellingen van follow-up na een behandeling voor oesofaguscarcinoom geformuleerd:

- de behandeling van klachten ten gevolge van de operatie (onder andere problemen met eten waardoor gewichtsverlies, moeheid, enzovoort);
- psychosociale begeleiding (onder andere met betrekking tot de onzekerheid over de prognose, de herkenning van depressieve symptomen);
- herkenning van recidieven en palliatie van klachten als gevolg hiervan.

D

Niveau 4

Aanvullend onderzoek tijdens follow-up na oesofaguscarcinoom, zoals bloedonderzoek (hemogram en leverenzymen), endoscopie en CT-thorax/abdomen wordt alleen op indicatie verricht.

D

## Overige overwegingen

De follow-up na een behandeling voor oesofaguscarcinoom is erop gericht de kwaliteit van leven van patiënten zoveel mogelijk te optimaliseren.

## Aanbevelingen

In het eerste jaar kan bij patiënten na behandeling van een oesofaguscarcinoom worden gekozen voor frequente follow-up-intervals (drie en eventueel zes weken en daarna driemaandelijks), waarna in de daarop volgende jaren deze frequentie teruggaat naar elke zes maanden in het tweede jaar en daarna jaarlijks. Na vijf jaar is er geen indicatie meer voor routinematige follow-up. Er is slechts plaats voor aanvullend onderzoek op geleide van klachten.

Zie bijlage 10, 'evidence'-tabel 17.

## Literatuur

1. Virgo KS, Johnson FE, Naunheim KS. Follow-up of patients with thoracic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8:355-69.
2. Goodnight J, Venook A, Ames M, Taylor C, Gilden R, Figlin RA. Practice Guidelines for Esophageal Cancer. *Cancer J Sci Am* 1996;2:S37.
3. Johnson FE, Virgo KS. *Cancer patient follow up*. St. Louis: Mosby, 1997.
4. Marsh JC. Esophageal cancer. In: Fischer DS (ed). *Follow up of cancer: a handbook for physicians*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:34-5.
5. Wiggers T. [Follow-up after oncological surgery]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:2261-4.



## Hoofdstuk 10

# Palliatie

### Inleiding

Het begrip palliatieve behandeling wordt verschillend geïnterpreteerd. Sommigen bedoelen hier uitsluitend symptoombestrijding en de verbetering van de kwaliteit van leven mee. Onder een palliatieve behandeling kan echter ook worden verstaan elke niet-curatieve behandeling waarbij naast bovenbeschreven doelen ook wordt gestreefd naar levensverlenging. Aangezien dit onderscheid vaak niet goed kan worden gemaakt, worden in dit hoofdstuk alle in opzet niet-curatieve ingrepen als palliatief beschouwd. In opzet curatieve chirurgie en (chemo)radiatie vallen dus buiten het bestek van dit hoofdstuk. Het betreft hier patiënten met een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom, patiënten met een recidief na een primair curatieve behandeling, patiënten bij wie, door een slechte conditie of door andere factoren, een curatieve behandeling niet meer mogelijk is en patiënten die lokale doorgroei hebben in organen die de oesofagus omgeven. Voor de duidelijkheid maken we een onderscheid tussen een lokaal palliatieve behandeling, gericht op symptoombestrijding, en een systemisch palliatieve behandeling, waarbij ook afstandsmetastasen worden behandeld.

### 10.1 Palliatieve behandelingen, lokaal

#### Dysfagie

Bij meer dan 50% van de patiënten met een carcinoom van de oesofagus en gastro-oesofageale overgang is er bij diagnose sprake van een incurabele tumor en is de behandeling van dysfagie een eerste vereiste. Daarnaast is dysfagie een frequent voorkomend probleem bij tumorrecidief na een primair (chemo)radiotherapeutische en/of chirurgische behandeling. Twee belangrijke opties voor de behandeling van dysfagieklachten bij deze patiëntengroep zijn het plaatsen van zelf-ontplooibare stents en radiotherapie.

#### Stents

Drie gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat stents superieur zijn ten opzichte van de vroeger veel gebruikte kunststof endoprothesen, met name wat betreft het optreden van (procedure-gerelateerde) complicaties, zoals bloedingen en perforaties.<sup>1-3</sup> Een recent gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat stents met een 'coating' van polyethyleen of polyurethaan veel minder kans geven op hernieuwde dysfagieklachten ten gevolge van tumoringroei dan 'ongecoate' stents, zodat wereldwijd vrijwel alleen nog

‘gecoate’ stents worden gebruikt bij de palliatie van dysfagie ten gevolge van een inoperabel oesofaguscarcinoom.<sup>4</sup> In een gerandomiseerd onderzoek werden de drie meest gebruikte gecoate stents, namelijk de Ultraflex-stent, de Flamingo Wallstent en de Z-stent, met elkaar vergeleken.<sup>5</sup> De drie stents lieten een vergelijkbaar effect zien met betrekking tot verbetering van dysfagie. Daarnaast waren ook het optreden van complicaties, recidief van dysfagieklachten, een geleidelijke afname van de ‘performance’-status en de overleving niet verschillend tussen de drie typen stents. Wel was er een trend naar meer complicaties met de Z-stent, waarbij met name bloedingen bij circa 25% van de met een Z-stent behandelde patiënten werden gezien. In een ander gerandomiseerd onderzoek werd eveneens geen verschil gezien tussen de Ultraflex-stent en de Flamingo Wallstent.<sup>6</sup>

Er is lange tijd controverse geweest over de vraag of chemotherapie en/of radiotherapie voorafgaand aan stentplaatsing tot meer complicaties zou leiden. Recentelijk werd echter vastgesteld dat na voorafgaande chemo- en/of radiotherapie niet vaker ernstige complicaties optraden. Wel werden na stentplaatsing vaker pijnklachten gezien. Daarnaast was er geen verschil in het optreden van hernieuwde passageklachten en in de overleving van patiënten die al dan niet voorafgaande chemo- en/of radiotherapie hadden gekregen.<sup>7</sup>

Ten slotte kan plaatsing van een stent ook worden overwogen bij patiënten met een oesofaguscarcinoom dat wordt gecompliceerd door een fistel tussen de oesofagus en de luchtwegen, bij proximaal gelokaliseerde oesofaguscarcinomen nabij de bovenste oesofagussfincter en bij recidieven na eerdere oesofagusresectie.<sup>8-10</sup>

## Radiotherapie

### *Uitwendige radiotherapie*

Een aantal onderzoeken vergeleek combinatiebehandelingen van uitwendige radiotherapie met andere behandelingsmodaliteiten, zoals stents, chemotherapie en laser.<sup>11-14</sup> Naast dysfagie als belangrijkste eindpunt<sup>11-13</sup> werden ook respons en overleving in één onderzoek<sup>14</sup> als eindpunt gebruikt. Het betroffen echter onderzoeken met geringe aantallen patiënten,<sup>11</sup> of er werd bij patiënten eerst een endoprothese in de oesofagus geplaatst,<sup>12</sup> of deze ondergingen eerst laserbehandeling waarna randomisatie plaatsvond naar al dan niet radiotherapie,<sup>13</sup> of het betrof een observationeel onderzoek zonder randomisatie.<sup>14</sup> In de meeste onderzoeken werd bovendien geen kwaliteit van leven-onderzoek verricht.<sup>11-14</sup> De toevoeging van radiotherapie aan bovenstaande behandelingen resulteerde slechts in het niet-gerandomiseerde onderzoek in een grotere reductie van dysfagieklachten en verlenging van de overleving in vergelijking met patiënten die niet met uitwendige radiotherapie waren behandeld.<sup>14</sup> De in totaal gegeven radiotherapiedoses in de verschillende onderzoeken waren equivalent aan 30-60 Gy in vijf tot zes weken.

### *Uitwendige + intraluminale radiotherapie (brachytherapie)*

Bij een geselecteerde groep patiënten, namelijk inoperabele patiënten met kleinere tumoren zonder metastasen op afstand, kan palliatieve uitwendige radiotherapie in combinatie met intraluminale bestraling (brachytherapie) worden overwogen. Het doel van gecombineerde



radiotherapie is om een langduriger overleving te bereiken. In de meeste onderzoeken werd 40-60 Gy uitwendige bestraling gegeven, voorafgegaan of gevolgd door 10-15 Gy brachytherapie.<sup>15-17</sup> De mediane overleving was 9-11 maanden, wat enkele maanden langer is dan in series waarin de resultaten van stentplaatsing (mediane overleving vier tot zes maanden) worden beschreven. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat in onderzoeken waarbij gecombineerde radiotherapie wordt toegepast, meestal geselecteerde patiënten worden behandeld, namelijk zonder metastasen en in een redelijke tot goede conditie. Daarnaast is gerandomiseerd onderzoek, waarbij gecombineerde radiotherapie werd vergeleken met een andere therapie, nooit verricht.

### Brachytherapie

Met brachytherapie kan lokaal een hogere radiatiedosis worden gegeven, terwijl het toxiciteitsrisico voor het omgevende weefsel minimaal is. Het verdient de voorkeur om bij toepassing van brachytherapie 'high-dose rate' (HDR)-apparatuur te gebruiken. Bij een enkelvoudige behandeling is de optimale radiatiedosis 12-15 Gy en bij een gefractioneerde behandeling 16-18 Gy. In de meeste onderzoeken werd een verbetering van dysfagieklachten bereikt (na één tot vier weken) bij 50-70% van de patiënten. Complicaties, met name radiatie-oesofagitis, stricturen en fistels, werden bij 20-50% van de patiënten gezien. Persisterende en hernieuwde passageklachten werden bij 30-40% van de patiënten gezien.<sup>18-20</sup>

In een gerandomiseerd onderzoek werd HDR-brachytherapie (1 x 12 Gy) vergeleken met plaatsing van een Ultraflex-stent bij de palliatie van dysfagie bij patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom ten gevolge van metastasen en/of een slechte algemene conditie (SIREC-studie). Verbetering van dysfagie trad eerder op na stentplaatsing, maar na vier weken tot aan het overlijden van de patiënt waren de resultaten met betrekking tot voedselpassageverbetering beter voor brachytherapie. Complicaties werden vaker gezien na stentplaatsing dan na brachytherapie (33% versus 21%). Behandeling voor persisterende en recidief van passageklachten was in beide behandelingsgroepen even vaak nodig (stent: 40% versus brachytherapie: 43%). Er was een tendens naar betere kwaliteit van leven-parameters op de langere termijn in de brachytherapiegroep. De totale kosten van de behandeling waren niet verschillend tussen beide behandelingen. De gemiddelde overleving was in beide groepen gelijk.<sup>18</sup>

### Laser

Voor laserbehandelingen geldt dat verreweg de meeste onderzoeken zijn verricht met de 'Neodymium: yttrium-aluminium-garnet' (Nd:YAG)-laser. Een nadeel van een behandeling met laser is dat deze duur is en daardoor slechts in enkele gespecialiseerde centra beschikbaar. Een ander nadeel van lasertherapie is dat de behandeling meestal elke drie tot zes weken moet worden herhaald en dat het risico van perforatie en stricturen ten minste 10% is.<sup>21-24</sup> De kans op complicaties neemt toe als de operateur een beperkte ervaring heeft.

In twee gerandomiseerde onderzoeken werd laser alleen vergeleken met laser- +brachytherapie (respectievelijk 10 Gy en 3 x 7 Gy).<sup>25;26</sup> Het doel van de toevoeging van brachytherapie was om te onderzoeken of de termijn tot een volgende behandeling in verband met hernieuwde passageklachten kon worden verlengd. In één onderzoek werd bij het plaveiselcelcarcinoom een effect gezien wat betreft de tijdsduur tot aan een volgende behandeling voor hernieuwde passageklachten die langer was in de laser- + brachytherapiegroep dan in de lasergroep alleen (65 versus 30 dagen).<sup>25</sup> Dit effect werd niet gevonden bij patiënten met een adenocarcinoom van de distale oesofagus. Wel werd in de laser- + brachytherapiegroep een trend gevonden naar meer complicaties (37% versus 20%). In een meer recent onderzoek werd met de combinatie laser- + brachytherapie voor het adenocarcinoom van de distale oesofagus en cardia eveneens een gunstig effect gezien (19 versus 5 weken), en er werden geen complicaties gezien.<sup>26</sup> In dit onderzoek werden geen patiënten met een plaveiselcelcarcinoom geïncludeerd.

In twee gerandomiseerde onderzoeken werden laserbehandeling en stentplaatsing met elkaar vergeleken.<sup>27;28</sup> In het onderzoek van Adam *et al.* werd alleen wat betreft het aantal behandelingen voor hernieuwde passageklachten een verschil gevonden, namelijk 12% voor laser en 33% voor stentplaatsing.<sup>27</sup> Patiënten die met de laser werden behandeld, ondergingen echter elke vier weken een vervolgbehandeling, zodat laserbehandelde patiënten waarschijnlijk toch vaker een behandeling ondergingen. In het onderzoek van Dallal *et al.* was het enige verschil dat laserbehandelde patiënten, die met intervallen van vier tot zes weken werden behandeld, significant langer leefden dan patiënten die een stent kregen.<sup>28</sup> Dit verschil is echter, gezien het biologisch gedrag van een inoperabel oesofaguscarcinoom, moeilijk te begrijpen. Verder werd in dit onderzoek gevonden dat de kwaliteit van leven sneller achteruitging in de stentgroep, wat wellicht uit het verschil in overleving te verklaren valt, terwijl de behandelingskosten van laser hoger waren. Concluderend lijken stentplaatsing en laserbehandeling even effectief wat betreft de verbetering van passageklachten, maar heeft laserbehandeling het nadeel dat patiënten elke vier tot zes weken dienen terug te komen voor een vervolgbehandeling.

### Fotodynamische therapie

Bij gebruik van fotodynamische therapie (PDT) wordt gebruikgemaakt van een combinatie van laserlicht met een bepaalde golflengte, zuurstof, en een fotosensitieve stof, waarmee tumorweefsel kan worden vernietigd.<sup>29</sup> De fotosensitieve stof, meestal wordt Photofrin voor het oesofaguscarcinoom gebruikt, wordt intraveneus toegediend en verzamelt zich bij voorkeur in tumorcellen. Photofrin wordt pas actief nadat het wordt belicht met een laser met een bepaalde golflengte. Als de laser op de tumor wordt gericht, heeft dit tot gevolg dat de fotosensitieve stof met zuurstof reageert en worden zuurstofradicalen gevormd, die vervolgens het tumorweefsel kunnen vernietigen.<sup>30</sup>

In twee gerandomiseerde onderzoeken werd PDT vergeleken met laser.<sup>31;32</sup> In beide onderzoeken was het antitumoreffect uitgebreider<sup>32</sup> en duurde langer met PDT in vergelijking

met laser.<sup>31</sup> Wel ging behandeling met PDT met meer complicaties gepaard, met name fotosensitiviteit van de huid. Hierdoor mogen patiënten gedurende een periode van drie tot vier weken na de behandeling niet buiten komen en dient blootstelling van de huid aan UV-licht te worden voorkomen. De mediane overleving in beide behandelingsgroepen was niet verschillend.<sup>32</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Verbetering van voedselpassageklachten ten gevolge van een inoperabel oesofaguscarcinoom op basis van een matige algemene conditie en/of metastasen op afstand wordt bereikt met brachytherapie, eventueel gevolgd door stentplaatsing als de brachytherapie onvoldoende effect heeft. Indien de levensverwachting korter is dan zes weken, geeft een stent een snelle verbetering van de passageklachten.</p> <p><i>A2 Homs<sup>7</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Bij voedselpassageklachten ten gevolge van een inoperabel oesofaguscarcinoom op basis van een matige algemene conditie en/of metastasen op afstand ten gevolge van een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom geeft uitwendige radiotherapie in combinatie met brachytherapie mogelijk een langere levensverwachting.</p> <p><i>C Flores<sup>15</sup>; Hishikawa<sup>16</sup>; Taal<sup>17</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Bij behandeling met een stent nemen dysfagieklachten direct af bij patiënten met een oesofaguscarcinoom dat wordt gecompliceerd door een fistel tussen de oesofagus en de luchtwegen, bij proximaal gelocaliseerde oesofaguscarcinomen nabij de bovenste oesofagussfincter en bij recidieven na eerdere oesofagusresectie.</p> <p><i>C Dumonceau<sup>8</sup>; May<sup>9</sup>; Siersema<sup>5</sup></i></p>

## Overige overwegingen

Aangezien het brachytherapie-effect op dysfagie drie tot zes weken op zich kan laten wachten, speelt de geschatte overlevingsduur een rol bij de keuze tussen stent en brachytherapie. Indien de ingeschatte overleving, op grond van de algehele conditie en de metastasering op afstand, korter is dan zes weken, gaat de voorkeur uit naar de behandeling waarbij de dysfagieklachten direct afnemen, namelijk met een stent. Afhankelijk van de conditie van de patiënt en voorgaande behandelingen kan brachytherapie worden gecombineerd met uitwendige radiotherapie om een betere tumorcontrole te bereiken. Indien gekozen is voor behandeling door middel van brachytherapie via 1 fractie, wordt een dosis van 12 Gy gedoseerd op 1 cm van de centrale as van de katheter geadviseerd. Gestreefd dient te worden naar

het gebruik van een katheter die goed aansluit op de wand van de oesofagus om lineaire ulceratie van de oesofagus ten gevolge de brachytherapie te vermijden (doorsnede minimaal 10 mm).<sup>7</sup>

## Aanbevelingen

- Bij oesofaguscarcinoompatiënten met een matige algemene conditie en/of met metastasen op afstand bestaat een voorkeur voor brachytherapie, eventueel gevolgd door een stentplaatsing indien brachytherapie onvoldoende effect heeft.
- Indien de levensverwachting korter is dan zes weken, kan allereerst stentplaatsing worden overwogen, gezien het snelle effect op de verbetering van passageklachten.
- Bij inoperabele patiënten met een levensverwachting langer dan drie maanden kan uitwendige radiotherapie in combinatie met brachytherapie worden overwogen.
- Bij patiënten met een fistel tussen de oesofagus en de luchtwegen, patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom nabij de bovenste oesofagussfincter en patiënten met een recidief na eerdere oesofagusresectie in verband met een oesofaguscarcinoom heeft stentplaatsing de voorkeur.

### 10.2 Verpleegkundige zorg

Op het gebied van de verpleegkundige zorg rondom palliatie van het oesofaguscarcinoom is nog weinig verpleegkundige literatuur beschikbaar. Hetgeen hieronder wordt beschreven, is naast literatuurgegevens<sup>33:39</sup> gebaseerd op protocollen in diverse Nederlandse ziekenhuizen.

#### Dysfagie

De term dysfagie omvat alle passageproblemen voor voedsel.<sup>33</sup> Oorzaken van dysfagie zijn het oesofaguscarcinoom zelf of een gevolg van de behandeling, bijvoorbeeld een effect van radiotherapie. De psychosociale belasting hiervan kan groot zijn door onder andere foetor ex ore. In een later stadium kunnen anorexie, anemie, dehydratie en cachexie optreden.<sup>34</sup>

#### *Verpleegkundige zorg:*

Dieetadviezen en voorlichting over eetgewoonten, onder andere kleine porties meerdere malen per dag, goed kauwen, ruime vochtinname en houdingsadviezen tijdens het eten, zijn van belang. Daarnaast dient voorlichting over goede mondhygiëne te worden gegeven. Psychosociale begeleiding van patiënten en hun naasten mag niet worden vergeten.

#### Stentplaatsing

Het plaatsen van een stent vindt plaats onder doorlichting. De patiënt wordt geseedeerd. Vervolgens wordt de endoscoop via de mond in de oesofagus gebracht. De boven- en ondergrens van de tumor wordt bepaald. Via de endoscoop gaat een dunne voerdraad de oesofagus in. Over deze voerdraad wordt de stent geplaatst. Na plaatsing wordt er opnieuw in de oesofagus

gekeken of de stent goed geplaatst is. Ongeveer een uur na de stentplaatsing kan de patiënt, als alles voorspoedig is verlopen, naar huis. In sommige ziekenhuizen wordt de patiënt kortdurend opgenomen ter observatie. Na een dag zijn klachten van de stentplaatsing, namelijk pijn en braken (soms met wat bloed erbij), meestal verdwenen.

Patiënten ervaren een betere kwaliteit van leven na een stentplaatsing door herkregen comfort, wat mogelijk belangrijker wordt gevonden dan de mogelijkheid van het weer kunnen eten.<sup>35</sup>

### *Complicaties*

- *Perforatie.* Tijdens het plaatsen van een stent kan, vooral als de oesofagus moet worden opgerekt, een perforatie in de slokdarm ontstaan. De stent dekt een eventuele perforatie in de oesofagus wel af. Bij twijfel wordt gedurende enkele dagen een sonde voor voeding achtergelaten en worden antibiotica toegediend. Meestal kan deze behandeling na enkele dagen worden gestopt. Soms zal chirurgische behandeling nodig zijn.
- *Bloeding* kan ontstaan ten gevolge van plaatsing van een stent. Eventueel kan behandeling nodig zijn door middel van een bloedtransfusie of eenmalige bestraling.
- *Pijn achter het borstbeen.* Bij de meeste patiënten verdwijnt de pijn meestal na een paar dagen spontaan. Soms zijn gedurende kortere of langere tijd pijnstillers nodig.
- *Groei van tumorweefsel* (recidief van tumorgroei) over de boven- of onderrand van de stent. Dit kan opnieuw leiden tot passageklachten, zodat soms een tweede stent moet worden geplaatst.
- *Migratie.* De stent zakt door de tumor heen in de maag (migratie). Meestal is behandeling door middel van een nieuwe stent of bestraling van de tumor noodzakelijk.
- *Fistel* tussen oesofagus en bronchus, wat blijkt uit hoesten bij inname van voedsel of vocht. Hierbij is het plaatsen van een nieuwe stent noodzakelijk.
- *Verstopping van de stent door voedsel.* Door middel van een gastroscopie kan de stent worden gereinigd.
- *Zuurbranden* door een verminderde klepfunctie ter plaatse van de onderste slokdarmsfincter. De toediening van zuurremmende medicatie is hierbij effectief.

### *Verpleegkundige zorg*

- Voorlichting, instructie en begeleiding van de patiënt tijdens en na de ingreep. Hierdoor wordt een betere coöperatie van de patiënt verkregen.<sup>36</sup>
- Bewaking van de vitale functies en observatie van de patiënt tijdens en na de ingreep. Eventuele complicaties kunnen zo snel duidelijk worden.
- Advies met betrekking tot goed kauwen en een ruime vochtinname met (koolzuurhoudende) dranken tijdens de maaltijden.
- Consultering van een diëtist in verband met dieet en leefregels is in sommige centra gebruikelijk, maar niet noodzakelijk.

### **Brachytherapie**

De behandeling gebeurt onder sedatie. Tijdens een gastroscopie wordt het te bestralen traject gemarkeerd en wordt een voerdraad ingebracht. De bestralingssonde wordt over de voerdraad ingebracht en gefixeerd, waarna de bestralingsapparatuur wordt aangesloten.

Tijdens de behandeling blijft de patiënt alleen, maar wordt wel met een videocircuit geobserveerd. Mocht de patiënt persoonlijke hulp nodig hebben, dan wordt de bestraling tijdelijk onderbroken. De patiënt wordt na de behandeling geobserveerd en mag na enige tijd beginnen met het drinken van heldere dranken. Indien er geen problemen zijn en de patiënt heeft wat gedronken, volgt ontslag. In sommige instellingen wordt de patiënt kortdurend opgenomen ter observatie.

### *Complicaties*

- *Tijdens de behandeling:* ademdepressie, aspiratie en perforatie van de oesofagus.
- *Na de behandeling:* retrosternale pijn, fistelvorming, bloeding, tijdelijk oedeem ( $\pm$  1 week), radiatie-oesofagitis, waardoor passagestoornissen kunnen ontstaan en recidief van tumorgroei.

## Uitwendige radiotherapie

### *Complicaties*

Er kan radiatie-oesofagitis optreden. Met regelmaat is de oorzaak van de passageproblemen een schimmelinfectie in de beschadigde mucosa.

### *Verpleegkundige zorg*

- Het instrueren, voorlichten over de procedure en het begeleiden van de patiënt en familie. Hierdoor wordt coöperatie en reductie van angst verkregen.<sup>37-39</sup>
- Tijdens de procedure wordt de patiënt bewaakt door video en worden tensie, pols en saturatie gecontroleerd.

## Conclusie

Niveau 4

De verpleegkundige zorg rondom en na een palliatieve behandeling van een oesofaguscarcinoom bestaat uit goede voorlichting omtrent de procedure en ondersteuning en bewaking van de patiënt. Daarnaast is het van belang om adviezen te geven met betrekking tot leefregels en dieet.

D

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de verpleegkundige zorg voor patiënten met een oesofaguscarcinoom het beste door een verpleegkundige met specifieke kennis en ervaring kan worden verricht.

### 10.3 Adequate en palliatieve voeding

Een beperkte levensverwachting vraagt om aangepaste voedingszorg.

Op het moment worden in deze fase twee begrippen met betrekking tot de voeding gehanteerd: adequate voeding en palliatieve voeding.

Onder *adequate voeding* wordt een voeding verstaan die de inname van voedingsstoffen veilig stelt, waarmee de voedingstoestand kan worden gehandhaafd. De adviezen bij adequate voeding zijn niet gericht op het bevorderen van de gezondheid op lange termijn. Een adequate voeding wordt geadviseerd wanneer de ziekte min of meer stabiel is en het overlijden niet op heel korte termijn wordt verwacht.

Orale drinkvoeding of enterale voeding zouden in deze situatie kunnen worden overwogen. De voedingsinterventie in deze fase heeft levensverlenging tot doel.

*Palliatieve voeding* wordt geadviseerd bij een snel progressieve ontwikkeling van de ziekte, met name als het overlijden binnen enkele weken wordt verwacht. De behandeling is symptomatisch en gericht op klachtenvermindering. Voedingsinterventie in deze fase heeft geen prioriteit meer en dient gericht te zijn op het maximaal welbevinden van de patiënt.<sup>40,41</sup>

#### Conclusies

Niveau 4	Adequate voeding bij patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom is gericht op het handhaven van de voedingstoestand. <i>D Doornink<sup>40,41</sup></i>
Niveau 4	Palliatieve voeding bij patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom is gericht op maximaal welbevinden. <i>D Doornink<sup>40,41</sup></i>

#### Aanbeveling

Dieetmaatregelen bij patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom kunnen het beste zijn gericht op het welbevinden van de patiënt, dat wil zeggen dat de kwaliteit van leven belangrijker is dan de effecten van voeding op lange termijn.

Palliatieve behandeling met stent en de gevolgen voor de voedselinname

Bij patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom kan plaatsing van een stent een goede oplossing bieden. Het doel van een stent is de dysfagie te verbeteren.<sup>1,2,42</sup>

Vrijwel direct na plaatsing van de stent is inname van voedsel weer mogelijk.<sup>2</sup>

## Conclusie

Niveau I

Dysfagie kan snel en weinig invasief worden verbeterd met plaatsing van een 'self-expanding' stent.

A2 *Knyrim*<sup>2</sup>; *Siersema*<sup>3</sup>

B *De Palma*<sup>1</sup>; *Rosevaere*<sup>42</sup>; *O'Donnell*<sup>43</sup>

## Overige overwegingen

Ondanks het feit dat een stent de doorgankelijkheid door de oesofagus meestal goed herstelt, kan het ontbreken van peristaltiek in de stent ertoe leiden dat verstopping kan optreden. Patiënten dienen dan ook een goede instructie te krijgen over hoe dit kan worden voorkomen, bijvoorbeeld door goed te kauwen, niet te gulzig te eten en tijdens het eten veel, bij voorkeur koolzuurhoudende dranken, te drinken.

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om, na stentplaatsing in verband met passageklachten ten gevolge van een inoperabel oesofaguscarcinoom, rustig te eten, goed te kauwen en veel te drinken om verstopping van de stent te voorkomen. Bij verstopping van de stent kan deze snel worden gereinigd door middel van een endoscopie.

### 10.4 Palliatieve behandeling, systemisch

Chemotherapie voor het gemetastaseerde oesofaguscarcinoom is met name gericht op levensverlenging en verbetering van de kwaliteit van leven. Een aantal combinaties van cytostatica is in staat om bij 20-60% van de patiënten een partiële respons te induceren. De hogere respons-'rates' gelden met name voor combinaties waarbij de nieuwere cytostatica in het schema zijn opgenomen, zoals: paclitaxel, docetaxel en CPT-11. Het betreffen echter uitsluitend fase II-onderzoeken met kleine patiëntenaantallen, waarbij het onduidelijk is in hoeverre een hogere respons zich ook vertaalt in een langere overleving of verbeterde kwaliteit van leven.

In drie onderzoeken werd in een gerandomiseerde setting chemotherapie vergeleken met geen chemotherapie.<sup>12,44,45</sup> In deze onderzoeken werden weinig patiënten geïnccludeerd en bestond de chemotherapeutische behandeling uit een weinig effectieve combinatie van cytostatica.<sup>12,45</sup> In totaal werden 418 patiënten in deze drie onderzoeken geïnccludeerd. De chemotherapie bestond uit 5-FU/Leucovorine + methotrexaat + ifosfamide<sup>12</sup> of 5-FU + cisplatine<sup>44</sup> of bleomycine.<sup>45</sup> In geen van deze onderzoeken werd een verschil in overleving aangetoond in vergelijking met patiënten die geen cytostatica kregen. Methodologisch waren deze onderzoeken echter niet optimaal.



In drie onderzoeken werd gerandomiseerd tussen verschillende soorten chemotherapie-combinaties. Een onderzoek van Webb *et al.*, waarin 274 patiënten met patiënten met een maag- of oesofaguscarcinoom werden geïncludeerd, toonde een statistisch significant verschil in respons-‘rate’ en mediane overleving ten gunste van de met epirubicine, cisplatine en 5-FU (ECF) versus de met 5-FU, doxorubicine en methotrexaat (FAMTX) behandelde patiëntengroep (8,9 maanden versus 5,7 maanden).<sup>46</sup> In dit onderzoek werd ook de kwaliteit van leven onderzocht volgens de QLQ C30-questionnaire van de EORTC. De kwaliteit van leven in de met ECF behandelde patiëntengroep was significant beter in vergelijking met de FAMTX-behandelde groep. In een onderzoek van Ross *et al.* werden 580 patiënten gerandomiseerd tussen ECF en mitomycine, cisplatine en 5-FU (MCF).<sup>47</sup> Deze populatie bestond ook uit zowel patiënten met oesofagus- als maagcarcinoom. Er werd geen verschil in mediane overleving aangetoond. De resultaten van beide bovenstaande onderzoeken<sup>46,47</sup> zijn moeilijk te vertalen naar het oesofaguscarcinoom omdat in beide onderzoeken de resultaten voor het oesofagus- en het maagcarcinoom niet afzonderlijk zijn geëvalueerd. In een onderzoek van Bleiberg *et al.* werden 92 patiënten met een lokaal uitgebreid en/of gemetastaseerd oesofaguscarcinoom gerandomiseerd tussen cisplatine + 5-FU en cisplatine alleen.<sup>48</sup> Geen van deze patiënten was eerder behandeld met chemotherapie. Er werd geen verschil in overleving aangetoond (33 versus 28 weken), terwijl de toxiciteit in de cisplatine/5-FU-arm aanzienlijk was (mortaliteit 16% versus 2%).

## Conclusie

Niveau 4

Gezien het ontbreken van een duidelijk overlevingsvoordeel en een verbetering van de kwaliteit van leven bij de tot nu toe gebruikte chemotherapiecombinaties voor het irresectabele of gemetastaseerde oesofaguscarcinoom kan chemotherapie niet als een standaardbehandeling worden beschouwd.

D

## Overige overwegingen

Er zijn op dit moment geen onderzoeken die aantonen dat chemotherapie bij het irresectabele of gemetastaseerde oesofaguscarcinoom effectief is. Op dit moment is de palliatie van klachten, met name dysfagie, dan ook de beste optie voor deze groep patiënten. Het verdient de voorkeur om chemotherapie uitsluitend in onderzoeksverband toe te passen.

## Aanbeveling

Chemotherapie is geen standaardbehandeling voor het irresectabele of gemetastaseerde oesofaguscarcinoom.

Zie bijlage 11, ‘evidence’-tabel 18.

## Literatuur

1. Palma GD de, Matteo E di, Romano G, Fimmano A, Rondinone G, Catanzano C. Plastic prosthesis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: a controlled prospective study. *Gastrointest Endosc* 1996;43:478-82.
2. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1302-7.
3. Siersema PD, Hop WC, Dees J, Tilanus HW, Blankenstein M van. Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled, prospective study. *Gastrointest Endosc* 1998;47:113-20.
4. Vakil N, Morris AI, Marcon N, Segalin A, Peracchia A, Bethge N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-6.
5. Siersema PD, Hop WC, Blankenstein M van, Tilburg AJ van, Bac DJ, Homs MY, et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:145-53.
6. Sabharwal T, Hamady MS, Chui S, Atkinson S, Mason R, Adam A. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003;52:7-926.
7. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJA, Bartelsman J-FWM, et al. Single dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer; multicenter, randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-504.
8. Dumonceau JM, Cremer M, Lalmand B, Deviere J. Esophageal fistula sealing: choice of stent, practical management, and cost. *Gastrointest Endosc* 1999;49:70-8.
9. May A, Ell C. Palliative treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with Gianturco-Z stents. A prospective clinical trial and review of the literature on covered metal stents. *Am J Gastroenterol* 1998;93:532-5.
10. Siersema PD, Schrauwen SL, Blankenstein M van, Steyerberg EW, Gaast A van der, Tilanus HW, et al. Self-expanding metal stents for complicated and recurrent esophagogastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2001;54:579-86.
11. Reed CE, Marsh WH, Carlson LS, Seymore CH, Kratz JM. Prospective, randomized trial of palliative treatment for unresectable cancer of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1991;51:552-5.
12. Schmid EU, Alberts AS, Greeff F, Terblanche AP, Schoeman L, Burger W, et al. The value of radiotherapy or chemotherapy after intubation for advanced esophageal carcinoma – a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1993;28:27-30.
13. Sargeant IR, Tobias JS, Blackman G, Thorpe S, Glover JR, Bown SG. Radiotherapy enhances laser palliation of malignant dysphagia: a randomised study. *Gut* 1997;40:362-9.
14. Kharadi MY, Qadir A, Khan FA, Khuroo MS. Comparative evaluation of therapeutic approaches in stage III and IV squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with conventional radiotherapy and endoscopic treatment in combination and endoscopic treatment alone: a randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:309-20.
15. Flores AD, Nelems B, Evans K, Hay JH, Stoller J, Jackson SM. Impact of new radiotherapy modalities on the surgical management of cancer of the esophagus and cardia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:937-44.
16. Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M, Kamikonya N, Miura T. High-dose-rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer: 10 years experience in Hyogo College of Medicine. *Radiother Oncol* 1991;21:107-14.

17. Taal BG, Aleman BM, Koning CC, Boot H. High dose rate brachytherapy before external beam irradiation in inoperable oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1452-7.
18. Homs MY, Eijkenboom WM, Coen VL, Haringsma J, Blankenstein M van, Kuipers EJ, et al. High dose rate brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Radiother Oncol* 2003;66:327-32.
19. Jager J, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J, Jong J de. A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 1995;37:237-40.
20. Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:447-53.
21. Carter R, Smith JS, Anderson JR. Palliation of malignant dysphagia using the Nd:YAG laser. *World J Surg* 1993;17:608-13.
22. Fleischer D, Kessler F, Haye O. Endoscopic Nd: YAG laser therapy for carcinoma of the esophagus: a new palliative approach. *Am J Surg* 1982;143:280-3.
23. Mason RC, Bright N, McColl I. Palliation of malignant dysphagia with laser therapy: predictability of results. *Br J Surg* 1991;78:1346-7.
24. Pietrafitta JJ, Bowers GJ, Dwyer RM. Prograde versus retrograde endoscopic laser therapy for the treatment of malignant esophageal obstruction: a comparison of techniques. *Lasers Surg Med* 1988;8:288-93.
25. Sander R, Hagenmueller F, Sander C, Riess G, Classen M. Laser versus laser plus afterloading with iridium-192 in the palliative treatment of malignant stenosis of the esophagus: a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 1991;37:433-40.
26. Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, Solano J, Tobias JS, Lovat LB, et al. Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study. *Gut* 2002;50:224-7.
27. Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS, Morgan RA, Saunders MP, et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997;202:344-8.
28. Dallal HJ, Smith GD, Grieve DC, Ghosh S, Penman ID, Palmer KR. A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;54:549-57.
29. Prosst RL, Wolfsen HC, Gahlen J. Photodynamic therapy for esophageal diseases: a clinical update. *Endoscopy* 2003;35:1059-68.
30. Hage M, Siersema PD, Dekken H van, Steyerberg EW, Haringsma J, Vrie W van de, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial. *Gut* 2004;53:785-90.
31. Heier SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WS. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology* 1995;109:63-72.
32. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan J-SJ, Gerdes H, Overholt BF, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42:507-12.
33. Stringer S. Managing dysphagia in palliative care. *Prof Nurse* 1999;14:489-92.
34. Grant MM, Rovera LM. Anorexia, cachexia, and dysphagia: the symptom experience. *Semin Oncol Nurs* 1995;11:266-71.
35. Huber D. Perspectives. My introduction to metallic esophageal stents with case reviews. *Gastroenterol Nurs* 1997; 20(2):61-2.
36. Ragsdale JA. Expandable esophageal wire stents. *Gastroenterol Nurs* 1996;19:44-52.

37. Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. *Semin Oncol Nurs* 1999;15:250-9.
38. Poroeh D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 1995;18:206-14.
39. Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. *Semin Oncol Nurs* 1999;15:17-25.
40. Doornik N, Vogel J, Wipkink A, Beijer S. Van wensdriet naar palliatieve voeding. Ontwikkelingen en dilemma's in de voedingszorg voor patiënten met kanker en een zeer beperkte levensverwachting. *Ned Tijdschr Diet* 2000;55:262-7.
41. Doornik N. Leidraad voor voedingsdeskundigen bij kanker. 3<sup>e</sup> ed. Haarlem: De Toorts, 2003.
42. Roseveare CD, Patel P, Simmonds N, Goggin PM, Kimble J, Shepherd HA. Metal stents improve dysphagia, nutrition and survival in malignant oesophageal stenosis: a randomized controlled trial comparing modified Gianturco Z-stents with plastic Atkinson tubes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:653-7.
43. O'Donnell CA, Fullarton GM, Watt E, Lennon K, Murray GD, Moss JG. Randomized clinical trial comparing self-expanding metallic stents with plastic endoprotheses in the palliation of oesophageal cancer. *Br J Surg* 2002;89:985-92.
44. Levard H, Poulliquen X, Hay JM, Fingerhut A, Langlois-Zantain O, Huguier M, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research. *Eur J Surg* 1998;164:849-57.
45. Mannell A, Becker PJ, Melissas J, Diamantes T. Intubation v. dilatation plus bleomycin in the treatment of advanced oesophageal cancer. The results of a prospective randomized trial. *S Afr J Surg* 1986;24:15-9.
46. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7.
47. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004.
48. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1216-20.

## Hoofdstuk 11

# Samenvatting behandeling

In dit hoofdstuk wordt de therapeutische strategie samengevat van het plaveiselcelcarcinoom van de cervicale oesofagus en het plaveiselcelcarcinoom en het adenocarcinoom van de intrathoracale oesofagus en het adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang.<sup>1,2</sup>

### Conclusie

Niveau 1

De therapiekeuze voor het oesofaguscarcinoom is gebaseerd op de lokalisatie, de stadiëring, de 'performance'-status, de operabiliteit en de wens van de patiënt.

A2 Homs<sup>1</sup>; Hulscher<sup>2</sup>

### 11.1 Hoog-cervicaal oesofaguscarcinoom

De cervicale oesofagus is het segment van de oesofagus waarvan de bovenste begrenzing door het niveau van de onderzijde van het cricoïd wordt bepaald en de onderste begrenzing ter hoogte van de bovenkant van de thoraxapertuur ligt, ongeveer 18-20 cm van de tandenrij (overeenkomend met de fossa suprasternalis).

Wanneer er nog sprake is van locoregionale ziekte, kan chirurgie worden overwogen, maar wel met een grote kans op morbiditeit, mutilatie en mortaliteit en slechts een levensverwachting op lange termijn van 17-24%.<sup>3,5</sup> Radicale chirurgie vereist een resectie van de cervicale oesofagus, de hypofarynx en de larynx, hetgeen inhoudt het aanleggen van een permanent tracheostoma. Een belangrijk voordeel van chemoradiotherapie ten opzichte van chirurgie is dat naast een lagere kans op acute morbiditeit en mortaliteit, de larynx gespaard blijft. Een nadeel van de combinatiebehandeling is de verhoogde kans op strictuurvorming in de bestraalde oesofagus. Klinische onderzoeken waarin wordt gerandomiseerd tussen chirurgie alleen en chemoradiotherapie, zijn niet verricht. De overlevingsdata na chemoradiotherapie zijn minstens vergelijkbaar met chirurgie.<sup>6-9</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Bij patiënten met een hoog-cervicaal oesofaguscarcinoom bestaat de chirurgische behandeling uit larynxextirpatie, een behandeling met een aanzienlijke mutilatie. De resultaten van behandeling door middel van chemoradiotherapie van patiënten met een cervicaal oesofaguscarcinoom lijken ten minste vergelijkbaar wat lokale controle en overleving betreft met die van chirurgie al dan niet gevolgd door postoperatieve radiotherapie.

B *Hilgers*<sup>6</sup>

C *Bidoli*<sup>7</sup>; *Burmeister*<sup>8</sup>; *Triboulet*<sup>5</sup>; *Yu*<sup>9</sup>

## 11.2 Carcinomen van de intrathoracale oesofagus en de gastro-oesofageale overgang

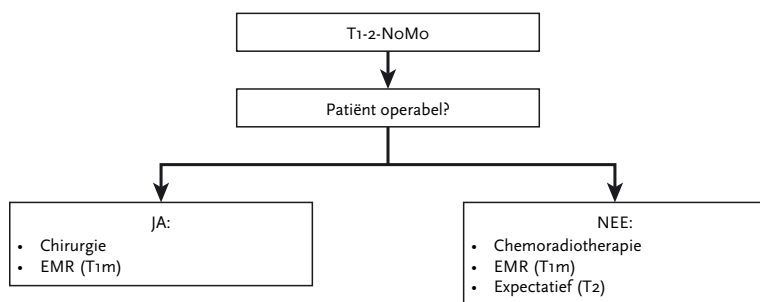
### T1-2-NoMo-tumoren (figuur 11.1)

Chirurgie is de voorkeursbehandeling van T1-2-NoMo-oesofaguscarcinomen. Daarmee kan een vijfjaarsoverleving worden bereikt van 80-85% indien het pathologisch onderzoek de preoperatieve stadiëring bevestigt.<sup>10-12</sup>

Voor kleine, tot de mucosa beperkte oesofaguscarcinomen (T1m) is endoscopische mucosale resectie (EMR) een in opzet curatieve behandeling, waarvan de langetermijnresultaten worden afgewacht. Indien de tumor in het resectiepreparaat inderdaad tot de mucosa beperkt blijft en de resectieranden vrij zijn, kan worden volstaan met endoscopische controle. Bij uitbreiding van de tumor tot in de submucosa en/of positieve resectieranden, wordt chirurgie bij operabele patiënten aanbevolen. Ablatietherapie dient alleen in onderzoeksverband te worden toegepast.<sup>13,14</sup>

Voor inoperabele patiënten met een T2-tumor wordt, afhankelijk van de conditie van de patiënt, chemoradiotherapie aanbevolen.

Bij asymptomatische oudere patiënten met een T2-tumor kan eveneens een expectatief beleid worden overwogen.



Figuur 11.1 Behandeling T1-2-NoMo-tumoren

## Conclusies

Niveau 3	<p>Met chirurgische behandeling wordt bij T1-2-NoMo-oesofaguscarcinomen een betere overleving bereikt.</p> <p>C   <i>Bonavina<sup>10</sup>; Holscher<sup>11</sup>; Van Sandick<sup>12</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Voor kleine, tot de mucosa beperkte oesofaguscarcinomen (T1m) is endoscopische mucosale resectie een in opzet curatieve behandeling, waarvan de langetermijnresultaten moeten worden afgewacht.</p> <p>C   <i>Buttar<sup>13</sup>; May<sup>14</sup></i></p>

### T3-No-1Mo-1a-tumoren (figuur 11.2)

Voor T3-NoMo-tumoren is chirurgie de standaardbehandeling; de vijfjaarsoverleving na chirurgie is 35-45%.

Voor T3-N1Mo-1a-tumoren is chirurgie eveneens de behandeling van voorkeur indien bij preoperatieve inschatting een macroscopisch en microscopisch radicale resectie kan worden verricht met een *en bloc* resectie van de regionale lymfklieren. De vijfjaarsoverleving van deze groep patiënten bedraagt 15-25%. In opzet curatieve chirurgie omvat minstens een ruime lokale resectie van de primaire tumor met een lokale lymfklierdissectie en resectieranden van 5 cm of meer.<sup>15</sup> Blijkt bij operatie dat de tumor en verdachte lymfklieren niet macroscopisch radicaal kunnen worden verwijderd, dan wordt van resectie afgezien.

#### Lymfklierdissectie

De invloed van de mate van uitbreiding van de lymfklierdissectie op de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit enerzijds en de prognose anderzijds, staat ter discussie.<sup>16,17</sup>

Een enkelvelds-dissectie omvat de peri-oesofageale lymfklieren en de lymfklieren van crurae, cardia, kleine curvatuur en de truncus coeliacus.

Een tweevelds-dissectie omvat tevens de klieren van het mediastinum, de tracheabifurcatie, de para-aortale klieren langs de ductus thoracicus, de peri-oesofageale klieren en de paratracheale en parabronchiale klieren.

Een Nederlands onderzoek naar de invloed van een tweevelds-lymfklierdissectie bij het adenocarcinoom van de oesofagus toonde in een subgroepanalyse een significante verbetering van de overleving voor de subgroep van tumoren die in de distale oesofagus craniaal van het diafragma zijn gelegen (Siewert-klasse 1).<sup>2</sup> Een aantal onderzoeken toont aan dat een tweevelds-dissectie zonder significante toename van de operatiemortaliteit kan worden uitgevoerd.

Bij de drievelds-lymfklierdissectie wordt tevens een halsklierdissectie verricht. Dit is in Japan de standaardbehandeling voor het plaveiselcarcinoom van de oesofagus.<sup>18</sup>

Voor inoperabele patiënten met een in principe resectabele tumor is in opzet curatieve chemoradiatie de standaardbehandeling, mede afhankelijk van de conditie.

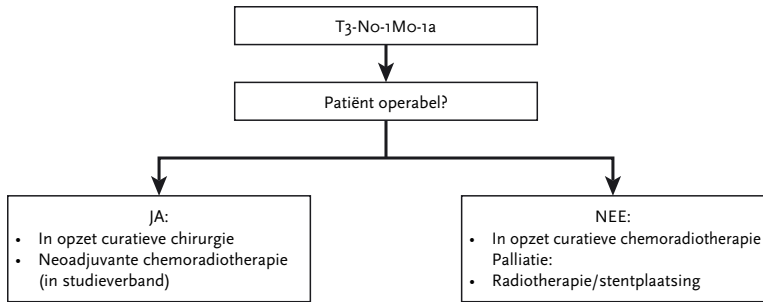
Postoperatieve, adjuvante chemo- en/of radiotherapie verbetert de prognose niet. Preoperatieve chemotherapie gaf slechts in enkele onderzoeken een significante verbetering te zien. De waarde van neoadjuvante chemo(radio)therapie staat ter discussie.<sup>19,20</sup>

Bij inoperabele patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom geeft chemoradiotherapie een significant betere lokale controle en vijfjaarsoverleving, maar gaat gepaard met meer morbiditeit en mortaliteit dan radiotherapie alleen.<sup>21,22</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Voor T3-No-1Mo-1a-oesofaguscarcinomen is chirurgie de behandeling van voorkeur indien een radicale (Ro) resectie kan worden bereikt met een oesofagusresectie en een <i>en bloc</i>-resectie van minstens de lokale (N1- en/of M1a-) lymfklieren.</p> <p>C <i>Orringer</i><sup>15</sup></p>
Niveau 3	<p>Bij chirurgie voor het oesofaguscarcinoom wordt een radicale (Ro) resectie beoogd. Hierbij is een ruime lokale resectie van de tumor nodig met resectiemarges van 5 cm of meer en een lokale lymfklierdissectie.</p> <p>C <i>Turnbull</i><sup>23</sup></p>
Niveau 2	<p>Neoadjuvante chemo(radio)therapie staat ter discussie en wordt bij voorkeur in onderzoeksverband toegepast.</p> <p>A1 <i>Malthaner</i><sup>19</sup> B <i>Walsch</i><sup>30</sup>; <i>Urba</i><sup>29</sup></p>
Niveau 3	<p>Een tweevelds-lymfklierdissectie bij het oesofaguscarcinoom wordt in ervaren handen met een significant verhoogde morbiditeit doch zonder significant verhoogde mortaliteit verricht.</p> <p>A2 <i>Hulscher</i><sup>2</sup> C <i>Siewert</i><sup>17</sup>; <i>Lerut</i><sup>16</sup></p>
Niveau 1	<p>Chemoradiatie verdient de voorkeur boven radiotherapie alleen bij niet-operabele patiënten met een in principe resectabele tumor van de oesofagus.</p> <p>A1 <i>Wong</i><sup>32</sup> A2 <i>Cooper</i><sup>31</sup></p>





Figuur 11.2 Behandeling T3-No-1Mo-1a-tumoren

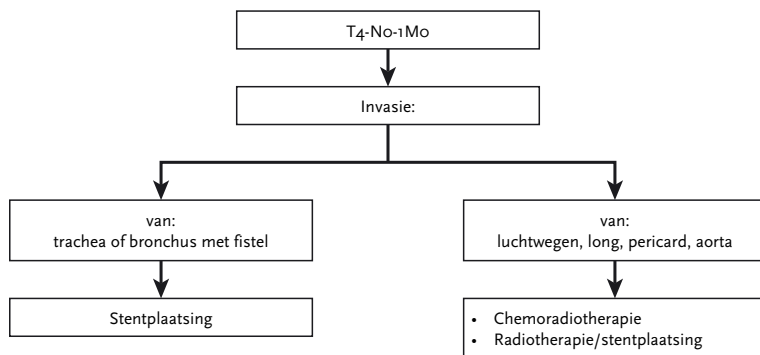
### T4-No-1Mo-tumoren (figuur 11.3)

Bij T4-No-1Mo-oesofaguscarcinomen dient de doorgroei in luchtwegen, long, pericard of aorta te worden omschreven. Bij T4-No-1Mo-oesofaguscarcinomen kan chemoradiotherapie in onderzoeksverband worden overwogen.

Een fistel als gevolg van doorgroei van het oesofaguscarcinoom in trachea of bronchus wordt gepallieerd met een stent.<sup>24-26</sup>

### Conclusies

Niveau 4	<p>De werkgroep is van mening dat T4-No-1Mo-oesofaguscarcinomen, bij voorkeur in onderzoeksverband, dienen te worden behandeld met chemoradiatie. Bij patiënten die hiervoor niet in aanmerking komen, is radiotherapie of stentplaatsing de behandeling van keuze.</p> <p>D</p>
Niveau 3	<p>Oesofagobronchiale of oesofagotracheale fistels ten gevolge van doorgroei van een oesofaguscarcinoom worden behandeld met een stent.</p> <p>C <i>May</i><sup>24</sup>; <i>Nelson</i><sup>25</sup>; <i>Siersema</i><sup>26</sup></p>



Figuur 11.3 Behandeling T4-No-1Mo-tumoren

### T1-4-NO-1M1b (figuur 11.4)

De overleving van patiënten met een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom is veelal slechts enkele weken tot maanden. Palliatie met de minst ingrijpende middelen verdient de voorkeur.

#### Gemetastaseerde ziekte

Palliatieve chemotherapie dient uitsluitend te worden toegepast in onderzoeksverband.<sup>27,28</sup> Bij patiënten met een performance-status 3-4 wordt alleen symptoombestrijding geadviseerd.

#### Dysfagie

Patiënten met passageproblemen ten gevolge van een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom dienen te worden behandeld met radiotherapie of stentplaatsing, waarbij de keuze tussen deze twee opties wordt bepaald door de te verwachten overlevingsduur.<sup>1,29-31</sup>

## Conclusies

### Niveau 3

Voedselpassageklachten ten gevolge van een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom kunnen zowel met radiotherapie als met stentplaatsing worden behandeld. Indien de levensverwachting langer is dan drie maanden, kan uitwendige radiotherapie in combinatie met brachytherapie worden overwogen. Bij patiënten met een levensverwachting van zes weken tot drie maanden, is brachytherapie de behandeling van keuze. Indien de levensverwachting korter is dan zes weken, wordt een stent geplaatst vanwege de snelle verbetering van de passageklachten.

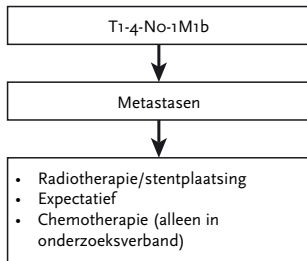
A2 Homs<sup>1</sup>

C Flores<sup>29</sup>; Hishikawa<sup>30</sup>; Taal<sup>31</sup>

## Niveau 3

Patiënten met een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom worden bij voorkeur alleen in onderzoeksverband behandeld met chemotherapie.

C Van der Gaast<sup>28</sup>; Ilson<sup>27</sup>



Figuur 11.4 Behandeling T1-4-No-1M1-tumoren

### Samenvatting (figuur 11.5)

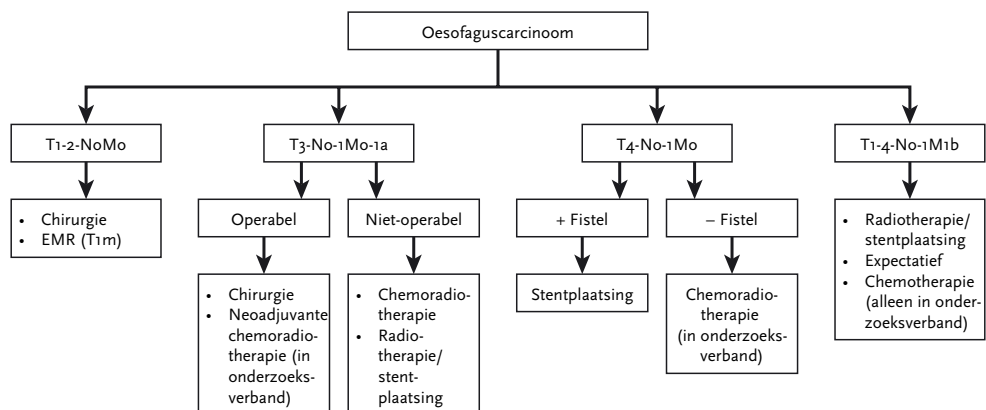
De analyse van patiënten met een oesofaguscarcinoom dient gericht te zijn op curatie. Hoog-cervicale oesofaguscarcinomen worden bij voorkeur behandeld met chemoradiotherapie. De behandeling van het carcinoom van de intrathoracale oesofagus en de gastro-oesofageale overgang wordt als volgt voorgesteld:

T1-2-NoMo-oesofaguscarcinomen worden bij voorkeur chirurgisch behandeld. Voor kleine, tot de mucosa beperkte carcinomen (T1m) is endoscopische mucosale resectie een in opzet curatieve behandeling, waarvan de langetermijnresultaten moeten worden afgewacht.

Voor T3-No-1Mo-1a-oesofaguscarcinomen is chirurgie de behandeling van voorkeur indien een radicale (R0) resectie kan worden bereikt met een oesofagusresectie en een *en bloc*-resectie van eventuele aanwezige N1- en/of M1a-lymfklieren. Adjuvante chemo- en/of radiotherapie na chirurgie verbetert de prognose niet. Neoadjuvante chemo(radio)therapie staat ter discussie en dient alleen in onderzoeksverband te worden toegepast. Chemoradiatie verdient de voorkeur boven radiotherapie alleen bij niet-operabele patiënten met een in principe resectabele tumor. Bij patiënten die hiervoor niet in aanmerking komen, is brachytherapie/stentplaatsing de behandeling van keuze.

T4-No-1Mo-oesofaguscarcinomen bij patiënten in goede conditie, worden, bij voorkeur in onderzoeksverband, behandeld met chemoradiatie. Oesofagobronchiale of oesofagotracheale fistels ten gevolge van doorgroei van een oesofaguscarcinoom worden behandeld met een stent. Patiënten met een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom (T4-No-1M1b) kunnen alleen in onderzoeksverband worden behandeld met chemotherapie. Passageklachten ten gevolge van een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom kunnen zowel met radiotherapie als met stentplaatsing worden behandeld.

Het samenvattende algoritme is weergegeven in *figuur 11.5*.



Figuur 11.5 Samenvattend algoritme

## Literatuur

- Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJA, Bartelsman J-FWM, et al. Single dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer; multicenter, randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-504.
- Hulscher JB, Sandick JW van, Boer AG de, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-9.
- Marmuse JP, Koka VN, Guedon C, Benhamou G. Surgical treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Am J Surg* 1995;169:386-90.
- Peracchia A, Bardini R, Ruol A, Segalin A, Castoro C, Asolati M, et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. *Hepatogastroenterology* 1990;37:371-5.
- Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg* 2001;136:1164-70.
- Hilgers FJ, Ackerstaff AH. Comprehensive rehabilitation after total laryngectomy is more than voice alone. *Folia Phoniatr Logop* 2000;52:65-73.
- Bidoli P, Bajetta E, Stani SC, De CD, Santoro A, Valente M, et al. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2002;94:352-61.
- Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, Hodge R, Morton K. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:205-8.
- Yu L, Vikram B, Malamud S, Yudelman I, Nussbaum M, Beattie E. Chemotherapy rapidly alternating with twice-a-day accelerated radiation therapy in carcinomas involving the hypopharynx or esophagus: an update. *Cancer Invest* 1995;13:567-72.
- Bonavina L. Early oesophageal cancer: results of a European multicentre survey. *Groupe Européen pour l'Etude des Maladies de l'Oesophage. Br J Surg* 1995;82:98-101.
- Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997;84:1470-3.

12. Sandick JW van, Lanschot JJ van, Kate FJ ten, Offerhaus GJ, Fockens P, Tytgat GN, et al. Pathology of early invasive adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction: implications for therapeutic decision making. *Cancer* 2000;88:2429-37.
13. Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS, Krishnadath KK, Anderson MA. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;54:682-8.
14. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1085-91.
15. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999;230:392-400.
16. Lerut T, Leyn P de, Coosemans W, Raemdonck D van, Scheys I, LeSaffre E. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg* 1992;216:583-90.
17. Siewert JR, Roder JD. Lymphadenectomy in oesophageal cancer surgery. *Dis Esophagus* 1992;2:91-7.
18. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364-72.
19. Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001556.
20. Turnbull AD, Ginsberg RJ. Options in the surgical treatment of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 1994;4:315-29.
21. May A, Ell C. Palliative treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with Gianturco-Z stents. A prospective clinical trial and review of the literature on covered metal stents. *Am J Gastroenterol* 1998;93:532-5.
22. Nelson DB, Axelrad AM, Fleischer DE, Kozarek RA, Silvis SE, Freeman ML, et al. Silicone-covered Wallstent prototypes for palliation of malignant esophageal obstruction and digestive-respiratory fistulas. *Gastrointest Endosc* 1997;45:31-7.
23. Siersema PD, Schrauwen SL, Blankenstein M van, Steyerberg EW, Gaast A van der, Tilanus HW, et al. Self-expanding metal stents for complicated and recurrent esophagogastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2001;54:579-86.
24. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, Costa F, Heelan R, Huang Y, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-23.
25. Gaast A van der, Kok TC, Kerkhofs L, Siersema PD, Tilanus HW, Splinter TA. Phase I study of a biweekly schedule of a fixed dose of cisplatin with increasing doses of paclitaxel in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1052-7.
26. Flores AD, Nelems B, Evans K, Hay JH, Stoller J, Jackson SM. Impact of new radiotherapy modalities on the surgical management of cancer of the esophagus and cardia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:937-44.
27. Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M, Kamikonya N, Miura T. High-dose-rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer: 10 years experience in Hyogo College of Medicine. *Radiother Oncol* 1991;21:107-14.
28. Taal BG, Aleman BM, Koning CC, Boot H. High dose rate brachytherapy before external beam irradiation in inoperable oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1452-7.
29. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-13.
30. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
31. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson J-AJ, Al Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1999;281:1623-7.

32. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002092.

# Psychosociale ondersteuning

### 12.1 Besluitvorming van de behandeling

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Dit vraagt van de behandelend arts en andere betrokken hulpverleners goede communicatieve vaardigheden.

In de literatuur zijn geen artikelen gevonden die specifiek het besluitvormingsproces in het kader van de behandeling van het oesofaguscarcinoom tot onderwerp hebben. Wel is hierover gepubliceerd in algemene zin binnen de oncologie.

Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd ‘gezamenlijke besluitvorming’ (‘shared decision making’). Er is sprake van gezamenlijke besluitvoering als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het beslisproces.
- Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit.
- Zowel patiënt als arts geven hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen.
- Er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen.<sup>1,2</sup>

Deze wijze van besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grote mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning.<sup>3</sup>

Verder blijkt uit onderzoek dat de mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming aangaande de behandeling, sterk varieert en afhankelijk is van bepaalde patiëntkarakteristieken.

Zo blijkt de mate van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd en hoger te zijn bij patiënten met een hogere opleiding en actievere ‘coping’-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen.<sup>4</sup>

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten uit sommige, met name niet-westerse, culturen. De waarden en normen van deze groep aangaande de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van hetgeen in de westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de besluitvorming. Zo worden in sommige culturen belangrijke beslissingen genomen door daartoe bevoegde personen, meestal een ouder familielid, en niet door de patiënt zelf. In sommige, met name niet-westerse, culturen wordt het vertellen van de waarheid nogal eens als bedreigend en onverantwoord ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel.<sup>5</sup>

Los van de mate van participatie bij de besluitvorming op zich, wil de overgrote meerderheid van de patiënten uitgebreid worden geïnformeerd over zijn/haar ziekte en mogelijke behandeling.<sup>6,7</sup>

## Conclusies

Niveau 3	<p>Uitgaande van de WGBO wil de werkgroep benadrukken dat een patiënt met een oesofaguscarcinoom uitgebreid geïnformeerd dient te worden over zijn/haar ziekte en mogelijke behandeling.</p> <p><i>C Blanchard<sup>6</sup>; Cassileth<sup>7</sup></i></p>
Niveau 2	<p>De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een oesofaguscarcinoom gezamenlijke besluitvorming grotere tevredenheid bij patiënt en naasten bewerkstelligt.</p> <p><i>B Charles<sup>1</sup>; Gattellari<sup>3</sup></i></p>
Niveau 4	<p>Uitgaande van de WGBO is de werkgroep van mening dat patiënten met een oesofaguscarcinoom geïndividualiseerde aandacht behoeven (onder andere op basis van cultuur) als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de eventuele gevolgen, en de daarbij behorende wijze van besluitvorming.</p> <p><i>D Koppenol-van Hooijdonk<sup>5</sup></i></p>

## Overige overwegingen

Om te komen tot een verantwoorde besluitvorming is het van belang dat er duidelijkheid bestaat bij alle betrokkenen over de fase waarin het ziekteproces zich bevindt ('de besefscontext'). Het doel van de behandeling verandert in de loop van de tijd: van gericht zijn op genezing, via palliatie om te komen tot behoud van kwaliteit van leven met zo beperkt mogelijke ziektelast, tot uitsluitend symptoomcontrole in de palliatief terminale fase.

De proportionaliteit van de behandeling is hier een belangrijke afweging, waarbij de draagkracht en preferentie van de patiënt een grote rol spelen. De preferenties van de patiënt worden door zowel lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten bepaald. Kennisname hiervan is voor de behandelend arts van belang om tot een goede afweging te komen, zeker bij het vorderen van het ziekteproces. Een multidisciplinaire benadering kan hierbij nodig zijn om tot goede besluitvorming, en de daarbij behorende emotionele ondersteuning, te komen.

Een ander aspect dat van belang is bij het proces van besluitvorming, is het anticiperend handelen en informeren. Op basis van de diagnose, ziektebeloop, comorbiditeit en prognose



dient de arts een inschatting te maken van de te verwachten symptomatologie; door hierop te anticiperen, wordt het vertrouwen in de behandeling vergroot en wordt de kwaliteit van leven verbeterd.

## Aanbeveling

De hierboven genoemde algemene aspecten betreffende de inhoud en het proces van besluitvorming worden in het schema in *tabel 12.1* toegepast op het oesofaguscarcinoom. Het schema dient te worden gelezen, en wordt door de werkgroep aanbevolen, als een lijst van aandachtspunten, gerelateerd aan de fase waarin het ziekteproces zich bevindt.

**Tabel 12.1 Besluitvorming betreffende oesofaguscarcinoom**

	Curatieve fase	Palliatieve fase	Terminale fase
Behandeling	Keuze therapie in hoge mate 'evidenced-based', geeft groot gewicht aan advies arts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelingsopties minder 'evidence-based'</li> <li>• Proportionaliteit van de behandeling meewegen</li> <li>• Preferenties patiënt toenemend van belang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptoomcontrole</li> <li>• Zinloze medicatie staken</li> <li>• Anticiperen op te verwachten ontwikkeling symptomen (bijvoorbeeld vroegtijdig starten met subcutane toediening van medicatie als orale route niet meer lukt)</li> </ul>
Samenstelling multidisciplinair team	Specialisten vanuit verschillende vakgebieden, gespecialiseerde verpleegkundigen en andere ziekenhuisdisciplines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 'Ziekenhuisteam', met meer op begeleiding gerichte disciplines</li> <li>• Huisarts en thuiszorg spelen grotere rol in follow-up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huisarts, thuiszorg en pastor</li> <li>• Zo nodig palliatief consultatieteam</li> <li>• Specialist als consulent</li> </ul>
Doel 'supportive care'	Gericht op doorstaan behandeling en leren leven met kanker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begeleiding bij leren omgaan met eindigend levensperspectief</li> <li>• Bevorderen kwaliteit van leven</li> <li>• Stimuleren van het opstellen van een wilsverklaring</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelegenheid bieden patiënt te laten overlijden op plek waar hij dat wenst</li> <li>• Ondersteuning bij voltooiën leven</li> <li>• Ondersteuning naasten</li> </ul>
Kunstmatige toediening voeding	Behandelingondersteunend	Indien overwogen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doel?</li> <li>• Proportionaliteit?</li> <li>• Preferenties patiënt?</li> <li>• Realistisch verwachtingspatroon patiënt/naasten?</li> <li>• 'Stopping rules' besproken?</li> <li>• Evaluatiemomenten afgesproken?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanbiedend beleid</li> <li>• Afbouwen voeding indien nodig conform eerder in het ziekteproces gemaakte afspraken</li> </ul>

## 12.2 Communicatie en ondersteuning

### Inleiding

Over de specifieke gevolgen voor de kwaliteit van leven van diagnose en behandeling van het oesofaguscarcinoom is nog weinig bekend. Oesofaguscarcinoom en de behandeling ervan gaan vaak gepaard met specifieke functiebeperkingen die een negatief effect hebben op de ervaren kwaliteit van leven. Na een operatie voor oesofaguscarcinoom bleek dat bij meer dan drie kwart van de patiënten sprake was van klachten zoals vermoeidheid, een vol gevoel en dysfagie, zowel op 5 weken als 3 maanden na de operatie.<sup>8</sup> Uit een onderzoek van Sweed *et al.* blijkt dat de kwaliteit van leven van patiënten behandeld voor oesofaguscarcinoom verlaagd is en weinig verbetering toont na de behandeling.<sup>9</sup> Leeftijd, sekse en het type behandeling zijn van invloed op de kwaliteit van leven van patiënten met een oesofaguscarcinoom.<sup>10</sup> Van de fysieke klachten blijkt met name dysfagie een negatief effect te hebben op de ervaren kwaliteit van leven.<sup>11</sup>

Uit de algemene oncologische literatuur is bekend dat de diagnose en behandeling van kanker diep ingrijpen op het psychosociaal functioneren. Dit betreft het besef van kwetsbaarheid, het ervaren van spanning, angst en depressie, verminderd sociaal functioneren en vooral het ervaren van de confrontatie met de eigen sterfelijkheid. Een ingrijpende ziekte zoals kanker vergt daarom veel van het aanpassingsvermogen van de patiënt en diens omgeving. Bij een aanzienlijk deel van alle kankerpatiënten treden negatieve emotionele en lichamelijke gevolgen van de ziekte en de behandeling op. Eén à twee jaar na de diagnose rapporteert circa 30% van de patiënten psychische klachten, zoals angst, onzekerheid en depressie,<sup>12,13</sup> terwijl 60% van de patiënten klachten van blijvende vermoeidheid heeft.<sup>14</sup>

In hoeverre patiënten klachten ontwikkelen of de verwerking verstoord verloopt, is afhankelijk van medische factoren (een ongunstige prognose van de ziekte, een ingrijpende behandeling met blijvende gevolgen), persoonlijke factoren (gehanteerde verwerkingsstrategie en persoonlijke kwetsbaarheid) en sociale factoren (ervaren steun en sociaal-economische status).<sup>15</sup> Gezien de prognose en behandelingsmogelijkheden vormen ook patiënten met oesofaguscarcinoom een risicogroep waarvoor screening op psychosociale klachten en risicofactoren is geïndiceerd.

Aandacht voor psychosociale aspecten is daarbij niet alleen wenselijk ter ondersteuning van de patiënt, maar ook om psychische problemen te voorkomen of te verminderen. Adequate voorlichting over de medische en psychosociale gevolgen van de ziekte en mogelijke behandelingen is vanzelfsprekend sinds de patiënt als mondige participant is geaccepteerd. Dit is wettelijk vastgelegd in de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO).

### Communicatie

De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor de patiënt. Adequate communicatie heeft positieve effecten op tevredenheid van de patiënt,

therapietrouw en kwaliteit van leven. Drie belangrijke aspecten van de communicatie tussen arts en patiënt zijn:

- informatieverstrekking aan de patiënt (voorlichting);
- besluitvorming over de behandeling;
- ondersteuning op emotioneel gebied.

### Informatieverstrekking

Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de behoeften en problemen van patiënten, waarbij ook de verwerkingsstrategieën dienen te worden betrokken.

De behoefte aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling, en wordt door artsen soms onderschat.<sup>16</sup> De arts is de belangrijkste informatiebron voor patiënten.<sup>16,17</sup>

Adequate voorlichting draagt bij tot een helder beeld van wat men van de ingreep mag verwachten en vermindert angstgevoelens,<sup>18</sup> terwijl terapietrouw, welbevinden en tevredenheid worden bevorderd.<sup>17</sup> Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, met name rond een grote chirurgische ingreep.<sup>19</sup>

De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben, varieert en wordt onder andere beïnvloed door de coping-stijl van de patiënt (informatie zoeken of informatie mijden) en de fase van de ziekte. Dit stelt eisen aan de communicatievaardigheden van de medische hulpverleners. Belangrijk is daarbij om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen.<sup>20</sup>

In de praktijk blijkt dat veel patiënten de geboden informatie vergeten, onder andere door de optredende emoties. Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en audiovisuele hulpmiddelen (bijvoorbeeld een opname op cassette) blijkt effectief in het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie.<sup>21</sup> Als positief neveneffect blijkt het gebruik van cassettebandjes de communicatie tussen arts en patiënt te verbeteren.

Om de informatieverstrekking zo optimaal mogelijk te laten verlopen is een planmatige werkwijze, vastgelegd in een protocol, aan te bevelen.<sup>22</sup>

### Emotionele ondersteuning

Betrokkenheid en emotionele ondersteuning zijn onderdeel van de basale zorgverlening door medische hulpverleners. Dit verzacht problematiek zoals angst en depressie, verbetert de samenwerking tussen arts en patiënt en bevordert de informatieverwerking van de patiënt. Aandacht voor emoties en welbevinden vergemakkelijkt het verwerkingsproces van de ziekte en de behandeling.

Om inzicht te krijgen in de problematiek van patiënten wordt het standaardgebruik van een screeningsinstrument aanbevolen. Het standaardgebruik van een kwaliteit van leven- of klachtenvragenlijst blijkt effectief in het opsporen en bespreken van relevante klachten tussen arts en patiënt.<sup>23</sup> Een dergelijke vragenlijst kan worden gebruikt om indicatoren te verkrijgen wanneer doorverwijzing naar een meer gespecialiseerde psychosociale ondersteuning is gewenst. Gebruik van een tumorspecifieke vragenlijst, zoals de EORTC-OES-18, wordt aanbevolen.<sup>24</sup>

## Psychologische nazorg en revalidatie

Naast basale psychosociale ondersteuning door artsen en verpleegkundigen zijn sommige patiënten gebaat bij meer gespecialiseerde psychosociale ondersteuning. Het betreft hier patiënten die te maken hebben met ingrijpende behandelingen, vastlopen in verwerking, te maken hebben met comorbiditeit, een minder sterk sociaal vangnet hebben, enzovoort. De positieve effecten van gespecialiseerde psychosociale oncologische interventies zijn door meerdere onderzoekers vastgesteld.<sup>25</sup> In een meta-analyse werden significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot emotioneel welbevinden, functioneren in dagelijks leven en lichamelijke symptomen.<sup>26</sup> Andere effecten zijn verbetering in het kunnen omgaan met de ziekte, verbetering van de kwaliteit van leven, stemming, zelfwaardering en gevoel van controle.

Fysieke revalidatie, al dan niet in combinatie met een psycho-educatieprogramma, kan een belangrijke ondersteuning zijn bij de revalidatie en reïntegratie van (ex-)kankerpatiënten en leidt tot verbetering van zowel het fysiek als psychosociaal functioneren.<sup>27</sup> Daarnaast neemt de vermoeidheid af.<sup>28,29</sup>

### 12.3 Lotgenotencontact

Lotgenotencontact is belangrijk omdat het een contact betreft tussen mensen die in een overeenkomstige situatie verkeren en dus vergelijkbare en gemeenschappelijke ervaringen hebben. Vanuit deze wederzijdse betrokkenheid en een gelijkwaardige positie wisselt men ervaringen, tips en informatie uit. Dit kan zowel op individueel niveau als in een groep.<sup>30</sup> Lotgenoten bieden elkaar (h)erkenning, aandacht en emotionele en praktische steun. Ze zijn ook een belangrijke bron van informatie voor de naasten.<sup>31</sup>

Door deze steun krijgt men meer greep op de eigen situatie en heeft men minder het gevoel overgeleverd te zijn aan de ziekte.

Stichting Doorgang is opgezet voor mensen die lijden aan een vorm van kanker in het spijsverteringskanaal (met uitzondering van mensen bij wie een stoma is geplaatst). Hieronder vallen dus ook de patiënten met een oesofaguscarcinoom. Ook partners en naasten van kankerpatiënten kunnen bij de Stichting Doorgang terecht.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Bij een deel van de oncologische patiënten treden klachten als gevolg van ziekte en behandeling op. Bij een derde van de patiënten bestaan deze klachten één à twee jaar na de diagnose nog steeds.</p> <p>C Irvine<sup>12</sup>; Schrameijer<sup>13</sup>; Sweed<sup>9</sup></p>
Niveau 3	<p>Het ontstaan van psychosociale problemen bij patiënten met een oesofaguscarcinoom hangt af van de ernst van de klachten, van het aanpassingsvermogen van de patiënt en van de ondersteuning uit de omgeving.</p> <p>C McLarty<sup>10</sup>; Sprangers<sup>15</sup></p>

Niveau 3	<p>Standaardgebruik van een screeningsinstrument (zoals de EORTC OES-18) kan opsporing en bespreking van relevante psychosociale klachten bij patiënten met een oesofaguscarcinoom bevorderen.</p> <p>C <i>Blazeby</i><sup>24</sup>; <i>Dettmar</i><sup>23</sup></p>
Niveau I	<p>Het is aangetoond dat psychologische interventies bij mensen met kanker een positief effect kunnen hebben op de kwaliteit van leven.</p> <p>A1 <i>Meyer</i><sup>26</sup>; <i>Trijsburg</i><sup>25</sup></p>
Niveau 3	<p>Een multidisciplinair revalidatieprogramma kan mogelijk bijdragen tot verbetering van het fysiek, psychisch en relationeel welbevinden van (ex-) kankerpatiënten.</p> <p>C <i>Harten</i><sup>27</sup>; <i>Mock</i><sup>28</sup>; <i>Schwartz</i><sup>29</sup></p>
Niveau 3	<p>Contact met lotgenoten biedt (h)erkenning, aandacht en emotionele en praktische steun voor patiënten en hun naasten.</p> <p>B <i>Helgeson</i><sup>30</sup> C <i>Van den Borne</i><sup>31</sup></p>

## Aanbevelingen

- Standaard screenen op klachten en op risicofactoren voor een verstoorde verwerking van het ziekteproces op diverse momenten in het zorgtraject (diagnose, behandeling, nazorg, recidieven) is zinvol. Screening dient te worden gevolgd door bespreking in het behandelteam en waar nodig verwijzing.
- Artsen en verpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van de verwijzingsmogelijkheden naar gespecialiseerde psychosociale nazorg, multidisciplinaire revalidatie en lotgenotencontact (Stichting Doorgang).

## Literatuur

1. Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med* 1999;49:651-61.
2. Jansen SJT. 'Dokter, wat vindt u?', de patiënt helpen beslissen. Kanker bij de oudere patiënt: wat is er anders. Boerhaavecursus, 2002:21-36.
3. Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. *Soc Sci Med* 2001;52:1865-78.
4. Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? *Med Care* 2000;38:335-41.

5. Koppelman-van Hooijdonk M, Boxtel R van. De bespreekbaarheid van ziekte en een naderende dood bij niet-westerse patiënten. *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2002;3:65-9.
6. Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Information and decision-making preferences of hospitalized adult cancer patients. *Soc Sci Med* 1988;27:1139-45.
7. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;92:832-6.
8. Boer AG de, Genovesi PI, Sprangers MA, Sandick JW van, Obertop H, Lanschot JJ van. Quality of life in long-term survivors after curative transhiatal oesophagectomy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1716-21.
9. Sweed MR, Schiech L, Barsevick A, Babb JS, Goldberg M. Quality of life after esophagectomy for cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:1127-31.
10. McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC, Harmsen WS. Esophageal resection for cancer of the esophagus: long-term function and quality of life. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1568-72.
11. Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;12:183-93.
12. Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991;67:1097-117.
13. Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kankerpatiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. Utrecht: Nederlands Centrum Geestelijke Volksgezondheid, 1992.
14. Nisso X. Verlost van kanker, nog altijd vermoeid. *Tijdschr Kanker* 2002;26:32-3.
15. Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Acta Oncol* 2002;41:229-37.
16. Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001;84:48-51.
17. Ong LJM, Hoos AM, Laarhoven FJ van, Molenaar S, Visser MRM. De arts als boodschapper. In: Haes JC de, Hoos AM, Everdingen JJ van (eds). *Communiceren met patiënten*. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999:49-62.
18. Glavashevich M, McKibon A, Thomas S. Information needs of patients who undergo surgery for head and neck cancer. *Can Oncol Nurs J* 1995;5:9-11.
19. Ackerstaff AH, Hilgers FJ. Rehabilitation after head and neck cancer. In: Jones AS, Philips DE, Hilgers FJ (eds). *Diseases of the head and neck and nose and throat*. London: Arnold, 1998:435-48.
20. Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.
21. Tattersall MH, Butow PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:731-43.
22. Klein Poelhuis EH, Schadé E, Kiezebrink ML, Pruyn JFA, Razenberg PPA, Wijnberg AES. Bewaakte overgangen; continuïteit in de zorg voor patiënten met kanker. Eindhoven: IKZ, 1997.
23. Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. *J Clin Oncol* 2000;18:3295-301.
24. Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1384-94.
25. Trijsburg RW, Knippenberg FC van, Rijpsma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. *Psychosom Med* 1992;54:489-517.
26. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995;14:101-8.

27. Harten WH van, Noort O van, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. *Int J Rehabil Res* 1998;21:247-57.
28. Mock V, Olsen M. Current management of fatigue and anemia in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003;19(4 suppl 2):36-41.
29. Schwartz AL. Physical activity after a cancer diagnosis: psychosocial outcomes. *Cancer Invest* 2004;22:82-92.
30. Helgeson VS, Cohen S, Schulz R, Yasko J. Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:340-7.
31. Borne HW van den, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: Van Gorcum, 1985.





## Bijlage 1

# Tumorclassificatie

### **Histologische classificatie van epitheliale oesofagustumoren**

*(WHO classification of tumours, Pathology & Genetics, Tumours of the digestive system, Hamilton & Aaltonen (2000)<sup>6</sup>*

Benigne

Papilloma

Intreptheliale neoplasie

Squameus

Glandulair (adenoom)

Maligne

Plaveiselcelcarcinoom

Verrukeus (plaveiselcel)carcinoom

Basaloïd plaveiselcelcarcinoom

Spoelcellig (plaveiselcel)carcinoom

Adenocarcinoom

Adenosquameus carcinoom

Muco-epidermoïd carcinoom

Adenoïd cystisch carcinoom

Kleincellig carcinoom

Ongedifferentieerd carcinoom

Anders

### **Histologische classificatie van epitheliale maagtumoren**

Benigne

Adenoma

Tubulair adenoom

Villeus adenoom

Tubulovilleus adenoom

Intra-epitheliale neoplasie  
 Intra-epitheliale neoplasie – Adenoom

## Maligne

### Carcinoom

- Adenocarcinoom
  - Intestinaal type
  - Diffuus type
- Papillair adenocarcinoom
- Tubulair adenocarcinoom
- Mucineus adenocarcinoom
- Zegelringcelcarcinoom
- Adenosquameus carcinoom
- Plaveiselcelcarcinoom
- Kleincellig carcinoom
- Ongedifferentieerd carcinoom
- Anders

### Carcinoïd

## Stadiëring

Volgens de richtlijnen van de *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC 2002) worden het oesofagus- en het cardiacarcinoom als volgt gestadieerd:<sup>7</sup>

## Oesophagus (ICD-O C15)

### Rules for classification

The classification applies only to carcinomas. There should be histological confirmation of the disease and division of cases by histological type.

The following are the procedures for assessing T, N and M categories.

T categories Physical examination, imaging, endoscopy (including bronchoscopy), and/or surgical exploration

N categories Physical examination, imaging, and/or surgical exploration

M categories Physical examination, imaging, and/or surgical exploration

## Anatomical subsites

1. Cervical oesophagus (C15.0): This commences at the lower border of the cricoid cartilage and ends at the thoracic inlet (suprasternal notch), approximately 18 cm from the incisor teeth.
2. Intrathoracic oesophagus
  - a. The upper thoracic portion (C15.3) extending from the thoracic inlet to the level of the tracheal bifurcation, approximately 24 cm from the upper incisor teeth.
  - b. The mid-thoracic portion (C15.4) is the proximal half of the oesophagus between the tracheal bifurcation and the oesophagogastric junction. The lower level is approximately 32 cm from the upper incisor teeth.
  - c. The lower thoracic portion (C15.5), approximately 8 cm in length (includes abdominal oesophagus), is the distal half of the oesophagus between the tracheal bifurcation and the oesophagogastric junction. The lower level is approximately 40 cm from the upper incisor teeth.

## Regional lymph nodes

The regional lymph nodes are as follows:

### Cervical oesophagus:

- Scalene
- Internal jugular
- Upper and lower cervical
- Perioesophageal
- Supraclavicular

### Intrathoracic oesophagus-upper, middle, and lower

- Upper perioesophageal (above the azygous vein)
- Subcarinal
- Lower perioesophageal (below the azygous vein)
- Mediastinal
- Perigastric, except coeliac

## TNM Clinical Classification

### T – Primary Tumour

- TX Primary tumour cannot be assessed
- To No evidence of primary tumour
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumour invades lamina propria or submucosa
- T2 Tumour invades muscularis propria
- T3 Tumour invades adventitia
- T4 Tumour invades adjacent structures

**N – Regional lymph nodes**

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- No No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

**M – Distant metastasis**

- MX Distant metastasis cannot be assessed
- Mo No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

*For tumours of lower thoracic oesophagus*

- M1a Metastasis in coeliac lymph nodes
- M1b Other distant metastasis

*For tumours of upper thoracic oesophagus*

- M1a Metastasis in cervical lymph nodes
- M1b Other distant metastasis

*For tumours of mid- thoracic oesophagus*

- M1a Not applicable
- M1b Non-regional lymph node or other distant metastasis

**pTNM Pathological classification**

The pT, pN and pM categories correspond to the T, N and M categories.

**pNo**

Histological examination of a mediastinal lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative but the number ordinarily examined is not met, classify as pNo.

**G Histopathological grading**

- GX Grade of differentiation cannot be assessed
- G1 Well differentiated
- G2 Moderately differentiated
- G3 Poorly differentiated
- G4 Undifferentiated

**Stage grouping**

Stage 0	Tis	No	Mo
Stage I	T1	No	Mo
Stage IIA	T2, T3	No	Mo
Stage IIB	T1, T2	N1	Mo
Stage III	T3	N1	Mo
	T4	Any N	Mo
Stage IV	Any T	Any N	M1
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b

**Summary****Oesophagus**

T1 Lamina propria, submucosa

T2 Muscularis propria

T3 Adventitia

T4 Adjacent structure

N1 Regional

M1 Distant metastasis

Tumour of *lower thoracic* oesophagus

M1a Coeliac nodes

M1b Other distant metastasis

Tumour of *upper thoracic* oesophagus

M1a Cervical nodes

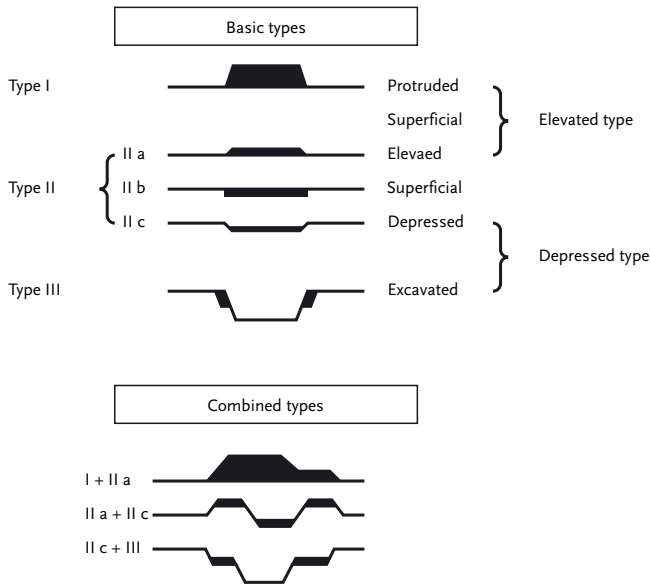
M1b Other distant metastasis

Tumour of *mid-thoracic* oesophagus

M1b Distant metastasis including non-regional lymph nodes

## Bijlage 2

# Macroscopische classificatie van vroegcarcinomen volgens de *Japan Gastroenterological Endoscopy Society*



## Bijlage 3

# Klachtenvragenlijst

Soms geven patiënten aan dat zij de volgende klachten of problemen hebben. Wilt u in onderstaande lijst aangeven in welke mate u deze klachten of problemen in de afgelopen week hebt ervaren?

Gedurende de afgelopen week:	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
1. Kon u vast voedsel eten?	1	2	3	4
2. Kon u gemalen of zacht voedsel eten?	1	2	3	4
3. Kon u normaal drinken?	1	2	3	4
4. Had u problemen met het doorslikken van uw speeksel?	1	2	3	4
5. Verslikte u zich bij eten of drinken?	1	2	3	4
6. Kostte het u moeite om van uw eten te genieten?	1	2	3	4
7. Had u te snel een vol gevoel?	1	2	3	4
8. Had u problemen met eten?	1	2	3	4
9. Had u problemen met eten in gezelschap van anderen?	1	2	3	4
10. Had u een droge mond?	1	2	3	4
11. Had u problemen met uw smaak?	1	2	3	4
12. Had u last van hoesten?	1	2	3	4
13. Had u moeite met praten?	1	2	3	4
14. Had u last van opboeren of brandend maagzuur?	1	2	3	4
15. Had u last van een zure of een gallige smaak in uw mond?	1	2	3	4
16. Had u pijn tijdens het eten?	1	2	3	4
17. Had u pijn in de borststreek?	1	2	3	4
18. Had u pijn in de maagstreek?	1	2	3	4

## Bijlage 4

# Evidence-tabel hoofdstuk 3



Evidence-tabel 1: Diagnostiek van EUS/EUS-TNA

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentie-test	Sensitiviteit	Specificiteit	Positief voorspelende waarde	Negatief voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Vazquez-Sequeiros et al. (2001)	B	Cohort Retrospectief	74 pat. 10 pat. geen N-stadium ↓ 64 pat.	Leeftijd: gem. 64 jr. (78% mannen)	EUS en EUS-FNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>OK- resultaat</li> <li>FNA</li> </ul>	EUS: 63% EUS-FNA: 93%	81%	87%	53%	70%	
			Inclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Geen meta's</li> <li>Lich. conditie laat operatie toe</li> </ul> Exclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Geen chemo/radio/OK gehad</li> <li>Plav. of adeno. ca.</li> </ul>				Coeliacus-klieren EUS: 75%	100%	100%	96%	97%	
Eloubeidi et al. (2001)	A2	Observationeel Retrospectief	102 pat.	57 man/ 11 vrouw	EUS ↓ wel/geen coeliacus-klieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>OK- resultaat</li> <li>FNA</li> </ul>	77%	85%	89%	71%		
			Inclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Oes. ca.</li> </ul> Exclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Coeliacusgebied kan niet worden geëvalueerd</li> <li>Operatie elders</li> <li>Uitgebreide ziekte</li> <li>Maagca.</li> </ul>	29 adeno./ 39 plav.								
Heidemann et al. (2000)	B	Cohort Retrospectief	68 pat.	51 man/ 11 vrouw	EUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>OK- resultaat</li> </ul>					T- en N-stadium: 79%	
			Inclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>EUS &lt; 3 wk. pre-OK</li> <li>oes. ca.</li> </ul>	22 plav./ 38 adeno./ 2 anders								

Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positieve voorspelende waarde	Negatieve voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Reed et al. (1999)	B	Cohort Retrospectief	62 oes. ca. ↓ 59 EUS ↓ 57 path. verificatie  33 patiënten hebben pre-operatieve chemo- of radiotherapie gehad	155 man/ 59 vrouw 51-81 jaar	EUS en CT	Path. verificatie na • FNA • OK • Laparoscopie	EUS: 72%  CT: 8%	97%  100%	EUS: 95%	82%		• Onduidelijk of patiënten met chemo- en/of radiotherapie (achteraf een laparoscopie of chirurgische resectie hebben gehad met pathologische verificatie • Geen info over CT
Catalano et al. (1999)	A2	Cohort Retrospectief	214 pat. ↓ 145 OK 4 FNA → 149 pat. met coeliacusklieren n = 23 met mediast. klieren n = 93  Inclusie: • Passage van endoscoop • Geen meta's • Geen comorbide conditie die chirurgische resectie in de weg staat	150 man/ 48 vrouw 66 jaar 121 plav./ 77 adeno.	EUS	• FNA • Chirurgie	Coeliacusklieren: 83%  Mediastinale klieren: 79%	98%  63% ↓ veel inflammatoire lymfklieren				89%

Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief-voorspelende waarde	Negatief-voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Giovanni et al. (1999)	C	Cohort Retrospectief	198 pat. Inclusie: • Resectabiliteit	Leeftijd: gem. 64 jr (78% mannen)	EUS FNA (bij 39 pat.)	OK	Maligne lymfklieren (N) 97%	100%	100%	89%		Er wordt vooral gekeken naar het effect van EUS op de keuze van behandeling
Vickers et al. (1998)	B	Cohort Prospectief	50 pat. Inclusie: • EUS • Operabel  Bij 39 pat. is het N-stadium bepaald d.m.v. EUS	29 adeno./ 21 plav.	EUS	Intra-operatieve stagering  Histologische stagering van het resectiepreparaat	T 97%  N 97%	73%	93%	89%	92%	
Gress et al. (1997)	B	Cohort	208 pat. met EUS-FNA Inclusie/exclusie?	119 man- 87 vrouw 61 jaar	EUS-FNA	Chirurgische bevinding en klinische follow-up	89%	100%			87%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niet alleen pat. met oes. ca.</li> <li>2 soorten FNA worden met elkaar vergeleken, maar de resultaten worden niet gegeven</li> <li>Criteria voor FNA worden niet vermeld</li> </ul>

Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief voorspelende waarde	Negatief voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Fockens et al. (1996)	B	Cohort	71 pat. Inclusie: • Oes. ca. • EUS • OK 2 groepen 36 pat. 1 <sup>e</sup> periode 35 pat. 2 <sup>e</sup> periode								Groep 1: 58% Groep 2: 83% → leercurve	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verdeling T-stadium wordt niet aangegeven</li> <li>Wordt niet gezegd OK zonder pre-therapie</li> <li>chemo- of radiotherapie</li> <li>Er worden geen patiëntenkenmerken genoemd</li> </ul>
Catalano et al. (1995)	B	Cohort Prospectief	204 pat. met een oes. ca. • Hooggradige 'maligne' strictures: 51 (1) • 18 gelimiteerde EUS-staging (2) • 74 minder ernstige stenose + OK (3)		EUS	Resectiepreparaat	Correct T N					<ul style="list-style-type: none"> <li>Niet volledig duidelijk wat referentietest is</li> <li>Geen duidelijke incl./exclusiecriteria</li> </ul>
Chak et al. (1995)	C	Cohort Retrospectief	79 patiënten n = 42 chirurgie n = 37 geen chirurgie Inclusie: • Oes. ca. vastgesteld met biop • EUS gedaan • Geen meta's • T4-stadium bij EUS	56 man/ 23 vrouw 63,5 jaar 41 adeno./ 38 plav.							EUS: 87,5% CT: 43,8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Er is vooral gekeken naar de overleving</li> <li>Niet duidelijk wat referentietest is</li> </ul>



Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief voorspelende waarde	Negatief voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Dittler et al. (1993)	A2	Cohort Prospectief	167 Exclusie: • Geen OK • Pre-op. chemo.- en/of radiotherapie	108 plav./ 59 adeno 56 jaar 148 man/ 19 vrouw	EUS	Intra-operatieve exploratie en histopathologische evaluatie van resectie-preparaat	T 86	96				
Grimm et al. (1993)	B	Cohort Prospectief	63 oes. ca. 147 cardiaca. Exclusie: • Geen OK • Pre-op. radio- en/of chemotherapie		EUS ↓ T en N	Histopathologische bevinding na operatie	N Oes: 90%	77%				• Er worden geen patiëntenkenmerken genoemd zoals leeftijd, geslacht, etc. • Geen afkappunten aangegeven
<b>EUS-FNA</b>												
Williams et al. (1999)	A2	Cohort Prospectief	333 pat. met EUS-FNA ↓ 317 pat. met follow-up Exclusie: • Trombocytopenie • Coagulopathie	197 man/ 136 vrouw 62,7 jaar	EUS-FNA	• Chirurgische pathologie • Klinische follow-up	Maligniteit: 84%	96%				86%
							Lymfklieren: 85%	100%				89%
							Perirectale massa: 88%	100%				90%
							Intramurale laesie: 50%	25%				38%

Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief voorspelende waarde	Negatief voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen								
Wiersema et al. (1997)	A2	Cohort Prospectief	457 pat. met EUS-FNA ↓ 409 pat. met een referentietest	272 man/ 185 vrouw 62 jaar	EUS-FNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgie (n = 235)</li> <li>Autopsie (n = 48)</li> <li>Klinische massa: follow-up (n = 189)</li> </ul>	Lymfklieren: 92%  Extra-lumi-nale massa: 88%  GI-wand-laesies: 61%	93%	95%	92%	90%	67%								
			Exclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocytopenie</li> <li>Coagulopathie</li> <li>Geen laesie geschikt voor FNA</li> </ul>																	
<b>CT</b>																				
Wakelin et al. (2002)	B	Cohort Prospectief	36 pat.  Inclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Oes/cardiaa.</li> <li>CT + EUS + lap. US</li> <li>Geen meta's</li> <li>Goede conditie</li> </ul>	24 oes. ca./ 12 cardiaa. 68 jaar 24 man/ 12 vrouw	CT EUS Lap. US	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uiteindelijk histologie na OK</li> <li>Intraoper. bevestigingen wanneer ca. toch niet resectabel was</li> <li>↓ 31 pat. het geval</li> </ul>	T1/2 CT Lap US EUS  T3/4 CT Lap US EUS  N CT 68% lap US 42% EUS 79%  M CT 45% lap US 45%	40%	90%	59%	59%	72%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Weinig patiënten</li> <li>Geen volledige blindering van de CT voor de lap-US</li> </ul>							
											38%	31%	62%	94%	63%	88%	59%	59%	72%	81%

Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief-voorspelende waarde	Negatief-voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Romagnuolo et al. (2002)	B	Cohort Prospectief	43 pat. Inclusie: oes. ca. Exclusie: geen FNA	64 jaar 77% man	Helical CT ↓ coeliacus klieren	EUS-FNA	53%	86%	67%	77%		<ul style="list-style-type: none"> <li>Eerst CT-uitslag gezien, daarna EUS-FNA gedaan</li> <li>Geen 'blinding of the endosonographer'</li> </ul>
Van den Hoed et al. (1997)	A2	Cohort Prospectief	85 pat. Inclusie: • Geen radiotherapie voor CT-scan • OK kunnen ondergaan • CT hebben gehad	60 man/ 25 vrouw 62,9 jaar 35 plav./ 47 adeno. 2 adeno-plav. 1 anapl. ca.	CT op: • Rug • Buik • Linker-zijde	Chirurgische en pathologische bevindingen	Correlatie met chirurgische bevindingen: Aorta 20-27% 97-99% Trachea/bronchus 40% 94%		Correlatie met pathologische bevindingen: Aorta 78-91% 93-99% Trachea/bronchus 100% 94%		69,5%	
Van Overhagen et al. (1993)	B	Cohort	71 pat. Exclusie: Pre-op. meta's op afstand	59 man/ 12 vrouw 61,8 jr	CT	Chirurgische en pathologische bevindingen	Tumoringroei in aanliggende organen: 41% 93,5%		Mediastinale N 30% 85% Abdominale N 28% 90%		Invasie: 82%	11 patiënten chemo- of radiotherapie gehad voor CT en OK
											77%	62%



Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief voorspelende waarde	Negatief voorspelende waarde	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Maerz et al. (1993)	B	Cohort	45 pat. ↓ 37 pat. OK	44 man/ 1 vrouw 47-84 jaar	CT	Operatieve en pathologische bevindingen	Lymfklieren 38% Levermetas 57%	91%	91%	38%	54%	Weinig pat.
<b>PET</b>												
Luketich et al. (1999)	B	Cohort Prospectief	91 pat. Inclusie: • Resectabel oes. ca. Exclusie: meta's op afstand	16 vrouwen/ 75 mannen 65,5 jr	PET CT	Min. invasieve staging Klinische correlatie	PET 69% CT 46,1%	93,4%	93,4%	84%	84%	Geen criteria voor referentietests
Luketich et al. (1997)	B	Cohort Retrospectief	35 pat. Inclusie: • Resectabel oes. ca. Exclusie: • Vele vergrote lymfklieren • Te uitgebreide ziekte • Meta's op afstand	25 adeno-/ 9 plav./ 1 neuro-endocrien	PET	Chirurgische staging • Thoracoscopie • laparoscopie • Biopsie	Meta's op afstand: 88% Loco-regio. lymfklieren 45%	93%	100%	91%	48%	Aan de hand van de PET is er een thoracoscopie/laparoscopie/biopsie verricht. Niet alle pat. hebben een procedure ondergaan

Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief voorspellende waarde	Negatief voorspellende waarde	Bronnen	Overige opmerkingen
<i>US hals</i>												
Natsugoe et al. (1999)	A2	Cohort	519 pat. ↓ 419 resectie		Hals US	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologische bevindingen</li> <li>'Cercical lymph node recurrence'</li> </ul>	74,5%	94,1%			87,6%	
Bonvalot et al. (1996)	B	Cohort	50 pat. met oes. ca.  Exclusie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cervicale oes. ca.</li> <li>Cardiaca.</li> <li>2<sup>e</sup> primaire tumor</li> </ul>	47 plav./ 3 adeno.	Hals US	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cervicale lymphadenectomie</li> <li>Klinische verdenking op supraclaviculair recurrence tijdens follow-up</li> </ul>	68%	97%				Referentietests worden niet duidelijk uitgelegd

Vervolg tabel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specifiteit	Positief voorspelende waarde	Negatief voorspelende waarde	Bronnen	Overige opmerkingen
<i>US buik</i>												
Van Overhagen et al. (1993)	B	Cohort Prospectief	113 pat. Inclusie-/exclusiecriteria onbekend	88 man/ 25 vrouw 61 jr. 57 plav./ 50 adeno./ 6 ongediff.	CT Echo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytologische data (29 pat.)</li> <li>Chirurgische data (84 pat.)</li> </ul>	Meta's US 61% CT 70%  Supraclav. klieren US 79% CT 84%  Coeliacus klieren US 30% CT 48%  Lever US 80% CT 80%	93% 85%  91% 93%  100% 93%  99% 98%				Echo geen afwijkingen en CT wel: echo is herhaald om te kijken of er echt niets te zien is Wel iets te zien bij herhaalde echo: FNA  Supraclaviculaire lymfklieren zijn niet bij iedereen verwijderd Wanneer ze wel zijn verwijderd, is alleen de rechterkant verwijderd

Bijlage 5

# Evidence-tabellen hoofdstuk 4

Evidence-tabel 2: Synchrone carcinenomen in resectiepreparaten van de oesofagus in verband met hooggradige dysplasie (HGD) in Barrett-oesofagus

Auteur (jaar)	Mate van van bewijs	Aantal patiënten met HGD	Aantal patiënten met carcinoom	Tijdsperiode	Pre-operatieve histologie	Endoscopie in centrum met expertise?	Type endoscoop	Biopsie-procedure	Endoscopische bevindingen
Skinner (1983)	C	3	2	1974-1982	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig
Schmidt (1985)	C	2	2	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig
Hamilton (1987)	C	5	2	1981-1986	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	1 exofytisch, 1 erosie en ulcus, 1 erosie
Reid (1988)	C	4	0	Niet aanwezig	Ja	Ja	Fiber/video	Ten minste elke 2 cm	1 vroege strictuur, 1 strictuur, ulcer, snelbloedend proces
Altorki (1991)	C	9	4	1975-1990	Ja	Ja	Niet aanwezig	Laesies + 4Q elke 1-2 cm	3: oppervl. ulcera, 2: polypoïde laesies, 1 strictuur
McArdle (1992)	C	3	2	Niet aanwezig	Ja	Ja	Niet aanwezig	Laesies + 4Q elke 2 cm	Geen verdachte laesies
Pera (1992)	C	18	9	1982-1991	Ja	Ja	Niet aanwezig	Niet aanwezig	4: 'shallow ulcer', 2: nodus, 2: 'irregularities', 2: 'structure'
Levine (1993)	C	7	0	1984-1992	Niet aanwezig	Ja	Fiber/video	Laesies + 4Q elke 2 cm	Geen verdachte laesies
Streitz, Jr. (1993)	C	9	2	1974-1991	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Laesies + ≥ 2 elke 2-3 cm	Niet aanwezig
Ortiz (1996)	C	2	0	1982-1993	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Laesies + 4Q elke 2 cm	Niet aanwezig
McDonald (1996)	C	1	0	1975-1994	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig

Vervolg tabel 2

Auteur (jaar)	Mate van bewijs	Aantal patiënten met HGD	Aantal patiënten met carcinoom	Tijdsperiode	Pre-operatieve histologie	Endoscopie in centrum met expertise?	Type endoscoop	Biopsie-procedure	Endoscopische bevindingen
Edwards (1996)	C	11	8	1985-1995	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig
Heitmiller (1996)	C	30	13	1982-1994	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig
Cameron (1997)	C	19	2	1992-1994	Gedeeltelijk	Niet aanwezig	Video	Laesies + 4Q elke 2 cm	Resectiepreparaat toonde ulcera/nodules i.g.v. carcinoom
Ferguson (1997)	C	15	8	1985-1996	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig
Nigro (1999)	C	14	6	1978-1998	Ja	Ja	Niet aanwezig	Laesies + 4Q elke 2 cm	Geen verdachte laesies
Falk (1999)	C	28	10	1987-1997	Ja	Niet aanwezig	Fiber/video	Laesies + 4Q elke 2 cm	9: nodulariteit, 5: erosie/ulcera, 1: strictuur
Nguyen (2000)	C	12	2	1996-1999	Ja	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig	Niet aanwezig
Zaninotto (2000)	C	15	5	1982-1998	Gedeeltelijk	Gedeeltelijk	Niet aanwezig	Laesies + 4Q deels elke 2 cm, deels elke 1 cm	6: nodules en/of ulcera
Fernando (2002)	C	28	5	1996-2001	Ja	Niet aanwezig	Niet aanwezig	64%: 4Q elke 2 cm	Onbekend

Evidence-tabel 3: Het voorkomen van carcinoom bij patiënten die endoscopische surveillance voor hooggradige dysplasie in Barrett-oesofagus ondergingen

Auteur (jaar)	Mate van bewijs	Aantal patiënten met HGD	Mediane follow-up	Aantal patiënten met carcinoom tijdens follow-up	Aantal patiënten met carcinoom in het 1 <sup>e</sup> jaar	Follow-up-interval	Revisie initiële histologie?	Biopsie-procedure	Endoscopische bevindingen
Weston (2000)	C	15	17-35 mnd.	4 (27%)	0	3-6 mnd.	Ja	Laesies + 4Q elke 1 cm	1: oesofagitis gr II 1: ulcer
Reid (2000)	C	110	22,8 <sup>#</sup>	32 (29%)	12	1 jaar: 1-3 mnd. 2 jaar: 3-6 mnd. ≥ 3 jaar: 6 mnd.	Niet aanwezig	Laesies + 4Q elke 1 cm	Niet volledig bekend; 15 carcinomen bij gerichte biopsien
Schnell (2001)	C	75	88 mnd.	12 (16%)	n.v.t.*	1 jaar: 3 mnd. 2 jaar: 6 mnd. ≥ 3 jaar: 12 mnd.	Door één patholoog	Laesies + 4Q elke 2 cm	7/12: vlakke mucosa; 5/12: nodules, verhevenheden of massa's
Buttar (2001) Focal HGD	C	24	36,6	4 (17%)	1	3 mnd.	Ja	Laesies + 4Q elke 1 cm	2: nodulariteit
Buttar (2001) Diffuse HGD	C	42	19,5	28 (67%)	13	3 mnd.	Ja	Laesies + 4Q elke 1 cm	5: nodulariteit

<sup>#</sup> Gemiddelde; \* Patiënten werden alleen geïncludeerd indien gedurende één jaar met 3-maandelijkse surveillance geen carcinoom werd vastgesteld.

Evidence-tablet 4: Lymph node invasion in surgical resection specimens of patients with early squamous cancer

Author (year)	Evidence level	Nr pts.	Selection criteria	Surgical technique	Nr of lnn resected	Mortality 30-days	Positive lnn in m1	Positive lnn in m2	Positive lnn in m3	Positive lnn in sm1	Positive lnn in sm2/ sm3
Yoshinaka (1991)	C	59	Post-operative pT1m/sm	THECR (89%); TTECR (11%); 3-field dissection in 18% <sup>4p</sup>	Not given	3/59	0/21		18/38		
Nishimaki (1993)	C	89	Post-operative pT1m/sm	THECR (n = 52)/ TTECR (n = 37) 2-field (n = 61), 3-field (n = 28)	61 and 25 <sup>&amp;</sup>		0/13	0/18		24/58	
Nabeya (1993)	C	35	Post-operative pT1m/sm	TTECR, no details	Not given	Not given	0/12			7/23	
Nagawa (1995)	C	33	Post-operative pT1m/sm	2-field dissection, no details	26&	Not given	0/5	0/1	2/3	1/4	8/20
Bonavina (1997)	C	91	Post-operative pT1m/sm	TTECR: 3-field (n = 11), 2-field (n = 43), THECR: 2-field (n = 37)	Not given	4/91	0/16	0/5		11/68	
Endo (1997)	C	230	Post-operative pT1m/sm	No details given	Not given	Not given	0/42	0/35	0/32	2/18	49/103
Tachibana (1997)	C	28 <sup>s</sup>	Post-operative pT1m/sm	TTECR: 3-field (n = 25), 2-field dissection (n = 3)	Not given	0/28	0/2	0/2	0/9	4/8	4/7
Matsubara (1999)	C	110	Post-operative pT1m/sm	TTECR3 field dissection in all patients	Not given	Not given	0/9	5/22		3/12	35/58
Tajima (2000)	C	240	Post-operative pT1m/sm	TTECR with 3- and 2-field dissection	52 <sup>&amp;</sup>	Not given	0/54		1/20*	14/33*	65/133
Fujita (2001)	C	150 <sup>##</sup>	Post-operative pT1m/sm	TTECR 3-field (n = 45) or 2-field (n = 56), THECR n = 12, EMR n = 37	Not given	9/113	0/22	0/27	1/23	24/78	



Vervolg tabel 4

Author (year)	Evidence level	Nr pts.	Selection criteria	Surgical technique	Nr of Inn resected	Mortality 30-days	Positive Inn in m1	Positive Inn in m2	Positive Inn in m3	Positive Inn in sm1	Positive Inn in sm2/ sm3
Araki (2002)	C	98	Post-operative pT1m/sm	No details given	Not given	Not given	0/8	0/10	0/22 <sup>®</sup>	1/12	14/46
Nakajima (2002)	C	84	Post-operative pT1sm	No details given	Not given	Not given	Not applic	Not applic	Not applic	0/9	33/75
Overall		1247					0/267 (0%)		4/109 (3,6%)	25/96 (26,0%)	208/442 (47%)

THECR = transhiatal esophagus-cardia resection; TTECR = transthoracic esophagus-cardia resection; IHC = immunohistochemistry for detection of micrometastasis

# median

€ mean

\$ his study also included 2 patients who underwent EMR only for mucosal cancer that were not included in this table.

ψ Percentages calculated based details given for the whole population of 395 operated patients.

\* 0/33 with neg LV, non-G3 and penetration < 200 mm.

® 4/22 had recurrence despite surgery (one LVV positive, all LNN negative).

Evidence-tabel 5: Patients with early cancer in squamous mucosa with positive LNN in their surgical resection specimen: location of positive LNN and survival

Author (year)	Level of evidence	Nr of patients	Surgical technique	Nr of patients with positive LNN	Location positive LNN	Survival T1m	Survival T1sm	Survival TxNo/TxN1
Yoshinaka (1991)	C	59	TTECR (89%); TTECR (11%); 3-field dissection in 18% <sup>Ⓢ</sup>	11 (all T1sm)	Local (n = 13); cervical/cealic (n = 5)	100% 5-yr <sup>Ⓢ</sup>	Not given <sup>Ⓢ</sup>	TsmNo/TsmN1 <sup>Ⓢ</sup> 86% vs. 43% 5-yr
Bonavina (1997)	C	91	TTECR: 3-field (n = 11), 2-field (n = 43), THECR: 2-field (n = 37)	11 (all T1sm)	Not given <sup>Ⓢ</sup>	84% 5-yr <sup>Ⓢ</sup>	Not given <sup>Ⓢ</sup>	TsmNo/TsmN1 <sup>Ⓢ</sup> 51% vs. 27% 5-yr
Endo (1997)	C	230	No details given	53 (51 T1sm)	Not given	84% 5-yr	64% 5-yr	TxNo/TxN1 82% vs. 41% 5-yr
Tachibana (1997)	C	28	TTECR: 3-field (n = 25), 2-field (n = 3)	8 (all T1sm)	Local (n = 1) upper medias-tinum/cervical (n = 2); perigastric/LGA (n = 4)	87% 5-yr 100% DS-5-yr	65% 5-yr 89% DS-5-yr	Unknown 5-yr 100% vs. 88% DS-5-yr
Matsubara (1999)	C	110	TTECR, 3 field in all patients	43 (38 T1sm)	28 cervical/ 9 local; 18 perigastric; 10 coeliac	No details given	Not given	TxNo/TxN1 89% vs. 54% 5-yr
Tajima (2000)	C	240	TTECR with 3- and 2-field	80 (79 T1sm)		100% 5-yr	78% 5-yr	Not given
Fujita (2001)	C	150	TTECR 3-field (n = 45) or 2-field (n = 56), THECR (n = 12), EMR (n = 37)	25 (24 T1sm)	Local and cervical/cealic	EMR 61% 5-yr Surgery 71% 5-yr EMR 100% DS-5-yr Surgery 100% DS-5-yr	Surgery 3-field 74% 5-yr Surgery 2-field 31% 5-yr Surgery 3-field 94% DS-5-yr Surgery 2-field 57% DS-5-yr	

TTECR = transhiatal esophagus-cardia resection; TTECR = transthoracic esophagus-cardia resection; LNN = local lymph nodes; DS-5-yr = disease specific 5-year survival.

<sup>Ⓢ</sup> 4 postoperative deaths excluded, during follow-up 23/87 recurrences (higher than for any other study); 15 of the 23 recurrences had no lymph nodes; 21 were T1sm. Results concerning survival are outliers compared to other studies. 14% of all cancers operated upon were "early" (extremely high for an European center between 1980 en 1995; nearly 3x the average from a European survey). No details on histological assessment of the resected sample: understaging T and N-stage?

<sup>Ⓢ</sup> Percentages calculated based details given for the whole population of 395 operated patients.

<sup>Ⓢ</sup> 3 postoperative deaths excluded.

**Evidence-tabel 6a: Lymph vessel invasion versus positive lymph nodes in squamous cancer**

Author (year)	Mate van bewijs	Nr of patients	Nr of patients with positive LNN	Nr of patients with invasion	Nr of cases with positive LNN in patients with LV invasion	Nr of cases with positive LNN in patients without LV invasion	p =
Tachibana (1997)	C	28	0/13 T1m 8/15 T1sm	0/13 T1m 9/15 T1sm	7/9 sm	1/6 sm	0.07
Tajima (2000)	C	240	0/54 m1/m2 1/20 m3 14/33 sm1 65/133 sm2/sm3	Not given m1/m2 3/20 m3 14/33 sm1 77/133 sm2/sm3	-- 1/3 m3 10/14 sm1 51/77 sm2/sm3	-- 0/17 m3 4/19 sm1* 14/56 sm2/sm3	p < 0.001
Nakajima (2002)	C	84	33/84 T1sm	60/84 T1sm	32/60 sm1/sm2/sm3	1/24 sm1/sm2/sm3	p < 0.001

\* 0/19 with non-G3 and penetration < 200 µm

**Evidence-tabel 6b: Summary lymph vessel invasion versus positive lymph nodes for sm1 tumors**

	Lnn positive	Lnn negative	
Lymph vessel invasion (LVI)	49	34	83
No LVI	6*	43	49
	55	77	132

LR LVI pos: 2.02  
LR LV neg: 0.20

\* 2 of these from studies that combined sm1/sm2/sm3 (Tachibana 1997; Nakajima 2002); 4 from patients with either poorly differentiated tumors or invasion > 200 mm  
LR = likelihood ratio.  
In case sm1 tumors show no lymph vessel invasion; the chances of positive local lymph nodes drop from 26% (see table 4) to 6%. In case of positive lymph vessel invasion the chances increase from 26% to 41%.

Evidence-tablet 7: Lymph node invasion in surgical resection specimens of patients with early cancer in a Barrett's esophagus

Author (year)	Nr pts.	Selection criteria	Surgical technique	Nr of lnn resected	Mortality 30-days	Histology	Positive lnn in T1m	Survival in T1m	Positive lnn in Tism	Survival in TismN1	Location lnn
Peters (1994)	17	Pre-operative HGD/early cancer <sup>Δ</sup>	TTECR (n = 2); THECR (n = 15)	--	1/17	Standard	0/4 HGD 0/9 T1m	100% 5-yr	1/2	--	--
Ruol (1997)	26 <sup>ψ</sup>	Post-operative diagnosis pT1	TTECR (n = 16); THECR (n = 6); Miscell (n = 4) Post-op chemo in 4 pts.	--	2/26	Standard	0/4	94% 5-yr <sup>§</sup>	8/22	37% 5-yr	6/8 local
Nigro (1999)	37	Post-operative diagnosis pT1/2	TTECR en bloc, 2 field, colon interposition; n = 37	41 <sup>#</sup>	2/37	Standard	1/15 T1m	--	6/12 Tism	--	6/7 local
Nigro (1999)	28	Post-operative diagnosis pT1/2	THECR; 2 field, less extensive; n = 28	14 <sup>#</sup>	2/28	Standard	0/13 T1m	--	1/6 Tism	--	--
Van Sandick (2000)	32	Post-operative diagnosis pT1	TTECR (n = 8); THECR (n = 24)	13 <sup>§</sup>	0/32	Standard	0/12	100% 3-yr	6/20	50% 3-yr	5/6 local
Stein (2000)	94	Post-operative diagnosis pT1	TTECR (n = 11); THECR (n = 60); limited resection (n = 23)	21 and 19 <sup>#</sup>	3/94	Standard + IHC	0/38	90% 5-yr	10/56	60% 5-yr	nr < 4: local 3 pts. M1
Rice (2001)	122	Post-operative diagnosis pT1	TTECR (n = 47); THECR (n = 75)	--	3/122	Standard	0/38 HGD 2/53 T1m	95% 5-yr 80% 5-yr	6/31	25% TxN1	--
Fernando (2002)	28	Pre-operative HGD*	Minimal invasive esophagectomy	16 <sup>§</sup>	1/28	Standard	0/17 HGD 0/6 T1m	100% 1-yr	1/5	--	Local

TTECR = transhiatal esophagus-cardia resection; THECR = trans thoracic esophagus-cardia resection; IHC = immunohistochemistry for detection of micrometastasis

<sup>Δ</sup> mean

<sup>ψ</sup> 11 cardia and 15 Barrett's lesions.

<sup>§</sup> for T1m/sm No.

\* Pre-operative work-up: review histology, four-quadrant Bx in 64%, EUS in 57%.

<sup>Δ</sup> Pre-operative work-up: no review histology, Seattle Bx protocol, EUS not mentioned, inclusion: 1985-1993.

<sup>ψ</sup> 11 cardia and 15 Barrett's lesions.

<sup>§</sup> for T1m/sm No.

\* Pre-operative work-up: review histology, four-quadrant Bx in 64%, EUS in 57%.

Bijlage 6

# Evidence-tabel hoofdstuk 5

Evidence-tabel 8: Chirurgische behandeling

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Altorki 2002	C	Prospective observational USA 1994-2001	80 57m 23f	Age 61 y 65 white CaOesoph: Adeno 48 Squam 32. 50% TNM III-IV	Ca located in tubular oesophagus No compromise GE junction	Oesophagectomy with three field lymph node resection	NA	46 m (median)	HospMorb 46% HospMort 5% %NodDis 69% Cervicothor 36% Metastas Survival 51% (o) Survival with cerv. mets 25% Recurrence 47%	NA	NA	No control group Fully descriptive
Bardini ATS 1994	B	RCT, one center, Italy, 1990-91	42 (21/21)	Most male (29/42), mean age: 58 y, most tumors in mid esophagus (28/42), thoracotomy performed in 16/42	Carcinoma of esophagus or cardia Stomach tube through the post. mediastinal route	Single layer of continuous absorbable monofilament (Maxon)	Single layer of interrupted Polyglactin sutures (Vicryl)	1 y	Mortality Anastomotic leak (10 d) Anastomotic stricture (1 y)	0% I : 0 pts. C : 1 pts. I : 0 pts. C : 2 pts.	NA	Less time to perform the intervention (10 m) in comparison to control (16 min)
Bardini WJS 1994	C	Review	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No original data
Bolger 1991	C	Retrospective, descriptive, Ireland, 1977-90	537	NA	Patients who underwent oesophagectomy in a university hospital	Initial management of chylothorax: chest drainage + TPN Thoracotomy and duct ligation in 3 (2 OK) Conservative management in 8 (4 OK)	NA	90 days	Incidence of chylothorax With transhiatal approach with trans thoracic approach Mortality of chylothorax	2% (11 cases) 10.5% 0.2% 46% (5/11)	NA	Few patients Fully descriptive

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar van bewijs	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Chasseray 1989	A2	RCT, single center, France	123 (31 excluded)	88 male, 4 female, median age 59 (47-75); squamous carcinoma, middle or lower third of esoph	Resectable carcinoma	Subtotal esophagectomy via laparotomy and thoracotomy, intrathoracic anastomosis (TA, N = 49)	Additional left cervicalotomy with cervical stapled anastomosis (CA, N = 43)	Median 30 months (6-61)	Anastomotic leakage Benign anastomotic strictures Respir complications 30 d mortality	TA: 4% CA: 26% p < 0.002 TA: 14 CA: 23 NS  TA: 29% CA: 16% NS TA: 14-3 CA: 9-3 NS	NA	CA group: 35 McKewon procedures with stomach tube in post mediastinum, 8 Akiyama with stomach tube retrosternal
Chu 1995	B	RCT, single center, Hong kong, 1990-94	39 (20/19)	Mean age: 62 y; Most male, Moderately advanced cancer, with normal cardiac and pulmonary risk	Patients with esophageal cancer (no histology defined)	Transhiatal resection	Transthoracic resection	Mean: 15 months	Mean operating time Morbidity (mechanical ventilation, pulmonary complications, laryngeal nerve palsy) Hospital stay Mean survival rate Hospital mortality Tumor recurrence	I: 174 min C: 210 min  No difference I: 18 days C: 27 days I: 16 months C: 14 months. I: 0 pts. C: 0 pts. I: 4 pts. C: 6 pts.	NA	No

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Collard 1995	C	Retrospectieve, Belgium, 1984-94	212	Range age: 14-80 y; 158 male; indication of operation: cancer of cervical or thoracic esophagus (n = 192)	Patients underwent esophageal replacement with stomach	Replacement with gastric tube	Replacement with whole stomach whose lesser curvature is denuded	RT: 38 months RS: 30 months	Cervical anastomotic stenoses Fistulas Number of meals/snacks per day Early fullness Volume of stomach reduction	RT: 22% RS: 6% RT: 8% RS: 1% RT: 5 RS: 4 RT: 52% RS: 18% RT: 21-47% RS: 5-17%	NA	Cancer of cardia not included
Craig 1996	B	RCT, 1 center, Scotland	100	Carcinoma of distal esoph or cardia; 61 male, 39 female; mean age 65 (35-85); 67 adenocarcinoma, 33 squamous carcinoma	Non-extranodal metastasis (N = 50) left sided thoracotomy, oesophageo-cardiac resection, intrathoracic infraaortic anastom	ETE handsewn 2/0 silk anastomosis (N = 50)	Stapled anastomosis (with ILS, Ethicon; N = 50)	Mini-mum 36 months	Anastomotic leakage Benign anastomotic stenosis General complications Survival	I: 3/50 C: 4/50 I: 13/50 C: 13/50 I: 21/50 C: 17/50 NS	NA	
Dugue 1998	C	Retrospective, descriptive, France, 1980-96	23	850 pts. esophageal cancer Lewis-Tanner approach	Patients with postop chylothorax	Reoperated (n = 14)	Not reoperated (n = 9)	NA, > 27 days	Chyloous output 5 <sup>th</sup> day (ml/kg)	R: 6.7 NR: 23.5 (SignDiff p < 0.004)	NA	Day of reoperation: mean 18 (12-27)



Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Goldmink 2001	B	RCT, multicenter, 1988-91	67 (32/35)	Mean age: 57 y; 95% male; most smokers and alcoholic; with dysphagia, mean weight loss 5 kg Most had well differentiated cancers from the mid esophagus	Patients undergoing esophagectomy, with squamous cell carcinoma; < 70 years, Karnofsky > 60, life expectancy > 3 months; no previous treatment for cancer	Transhiatal approach	Right sided thoracotomy	At least 2 months after surgery	Hospital death Pulmonary complications Anastomotic fistula Recurrent laryngeal nerve palsy Benign anastomotic stricture	TH: 2 pts. RT: 3 pts. TH: 19% RT: 20%  TH: 6% RT: 9% TH: 3% RT: 3%  TH: 5 pts. RT: 0 pts.	NA	Blood transfusion, intensive care stay and time of hospitalization were similar Conclusion: both equally effective
Hulscher 1999	C	Retrospective, NL, 1994-98	140 63 y	109 men, mean age: 63 y	Patients who underwent transhiatal oesophagectomy for carcinoma of the mid/distal esophagus	Subtotal oesophagectomy	NA	NA	Recurrent laryngeal nerve paralysis Paralysis ipsilateral to the side of cervical incision Permanent paralysis	31 (22%): 3 bilateral 28 unilateral	NA	Pulmonary complications more common in patients with vocal cord paralysis, with more re-intubations, prolonged ventilation time, and stay in ICU

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Hulscher 2001	B/C	Systematic review	7,527 Patients from 50 papers (24 comparative, only 3 RCTs)	Mostly stage III patients (40%); mean age: 60y.	Patients with carcinoma of the esophagus	Transhiatal resection	Trans-thoracic resection	5 years	Cardiac complications Pulmonary complications Anastomotic leakage Chylous leakage Vocal cord paralysis In-hospital mortality 3 y survival 5 y survival	TH: 20% TI: 7%  TH: 13% TI: 19%  TH: 14% TI: 7% TH: 1.4% TI: 2.4% TH: 9.5% TI: 3.5% TH: 6%  TI: 9% TH: 25% TI: 27% TH: 22% TI: 23%	NA	Periodic publications detailed in paper

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Hulscher 2002	Az/C	RCT, 2 academic centers, NL, 1994-2000	220 (106/114)	Mean age: 67 y; male 95%; median weight loss: 4 kg; ASA class II: 70%; esophageal localization: 90%	Patients with adenocarcinoma of the mid-to-distal esophagus or adenocarcinoma of the gastric cardia involving distal esophagus, older than 18y, ASA I/II	Transhiatal esophagectomy	Trans-thoracic esophagectomy	Median: 4.7 y	Overall survival Disease-free survival (median) Survival benefit: dist esoph ca. GE junction and cardia Early mortality Vocal cord paralysis Chylous leakage Pulmonary complications: (27%) Cost-Effectiveness (57%) cost for inter-vention) Quality	I: 1.8 y C: 2.0 y I: 1.4 y C: 1.7 y  C vs. I: 17% 1% I: 2 pts. C: 5 pts. I: 14 pts. C: 21 pts. NS I: 2 pts. C: 11 pts. I: 29 (27%) C: 65 (57%) 41,531 euro per QALY	NA	Other morbidity: Intervertebral group had significant shorter duration of mechanical ventilation, and shorter stays in ICU-MCU and hospital
Lanschoot 1994	C	Retrospective study, NL, 1983-89	143	Age: 31-84 y; male: female ratio = 2:1; most stage IIA, moderate-poorly differentiated; and low intrathoracic localization	Patients with esophageal carcinoma	Limited surgery with curative intent, squamous cell carcinoma (n = 90), and adenocarcinoma (n = 53)	NA	SC: 2.9 y AD: 2.3 y	Tumor recurrence  Locoregional recurrence LRR+TR	SC: 40 pts. (44%) AD: 35 pts. (66%) SC: 11% AD: 8%	NA	No difference in metastatic pattern between types
												SC: 19 AD: 28

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomsten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Law 1997	B	RCT, single center, Hong Kong, 1989-95	122 (61/61)	Mean age: 64 y; Most male; Most tumors mid thoracic; mainly stage III; intend of resection: equal curative/palliative	Patients with squamous cell cancer of the thoracic esophagus who underwent a Lewis-Tanner esophagectomy	Hand-sewn anastomosis	Stapled anastomosis	Mean: 20 months	Operating times Leakage rates Anastomotic stricture	HS: 214 min S: 217 min HS: 1,6% S: 4,9% HS: 5/55 S: 20/50	NA	Details of subgroup analyses in paper
Matsubara 1998	C	Retrospective, Japan 10 y '87-96	276	Squamous cancer of thoracic oesophagus	Esophagectomy with three field dissection of nodes + thoracotomy	Cervicothoracic approach + systematic dissection of cerv, mediast, & upper abd lymph nodes	NA	NA	Hospital mortality Recurrent nerve palsy Recurrent nerve node involv. 5y survival positive recurrent nodes	2,5% 50/276 25% superficial ca 57% other ca 34%	NA	Fully descriptive
Moorehead 1990	C	Descriptive, prospective, Hong Kong, 1962-84	760	Mean age: 59 y	Consecutive patients with resection or bypass procedures for esophageal cancer. Substitute after resection: whole stomach, distal stomach, colon, jejunum	Anastomosis in the neck (AN)	Anastomosis in the thorax (AT)	NA	Gangrene of esophageal substitute Mortality due to gangrene	30 cases (23 in resection group; 7 in bypass group). AN: 29 AT: 1 29 (97%)	NA	Prognostic factors of gangrene: length and type of substitute

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Muller 1990	C	Review	76911 patients: 130 papers	Most squamous cell carcinoma	Patients who underwent surgery for oesophageal carcinoma	Surgery	NA	5 years	Resectable disease Resection mortality rate 1-y survival 5-y survival	56% 13% 13% 11%	NA	More details in paper
Nishihara 2000	B	RCT, singlecenter, Japan, 1987-93	62 (32/30)	Mean age: 58 y; male: 84%; middle localization of tumor; 66%; mostly T2N0; Stage II: 76%;All squamous cell carcinoma	Patients with invasive esophageal carcinoma meeting criteria predictive of complete resection, < 70 y, without other major diseases	Extended three-field (incl. cervical and superior mediastinal) lymphadenectomy	Conventional two-field lymphadenectomy	5 y	Hospital deaths. 2-year survival 5-year survival Recurrence rate	I: 3% C: 7% I: 83% C: 65% I: 66% C: 48% I: 20% C: 24%	NA	No
Orringer 2000	C	Descriptive, USA, 1996-99	228 (114/114)	Mean age: 64 y; 75% men; carcinoma in 78%	Patients undergoing transhiatal esophagectomy	Functional side-to-side stapled cervical anastomosis after transhiatal esophagectomy (1997-99)	Manually sewn cervical esophagogastric anastomosis (1996-97)	NA	Anastomotic leaks Length of stay 5-8 d Anastomotic dilatations For stapled: Swallowing Ease of dilatations Patient satisfaction	St: 3% Sw: 14% St: 87% Sw: 43% St: 35% Sw: 48%	NA	Compares 2 groups obtained in different times Used propensity scores for analysis

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Pierie 1993	C	Retrospectieve, NL, 1988-91	81	Mean 63 y; Most men, most less than 4h surgery, most distal /cardiac tumors; most adenocarcinoma and grade III/IV	Patients who underwent cervical oesophago-gastrostomy	Transhiatal oesophagectomy and partial gastrectomy for cancer of oesophagus/cardiac region	NA	At least 26 weeks	Anastomotic stricture rate Dysphagia alleviated by dilatation	24 pts. (30%) 20/24 pts. (83%)	NA	Anastomotic leakage and poor vascularization of the gastric tube are risk factors for stricture formation
Ribet 1992 French	B	RCT, French, 1983-86	60	Mean age 54.9 y; 92% men	Esophageal ca; no pretreatment; T3 at preop staging	Esophagus and cardia resection via laparot and R thoracot; intrathoracic anastom; abd and thor lymph node diss; gastric tube; postop radiother mediastinal	Cervicotomy; cervical lymphadenectomy; cervical anastomosis		Microscopic invasion prox margin Node pos Resp compl mortality Longterm Surv: > 52 mths	I: 3/30 C: 10/30 I: 17/30 C: 7/30 I>C p<0.001 I: 5/30 C: 4/30 I: 4/30 C: 4/30	NA	Postop radiother: I: 23/30 C: 27/30 No info on reason for difference
Sagar 1993	C	Descriptive study, UK, 1984-89	50	Median age: 62 y; 36 men	Patients underwent oesophagectomy at which all macroscopic disease had been removed	Surgery	NA	Median: 36 months (24-52)	Involvement of the circumferential resection margin. Local recurrence at 36 month follow-up	20 (40%)	NA	No
										Involved: 11/20 (55%) Not involved: 36 month follow-up 4/30 (13%)		

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar van bewijs	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Sauvanet 1998	C	Retrospectieve, France, 1986-94	409	Mean age: 59 y	Oesophagectomies with stapled oesophago Gastrostomy (358 Lewis-Tanner & 51 Sweet procedures); Radiologic exam of anastom at day 7 or later	Anastomotic-leakage: conservative non surgical treatment, including nutritional support and perianastomotic drainage	NA	16 to 122 months	Leaks (global)	38 pts. Asymptomatic No leak at radiol at 7 days, yet fistula at oral intake 7.8%	11/38 7/38	No
Tanomkiat 2000	C	Prospective, descriptive, Thailand, 1995-97	114	Mean age 60 y; 95 males	Patients with clinically suspected postoperative esophageal leakage, and after a negative esophagography with aqueous contrast	Barium swallow	NA	6 months	Leakage with barium, after use of aqueous contrast	14/91 (15%)	NA	No
Urschell AJS 2001	B	Meta-analysis of 6 RCTs Data on mortality, leaks, cardiac and pulm complic from 3 RCT's	342	NA	Patients underwent esophagectomy for cancer	Posterior mediastinal route	Anterior mediastinal route	30 days (not clear)	Mortality Leaks Cardiac complications Pulmonary complications	RR (post/ant): 0.56 RR: 1.01 RR: 0.43 RR: 0.67	NA	Similar outcomes

Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Urschell DisE 2001 (symposium)	C	Symposium report/review	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Non-systematic review
Urschell DisE 2001 (meta-analysis)	A1	Meta-analysis of 5 RCTs	467	NA	Patients undergoing esophagectomy for cancer	Handsewn esophagegastic anastomosis	Stapled esophagegastic anastomosis	30 days (not clear)	Operative mortality	RR (Handsewn/stapled): 0.45 RR: 0.79 RR: 0.6 RR: 0.99 RR: 0.93	NA	Similar results
Valverde 1996	B	RCT, 14 centers, France, '91-'94	154 139 m 15 f	Mean age 50 y	36-83 y Elective resection of oesoph/card carcinoma, between EG junction (incl) & aortic arch.	Mechanical esophagegastic anastomosis (EGA) n = 78	Manual EGA n = 74	9-36 m	Rate anastomotic leakage Mortality Duration anastomosis & surgery	RAL: Me: 15% Ma: 16% Mortality: Me: 15% Ma: 7% DA: Me: 37mi Ma: 40mi DS: Me: 390 Ma: 401 Me: 11% Ma: 13%	NA	Thoracotomy (possible)
Wemys- Holden 2001	C/D	Review	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Anastomotic stricture	NA	NA	Systematic theoretical review



Vervolg tabel 8

Auteur, jaar	Mate van van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Zieren 1995 German	A2	RTC, Germany; 1 center; 1988-90	107	Mean age 58; TH vs. TT: 80 vs. 75%; Retromediastinal reconstr. vs. retros- ternal: 62 vs. 64%; adjuvant radiother vs. no radiother: 37 vs. 34%	End-to-end anasto- mosis; no info on exact technique	Pyloroplasty	No pyloro- plasty	6 m	Mortal Gastric radiologica- lemptying	I: 8 C: 4 NS NS	NA	Different from series below (see inclusion criteria)? One patient died from leakage of pyloro- plasty; 2 needed dilatation 1 yr after pyloro- plasty
Zieren 1993	B	Phase II RCT, one center, Germany, 1988-90	107	Mean age: 58 y; transhiatal resection vs transthor (I: 80%, C: 75%); retromedias- tinal vs. retro sternal reconstruction (67%, 58%), adjuvant radiotherapy (31%, 36%)	Patients with subto- tal oesophagectomy and gastric substi- tution with cervical oesophagogastric anastomosis; No info on pyloro- plasty or not	One layer anas- tomosis 4/0 polydioxanone	Two layer anasto- mosis 4/0 polydiox- none	Mean: 44m	Leakage Cervical dysphagia Fibrotic strictures	19% each I: 13/51- 25% C: 28/50- 56% I: 11/51- 22% C: 24/50- 48%	NA	Different from series above (see inclusion criteria)?

## Bijlage 7

Evidence-tabellen  
hoofdstuk 6

Evidence-tabel 9: Preoperatieve radiotherapie

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Histologie	Aantal patiënten			Overleving		Significantie
			Inclusie	RT	Controle	Schema RT	RT	
Launois <sup>7</sup> 1981	B	PCC	67	57	40 Gy/8 fr?	5-jaars 9,5%***	5-jaars 11,5%***	n.s.
Gignoux <sup>6</sup> 1988	B	PCC, T1-3	102	106	33 Gy/10 fr	5-jaars 10%	5-jaars 9%	n.s.
Wang <sup>9</sup> 1989	B	PCC	102	104	40 Gy/10 fr	5-jaars 35%	5-jaars 30%	n.s.
Arnott <sup>5</sup> 1992	B	PCC of adenoca.*	90	86	20 Gy/10 fr	5-jaars 9%	5-jaars 17%	n.s.
Nygaard <sup>8</sup> 1992	B	PCC, T1-2NxMo	58	50	35 Gy/20 fr	3-jaars 21%	3-jaars 9%	n.s.
Meta analyse** <sup>10</sup> 1998	B		573	574	Zie hierboven	5-jaars 15%	5-jaars 18%	n.s. (p = 0,06)

\* Onderste 2/3 van de oesofagus.

\*\* In de meta-analyse werd ook RT in combinatie met chemotherapie, zoals bijvoorbeeld in het 4-armige onderzoek van Nygaard, meegenomen.

\*\*\* Van het aantal patiënten bij wie een resectie werd verricht.

Evidence-tabel 10: Fase-III-onderzoeken; Pre- and postoperative chemotherapy versus surgery alone

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Moment CTX	CTX n =	Controle n =	Schema	Overleving	CTX	Controle	Significantie
Roth <sup>15</sup> 1988	B	Pre/post	19	20	CP/Vind/Bl	Mediaan	9 m	9 m	n.s.
Nygaard <sup>6</sup> 1992	B	Pre	56	50	CP/Bl	3 jaar	3%	9%	n.s.
Schlag <sup>16</sup> 1992	B	Pre	22	24	CP/5FU	Mediaan	10 m	10 m	n.s.
Maipang <sup>17</sup> 1994	B	Pre	24	22	CP/Vind/Bl	Mediaan	17 m	17 m	n.s.
Law <sup>14</sup> 1997	B	Pre	74	73	CP/5FU	Mediaan	16,8 m	13 m	n.s.
Kok <sup>3</sup> 1997	B	Pre	84	85	CP/Vp	3 jaar	41%	17%	sign.
Kelsen <sup>18</sup> 1998	A2	Pre/post	213	227	CP/5FU	Mediaan	14,9 m	16,1 m	n.s.
Ancona <sup>19</sup> 2001	B	Pre	48	48	CP/5FU	Mediaan	24 m	25 m	n.s.
MRC <sup>20</sup> 2002	A2	Pre	400	402	CP/5FU	Mediaan	16,8 m	13,3 m	Sign.

CTX = chemotherapie; pre = preoperatief; post = postoperatief; CP = cisplatina; BL = bleomycine; Vind = vindesine; 5FU = 5-fluorouracil; Vp = etoposide; n.s. = niet significant.

Evidence-tabel 11: Neoadjuvante chemoradiotherapie

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Inclusie	Aantal patiënten		Schema chemo	Schema RT	Mediane overleving maanden (3-jaaroverleving)		Significantie
			CTRT	Controle			CTRT	Controle	
<i>Sequentieel chemotherapie en radiotherapie</i>									
Nygaard <sup>8</sup> 1992	B	PCC T1-2NxMo	53	50	CP d1-5 + d15-19 en bleomycine d1-5 + d15-19	35 Gy/20 fr d43-67	8,2 (17%)	7,6 (9%)	n.s.
Apinop <sup>3</sup> 1994	B	PCC*	35	34	CP d1+ d29 en 5FU d1-4 + d29-32	40 Gy/20 fr <sup>‡</sup> d1-26	9,7 (26%)	7,4 (20%)	n.s.
Le Prise <sup>25</sup> 1994	B	PCC	41	45	CP d1+ d21 en 5FU d2-5 + d22-25	20 Gy/10 fr d8-19	10 (19,2%)	11 (13,2%)	n.s.
Bosset <sup>24</sup> 1997	B	PCC st I-II	143	139	CP d1-3	18,5 Gy/5 fr d4-8 en d18-22	18,6 (39%)	18,6 (37%)	n.s.
<i>Gelijktijdig chemotherapie en radiotherapie</i>									
Walsh <sup>27</sup> 1996	B	Adeno st I-III**	58	55	CP d7 + d49 en 5FU d1-5 + d43-47	40 Gy/15 fr d1-5 + 8-12 + 15-19	16 (32%)	11 (6%)	p = 0,01
Urba <sup>26</sup> 2001	B	PCC en adenoca st I-III	50	50	CP d1-5 + 17-21, 5FU d1-21 en vinblastine d1-4 + d17-21	45 Gy/30 fr; 2 fr per dag d1-5 + d8-12 + d15-19	16,9 (30%)	17,6 (16%)	n.s.

\* Onderste 2/3 van de oesofagus.

\*\* Exclusie van cervicale tumoren waarvoor laryngectomie noodzakelijk.

‡ In beschrijving van de radiotherapie onder materiaal en methoden staat "Radiation was delivered five days per week for 4 weeks in 20 Gy/d fractions for a total dose of 400 Gy." Dat is een factor 10 te hoog en daarmee letaal. In het schema staat de vermoedelijk correcte dosis van 40 Gy in 20 fracties.

Evidence-tabel 12: Postoperatieve radiotherapie

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Histologie	Aantal patiënten		Overleving		Significantie	
			Inclusie	Controle	RT	Controle		RT
Tenière <sup>9</sup> 1991	B	PCC Cur. Resect.	102	119	45-55 Gy 25-30 fr	5-jaars 19%	5-jaars 18%	n.s.
Fok <sup>28</sup> 1993	B	PCC + adeno Cur + non-cur. Resect.	65	65	49-52,5 Gy 14-15 fr 3 x p week	Med. overl. 8,7 mnd.	Med. overl. 15,2 mnd.	Sign.
Zieren <sup>30</sup> 1995	B	PCC Cur. Resect.	33	35	50,8 Gy 31 fr	3-jaars 22%	3-jaars 20%	n.s.
Xiao <sup>31</sup> 2003	B	PCC + Cur. Resect.	220	275	50-60 Gy 25-30 fr	5-jaars 41,3%	5-jaars 31,7%	n.s.

Evidence-tabel 13: In opzet curatieve chemoradiotherapie

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Inclusie	Aantal patiënten		Schema chemo	Schema RT	Eénjaarsoverleving (%)		Significantie
			CTR	Controle			CTR	Controle	
<i>Sequentieel chemotherapie en radiotherapie</i>									
Rousse <sup>13</sup> 1989	B	PCC	84	86	Mtx d1-4	40,5 Gy/18 fr + 15,75 boost / 7 fr	31	35	n.s.
Zhou <sup>14</sup> 1991	B	'Early'	32	32	CP d1-2 en 5FU d3, 6, 10, 13	65-75 Gy in 6-7 w.	77	33	Sign.
Hishikawa <sup>47</sup> 1991	B	PCC	24	25	Futrafur	50-70 Gy in 33-35 fr ± brachy			n.s.
Hartevoll <sup>44</sup> 1992	B		46	51	CP + bleomycine d1-5	18,5 Gy/5 fr d4-8 + d18-22	18	29	n.s.
Lu <sup>49</sup> 1995	B		30	30	Adria + CP + 5FU intra-art	RT 60-70 Gy CTR 50 Gy/25fr	63	37	Sign.
<i>Gelijktijdig chemotherapie en radiotherapie</i>									
Earle <sup>43</sup> 1980	B	PCC prim + recurr.	47	44	Bleomycine wekelijks	50-60 Gy / 5-6 weken	22	32	n.s.
Zhang <sup>53</sup> 1984	B	PCC + adeno	48	51	Bleomycine x 2-3 wk.	39-73 Gy / 4-7,5 wk (gem 63,5Gy)	Not rep.	Not rep.	n.s.
Andersen <sup>40</sup> 1984	B	T1-2 No	40	42	Bleomycine tijdens RT, daar-na 2-wekelijks	55-60 Gy / 10 wk (3 wk gap)	Not rep.	Not rep.	
Araujo <sup>41</sup> 1991	B	PCC st II	28	31	5FU d1-3, mitomycine d1, bleomycine d1,7,14,21,28	50 Gy / 25 fr	64	55	n.s.
Roussel <sup>10</sup> 1994	A2	PCC	110	111	CP d1, 23	40 Gy / 10 fr (15 d gap)	47	31	Sign.
Kaneta <sup>46</sup> 1997	B	PCC	12	12	CP 5 mg/m2 dagelijks	70-72 Gy / 32-36 fr	40	24	n.s.
Slabber <sup>45</sup> 1998	B	PCC T3Nx	34	36	CP 15 mg/m <sup>2</sup> , 5FU 600 mg/m <sup>2</sup>	40 Gy / 10 fr, 3 wk gap	28	20	n.s.
Cooper <sup>42</sup> 1999	A2	PCC + adeno	61	62	CP + 5FU week 1,5,8 en 11	50-64 Gy / 25-32 fr	52	34	Sign.

CT = chemotherapie; RT = radiotherapie; CTRT = chemotherapie in combinatie met radiotherapie; d = dag; 5FU = 5-fluorouracil; CP = cisplatinum.

Bijlage 8

# Evidence-tabellen hoofdstuk 7

Evidence-tabel 14: Antibiotic prophylactic decontamination in oesophageal surgery

Author, year	Country, n centers	n (arms)	Design	Outcomes	Treatment	Result	Observations
<i>Oesophageal surgery for cancer</i>							
Tetteroo 2000	Netherlands, one center	114 (2)	RCT	Infections. Colonisation G- Postoperative RTI Postoperative use of AB	Selective decontamination (A) from admission to 10 <sup>th</sup> postop day versus conventional perioperative AB prophylaxis 24 h perioperatively (P)	<i>Infections</i> *: A: 18/56 (32%) P: 51/58 (88%) Colonisation G-, <i>postoperative RTI + use of AB lower in A*</i>	181 randomised, 114 included (selection bias). SD: ointment oral mucose & oral [polymyxin, tobramycin, amphotericinB]; cefotaxime + metronidazole EV Conventional: cefamandole + metronidazole EV
Riedl 2001	Germany, one center	28 (2)	RCT	Infection rate Colonisation Spectrum of microorganisms in R&GI tracts	SD of the bowel: Tobramycin, polymyxin B & amphotericin B, perioperatively PO + EV	SD: Lower infection rate, < colonisation, < artificial respiration period, < ICU stay, < death	70 patients included, only 28 randomised (12 SD, 16 noSD) Overall, 25 with SD
<i>Oesophageal surgery in general</i>							
Giercksky 1990	Norway	NA	Review	Infections AB resistance	Doxycycline 400 mg, Tinidazol 1600 mg, EV, immediately prior to surgery	Reduction of postoperative infections No > AB resistance	Title suggestive of oesophageal surgery, but poorly detailed in text Flora: transient swallowed mo (general); aerobes+anaerobes (cancer)
Sharpe 1992	UK	226 (5)	RCT	Infections	TGI Opened (n = 129): one of 3 schemes of cefuroxime & metronidazole TGI Closed (n=97): one of 2 schemes of cefuroxime	More infections in shorter AB schemes	Non-available in full text Stratified randomisation (TGI opened vs. not opened)
Bricard 1994	France	NA	Review	Local & general postoperative infection	Ceftriaxone 2 g + ornidazole 1 g EV, single dose, prior to anaesthesia induction	Better SD	Non-available in full text Aim SD: oesophageal+gastric flora (cancer); + fecal type (stenosis)



Evidence-tabel 15: Perioperatieve analgesie

Auteur, Mate van bewijs jaar	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Ballentine 1998	Meta-analyse	3724 patiënten, 48 artikelen	Abdominale thoracale chirurgie	RCT, effecten van pijntherapie op pulmonale complicaties	1-Epiduraal opiaat 2-Epiduraal lokaal anaest., 3-epiduraal lokaal anaest en opiaat, 4-Thoracaal vs. lumbaal epiduraal opiaat, 5-intercostaal block, 6-Wondinfiltratie vs. geen wondinfiltratie 7-interpleuraal lokaal anaesth.	Parenterale analgesie	Mate van analgesie Longfunctie Atelectase PaO2	1- minder atelectase (p = 0,0086), 2-Pulmonale infectie minder (p = 0,0026) en pulmonale complicaties minder (p = 0,00087, 3-betere analgesie, 4-geen verschil, 5-niet als 1e keus gebruiken wel als alternatief, 6-geen sign. verschillen, 7-evt. alternatief voor epidurale analgesie	<i>Office of the Forum for Quality and Effectiveness in Health Care, Agency for Health Care Policy and Research, Dep. of Health and Human Services</i>	Tussen 1966 en 1995	
Beatti 2001	Meta-analyse	1.173 patiënten, 11 artikelen	Vaatchirurgie (perifeer en centraal) en abdominale chirurgie	RCT en epidurale analgesie minstens 24 uur postoperatief en 'outcome' postoperatief myocardinfaarct of dood	Postoperatieve epidurale analgesie (lumbaal en thoracaal)	Parenterale analgesie	PMI, overlijden	Epidurale groep minder PMI (p = 0,049), Subgroep van thoracale epiduraal minder PMI (p = 0,04), geen verschil in overlijden tussen groepen	Controlegroep en epidurale groep gebruikten beide $\beta$ -blokkers, niet significant verschillend		

Vervolg tabel 15

Auteur, Mate van jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomsten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Kahn 1999	B	RCT	22		Electieve thoracoabdominale oesofagectomie	Thoracale epiduraal, PCEA, bupivacaine 0,125% + 5 mcg/ml fentanyl	Lumbale epiduraal, PCEA, 0,2 mcg/ml morfine	Tijd van extubatie en 1,6, 12,18, 24 uur post-extubatie de SVAPS en DVAPS	Static visual analoge pain score en 1,6, dynamic VAPS (DVAPS)			
Park 2001	A2	RCT	1021	Colort-, galweg-, maag-, aorta-chirurgie		Epiduraal met post-operatief morfine epiduraal	Parenterale analgesie	30 dagen	Overlijden en grote complicaties, post-op. pijn, tijdstip van ambulantie, lengte van ziekenhuisverblijf	Geen verschil in % overlijden of grote complicaties, subgroep abd. epiduraal 22% grote complicaties / overlijden, zonder epiduraal 37%		Epiduraal geeft betere analgesie, eerdere extubatie in subgroep aortachirurgie met epiduraal
Peyton 2003	A2	RCT	888	'Major abdominal surgery' bij hoog-risico patiënten		Perioperatieve epiduraal, 72 uur	Intraveneuze opiaten	30 dagen mortaliteit en morbiditeit	VAS-score, mortaliteit, morbiditeit	VAS in epidurale groep 30% minder in eerste 24 uur en 20% minder in eerste 48 uur dan controlegroep. Geen verschil in morbiditeit of mortaliteit, behalve respiratoire insufficiëntie (p = 0,02) ten gunste van de epidurale groep	National Health and Research Council, Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Health Dept. of Western Australia	Subgroep-analyses van onderzoek van Rigg et al.

Vervolg tabel 15

Auteur, Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Rigg 2002	A2 RCT	915		'Major abdominal surgery' en hoog-risico-patiënten	Epidural perioperatief ged. 72 uur	Opiaten intraveneus postoperatief	30 dagen, mortaliteit binnen 30 dagen, en morbiditeit	VAS-score, mortaliteit	Zie boven bij Peyton		
Rodgers 2000	A1 Meta-analyse	9.559, 141 trials		RCT's, randomisatie t.a.v. neuraxiaal block	Neuraxiaal block, gecombineerd evt. met algehele narcose	Geen neuraxiaal block	Maximaal 365 dagen	Mortaliteit, veneuze trombose, cardiale 'events', CVA, bloedingen, postop. infectie, respiratoire insuff.	Mortaliteit 'overall' verminderd (p = 0,006), 44% minder veneuze trombose, 55% minder pulm. trombose, 39% minder pneumonieën, 59% minder resp. insuff., 50% minder transfusies, 33% minder myocardinfarcten		1966-1996, alle soorten operaties, met of zonder algehele narcose gecombineerd
Terai 1997	C RCT	20		Thoraco-abdominale oesofagusresectie	2 epidurale katheters (1 x lumbaal L3-4, 1 x thoracaal T6-7), 2 mg morfine per katheter bij einde procedure, onderzoeksgroep postoperatief 3 ml/ uur 0,25% bupivacaine over thoracale epiduraal gedurende 16 uur	2 x epidurale katheter, 2 mg morfine per katheter aan einde procedure, postoperatief NaCl 3 ml/ uur thoracale epiduraal	24 uur?	Tijd tot extubatie (einde OK- extubatie), VAS-score, bloeddruk, hartfrequentie, ademfrequentie	Bupivacainegroep extubatie 4,4 +/- 6,7 uur, NaCl-groep 13,7 +/- 7,1 uur (p < 0,05). Geen verschil in VAS, bloeddruk, adem- en hartfrequentie		Dubbelkathertechniek, weinig gebruikte techniek

Vervolg tabel 15

Auteur, Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomsten	Effectmaat	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Block 2003	Meta-analyse	100 artikelen, RCT's	Volwassen patiënten (> 18 jaar)	Postoperatieve epidurale pijnbestrijding vs parenterale pijnbestrijding Exclusie: indien multipele chirurgische incisies, multipale epiduralen	Epidurale pijnbestrijding perioperatief + opiaat, 53% alleen opiaat; waarvan 40% morfine, 21% fentanyl, 11% sufentanil	Parenterale opiaten postoperatief, 41% morfine, 31% fentanyl, 7,5% sufentanil; 48% via PCA-pomp	90 dagen	VAS-score of numerieke pijn-score, complicaties	Epiduraal gaf betere pijnbestrijding dan parenterale opiaten (p < 0,001) op welke postoperatieve dag dan ook, alleen voor thoracale chirurgie met epiduraal waarin alleen opiaten gaf dit geen betere pijnbestrijding dan parenterale opiaten	1966-2002	
Chandrahekar, 2003	Retroprospectief, thornietgerandomiseerd	76 patiënten, thoracale abdominale oesofagectomie	Man : vrouw = 2 : 1	ASA III of minder, resectabiliteit van de tumor, goede inspanningsterantie, 96% had epidurale katheter	Epidurale katheter gedurende 6 dagen	9 patiënten PCA-pomp met morfine (mislukken epiduraal of weigeren ervan), allen geen reïntubatie nodig	90 dagen	Extubatietijdstip, evt. reïntubatie, complicaties	73 patiënten (96%) extubatie op de OK, 7 van deze (10%) hadden reïntubatie nodig postop. gedurende 6-30 dagen. Redenen voor reventilatie; lange one-lung-ventilatie, FEV1 en FEV1/FVC-ratio lager dan in de niet gereïntubeerde groep. 7 (9%) patiënten hadden een reoperatie waarvan 6 patiënten op OK geëxubeerd. 90-dagen mortaliteit was 5,2% (n = 4), resp. insufficiëntie 6,5%, pulmonale complicaties 25%	1993-1999 retrospectief, 1999-2001 prospectief	

# Evidence-tabel

## hoofdstuk 8

**Evidence-tabel 16: Overzicht van recente onderzoeken naar de relatie tussen ziekenhuisvolume en operatiemortaliteit van esofagusresectie; alleen onderzoeken met meer dan 500 patiënten werden geselecteerd**

Auteur	Patiënten	N	Bevindingen
<i>US</i>			
Birkmeyer, NEJM 2002	Medicare 65+, 1994-99	n = 6337	Ziekenhuis < 2/jr: 23% 2-4/jr: 19% 5-7/jr: 17% 8-19/jr: 12% > 19/jr: 8%
Birkmeyer, NEJM 2003	Medicare 65+, 1998-99	n = ?	Ziekenhuis < 5, chirurg 5-13, > 13,  < 2 : 22% 2-6 : 15% < 2 : 15% 2-6 : 13% > 6 : 10% < 2 : 17% 2-6 : 10% > 6 : 8%
Kuo, Ann Thor Surg 2001	Massachusetts, 1992-2000	n = 1193	Ziekenhuis < 6/jr : 9% ≥ 6/jr : 3%
Finlayson, Arch Surg 2003	National Inpatient Sample 1995-97	n = 5282	Ziekenhuis < 4/jr: 15% 4-9/jr: 14% > 9/jr: 7%
<i>UK</i>			
McCulloch, BMJ 2003	ASOT 1998-2002 (inclusief maagca.)	n = 955	Ziekenhuis 0-10/jr : 12% 11-20/jr : 13% > 20/jr : 10%
<i>NL</i>			
Van Lanschot, Cancer 2001	Nederlandse ziekenhuizen 1997-98	n = 1900	Ziekenhuis 0-10/jr : 12% 11-20/jr : 8% > 20/jr : 5%

## Bijlage 10

Evidence-tabel  
hoofdstuk 9

Evidence-tabel 17: Follow-up bij het oesofaguscarcinoom

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Instituut/ Organisatie	Interval van polikliniek-bezoek	Type onderzoek
Goodnight et al. <sup>2</sup> , 1996	D	UC Cancer Care Consortium, USA	Elke 3 maanden	Elk bezoek (asymptotisch): X-thorax Indien symptomatisch: X-oesofagus of endoscopie
Marsh <sup>3</sup> , 1996	D	Connecticut State Medical Society USA	Jaar 1: elke 10 weken Jaar 2-5: elke 4 maanden	Elk bezoek: hemogram, leverenzymen, feces occult bloed Jaar 1 (elke 3 maanden), daarna elke 4 maanden: X-thorax Jaar 1 (maand 3, 6 en 12), daarna jaarlijks: X-oesofagus
Nava <sup>4</sup> , 1997	D	Roswell Park Cancer Institute Buffalo, USA	Jaar 1: elke maand Jaar 2: elke 2-3 maanden Jaar 3-5: elke 3-6 maanden	Elk bezoek: hemogram, leverenzymen Jaar 1 (elke 2 maanden), jaar 2 (elke 2-3 maanden), jaar 3-5 (elke 3-6 maanden): X-thorax Jaar 1 (elke 3 maanden), jaar 2 (elke 6 maanden), daarna jaarlijks: CT-thorax/abdomen
Page <sup>5</sup> , 1997	D	Cardiothoracic Centre, NHS Trust UK	Jaar 1+2: elke 3 maanden daarna jaarlijks	Indien symptomatisch: CT-thorax/abdomen, endoscopie
Rusch <sup>6</sup> , 1997	D	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA	Jaar 1+2: elke 3 maanden Jaar 3+4: elke 6 maanden daarna jaarlijks	Elk bezoek: X-thorax Indien hoog risico voor lokaal recidief: tijdens elk bezoek endoscopie, CT-thorax/abdomen
Saito <sup>7</sup> , 1997	D	National Kyushu Cancer Center Japan	Jaar 1+2: elke maand daarna 3 maanden	Elk bezoek: 'squamous cell cancer antigen' (bloed-onderzoek) Jaar 1+ 2 (elke 6 mnd.), daarna elk jaar: CT thorax/abdomen Jaar 1- 5 (jaarlijks): X-thorax, bot scan, endoscopie
Wood et al. <sup>8</sup> , 1997	D	Univ. Of Washington, Seattle, USA	Jaar 1+2: elke 3 maanden Jaar 3+4: elke 6 maanden daarna jaarlijks	Op indicatie: endoscopie, CT-thorax/abdomen

Bijlage II

# Evidence-tabel hoofdstuk 10

Evidence-tabel 18: Palliatie

Auteur, jaar	Mate van onderbewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering (incl. dosering) dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passageklachten	Overleving	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Knyrim et al. (1993)	A2	Rand.	42	Inoperable oes. ca. (n = 39) Malign. extrinsic compression (n = 3)	Uncov. Wall-stent (n = 21) vs. Plastic endoprosthesis (n = 21)	Uncov. Wallstent: 3 → 1 vs. Plastic endoprosthesis 3 → 1	Uncov. Wall-stent: 0 (0%) vs. Plastic endoprosthesis: 9 (43%) (p < 0.001)	Uncov. Wall-stent: 7 (33%) vs. Plastic endoprosthesis: 7 (33%)	Uncov. Wallstent: 167 days vs. Plastic endoprosthesis: 146 days	Invest-initiated	
De Palma et al. (1996)	A2	Rand.	39	Inoperable oes. ca. (n = 32); Other (n = 7)	Uncov. Ultraflex (n = 19) vs. Plastic endoprosthesis (n = 20)	Uncov. Ultraflex: 2.9 → 0.5 vs. Plastic endoprosthesis: 3.0 → 1.0	Uncov. Ultraflex: 0 (0%) vs. Plastic endoprosthesis: 4 (22%) (p = 0.001)	Uncov. Ultraflex: 6/16 (37%) vs. Plastic endoprosthesis: 7/13 (54%)	Uncov. Ultraflex: 6.6 months vs. Plastic endoprosthesis: 6.2 months	Invest-initiated	
Siersema et al. (1998)	A2	Rand.	75	Inoperable oes. ca.	Cov. Z-stent (n = 37) vs. Latex endoprosthesis (n = 38)	Cov. Z-stent: 3.2 → 0.7 vs. Latex endoprosthesis: 3.0 → 0.8	Cov. Z-stent: 6 (16%) vs. Latex endoprosthesis: 18 (47%) (p = 0.014)	Cov. Z-stent: 9 (24%) vs. Latex endoprosthesis: 10 (26%)	Cov. Z-stent: 81 days (med.) vs. Latex endoprosthesis: 69 days (med.)	Invest-initiated	
Vakil et al. (2001)	A2	Rand.	62	Inoperable oes. ca. at the gastro-esophageal junction	Cov. Ultraflex: (n = 32) vs. Uncov. Ultraflex (n = 30)	Cov. Ultraflex vs. Uncov. Ultraflex: In both groups signif. improvement	Cov. Ultraflex: 22 (69%) vs. Uncov. Ultraflex: 18 (83%)	Cov. Ultraflex: 10 (33%) vs. Uncov. Ultraflex: 18 (60%) p < 0.01	Cov. Ultraflex vs. Uncov. Ultraflex: not different	Invest-initiated	



Vervolg tabel 18

Auteur, jaar	Mate van onder- bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt- kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passage- klachten	Overleving	Bronnen Finan- ciering	Ove- rige opmer- kingen
Siersema et al. (2001)	A2	Rand.	100	Inoperable oes. ca.	Cov. Ultraflex (n = 34) vs. Cov. Flamingo Wallstent (n = 33) vs. Cov. Z-stent (n = 33)	Cov. Ultraflex: 3.3 → 0.7 vs. Cov. Flamingo Wallstent: 3.2 → 0.5 vs. Cov. Z-stent: 3.2 → 0.7	Cov. Ultraflex: 8 (24%) vs. Cov. Flamingo Wallstent: 6 (18%) vs. Cov. Z-stent: 11 (33%)	Cov. Ultraflex: 9 (26%) vs. Cov. Flamingo Wallstent: 11 (33%); vs. Cov. Z-stent: (24%)	Cov. Ultraflex: 10.4 days (med.) vs. Cov. Flamingo Wallstent: 11.3 days (med.) vs. Cov. Z-stent: 11.0 days (med.)	Invest- initiated	
Sabharwal et al. (2003)	A2	Rand.	53	Inoperable dis- tal oes. ca.	Cov. Ultraflex (n = 31) vs. Cov. Flamingo Wallstent (n = 22)	Cov. Ultraflex: 2.7 → 1.0 vs. Cov. Flamingo Wallstent: 2.9 → 0.9	Cov. Ultraflex: 7 (23%) vs. Cov. Flamingo Wallstent: 5 (23%)	Cov. Ultraflex: 3 (10%) vs. Cov. Flamingo Wall- stent: 2 (9%)	30-days mor- tality: Cov. Ultraflex: 5 (16%) vs. Cov. Flamingo Wallstent: 4 (18%)	Invest- initiated	
Horns et al. (2004)	C	Prosp.	200	Inoperable oes. + cardia ca.	Prior chemo- /radiotherapy (CRT) (n = 49) vs Prior CRT	Prior CRT: 3 → 0 (med.) vs. No prior CRT: 3 → 0 (med.)	Major complica- tions: Prior CRT: 15 (29%) vs. No prior CRT: 33 (21%) Pain: Prior CRT: 24 (41%) vs. No prior CRT: 24 (15%)	Prior CRT: 21 (35%) vs. No prior CRT: 46 (27%)	Prior CRT vs. No prior CRT: no difference	Invest. Initiated	
Reed et al. (1991)	B	Rand.	27	Inoperabe oes. Squamous cell ca.	Plastic endoprosthesis (n = 10) vs. Plastic endoprost. + Radiotherapy (RT) (n = 8) vs. Laser + RT (n = 9)	Improve- ment: Plastic endoprosthesis: 2.3 units vs. Plastic endoprost. + Radiotherapy RT: 1.8 units vs. Laser + RT: 1.4 units	Plastic endoprosthesis: 5 (50%) vs. Plastic endoprost. + RT: 8 (100%) vs. Laser + RT: 0 (0%) (p = 0.02)	Further the- rapy: Plastic endoprosthesis: 3 (30%) vs. Plastic endoprost. + RT: 1 (12%) vs. Laser + RT: 1 (11%)	Plastic endoprosthesis: 119 days (mean) vs. Plas- tic endoprost. + RT: 72 days (mean) vs. Laser + RT: 169 days (mean)	Invest- initiated	

Vervolg tabel 18

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passageklachten	Overleving	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Schmid et al. (1993)	A2	Rand.	127	Inoperabe oes. Squamous cell ca.	Intubation followed by: radiotherapy (n = 41) vs. chemotherapy (5-FU/ leucovorin + methotrexate + ifosfamide) (n = 40) vs. no further treatment (n = 46)	No differences	No differences	Not recorded	Intubation followed by Radiotherapy: 9 weeks vs. Chemotherapy: 11 weeks vs. no further treatment: 15 weeks		
Sargeant et al. (1997)	A2	Rand.	67	Inoperable oes. and gastric carcinoma.	Laser (n = 30) vs. Laser + External Beam Radiotherapy (EBRT) (n = 37)	Laser: 3 → 1 vs. Laser + EBRT: 3 → 1	Squam. cell ca. only, stricture formation (+ fistula) Laser: 3/11 (27%) vs. Laser + EBRT: 10/14 (71%)	Requiring endoprotheses: Laser: 14 (38%) vs. Laser + EBRT: 11 (37%) Period with no dysphagia: Laser: 5 weeks vs. Laser + EBRT: 9 weeks (p < 0.01)	Survival: not different between Laser vs. Laser + EBRT	Invest. Initiated.	

Vervolg tabel 18

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passageklachten	Overleving	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Kharadi et al. (1998)	C	Obser.	104	Inoperable oes. Squamous cell ca. (n = 90); Idem + fistula (n = 14)	Radiotherapy (n = 51) vs. Dilation/Intubation (n = 53)	Improvement in all groups, with p < 0.01 for cancer group in favor of radiotherapy	Radiotherapy: 19 (37%) vs. Dil./Intubation: 11/32 (34%)	Not recorded	Radiotherapy: 7 mon. (cancer group) and 4-2 months (ca. + fistula group) vs. Dil./Intubation: 3 mon. (cancer group) + 3-6 mon. (ca. + fistula group) (p < 0.01 for cancer group in favor of radiotherapy)	Invest-initiated	
Flores et al. (1989)	C	Obser.	171	Inoperable cancer of esophagus and cardia	40 Gy EBRT followed by 15 Gy MDR	Subj. improvement: 90%	52 (30%)	Not recorded	Med.: 11 m	Invest-initiated	
Hishikawa et al. (1991)	C	Obser.	148	Inoperable esoph. ca.	60 Gy EBRT followed by 12 Gy HDR	Local control: 64%	63 (43%)	Not recorded	5 yr.: 0-18%	Invest-initiated	
Taal et al. (1996)	C	Obser.	74	Inoperable T4-squam. cell ca. (n = 36) and adnoca. (n = 38)	10 Gy HDR Brachy followed by 40 Gy EBRT	Improvement: 70%	Acute: 32 (42%) and Late: 13 (18%)	Recurrence: 40 (54%)	Med.: 9 m	Invest-initiated	
Jäger et al. 1995	C	Obser.	88	Inoperable esoph. ca.	15 Gy/1x	67%	Retrosternale pijn: 34%; Haematemesis: 1%; Fistulae: 6%	37%	Med.: 5,5 m	Invest-initiated	

Vervolg tabel 18

Auteur, jaar	Mate van van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt-kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passage-klachten	Overleving	Bronnen Financiering	Overschrijdingen
Sur et al. (1998)	C	Obser.	172	Inoperable esoph. ca.	A: 12 Gy/2x B: 16 Gy/2x C: 18 Gy/3x	Not recorded	A: 34% B: 28% C: 53%	A: strictures: 14% B: strictures: 25% C: strictures: 42%	A: 1 year: 10% B: 1 year: 22% C: 1 year: 35%	Invest.-Initiated	
Homs et al. (2003)	C	Obser.	149	Inoperable oes. ca.	6-20 Gy/1-2x	Improvement: 51%	20%	37%	Med.: 160 days	Invest.-Initiated	
Homs et al. (2004)	A2	Rand.	209	Inoper. oes. ca.	Brachytherapy (12 Gy) (n = 101) vs. Ultraflex stent (n = 108)	Period with no dysphagia: Brachytherapy: 115 days vs. Stent: 82 days p = 0.015	Brachytherapy: 21% vs. Ultraflex stent: 33% p = 0.02	Brachytherapy: 43% vs. Ultraflex stent: 40%	Brachytherapy: Med: 155 days Ultraflex stent: Med: 145 days	Invest.-Initiated	
Sandler et al. (1991)	A2	Rand.	39	Inoper. oes. ca.	Laser (n = 20) vs. Laser + Brachytherapy (n = 19)	Period with no dysphagia (squam. cell ca. only): Laser: 30 days vs. Laser + Brachytherapy: 65 days (p = 0.001)	Laser: 4 (20%) vs. Laser + Brachytherapy: 7 (37%)	Endosc. interventions: Laser: mean: 1.8/month vs. Laser + Brachytherapy: mean: 3.0/month	Laser: Mean: 165 days vs. Laser + Brachytherapy: Mean: 112 days	Invest.-initiated	

Vervolg tabel 18

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt-kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passage-klachten	Overleving	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Spencer et al. (2002)	B	Rand.	22	Inoperable adenoca. distal esophagus/cardia	Laser (n = 11) vs. Laser + Brachytherapy (n = 11)	Laser: 3 → 1 vs. Laser + Brachytherapy: 3 → 1	Laser: 0 (0%) vs. Laser + Brachytherapy: 3 (27%)	Period with no dysphagia: Laser: 5 weeks vs. Laser + Brachytherapy: 19 weeks (p < 0.001) Further intervention: Laser: 10/11 (91%) vs. Laser + Brachytherapy: 7 (63%)	Laser: Med.: 20 weeks vs. Laser + Brachytherapy: Med.: 26 weeks	Invest.-initiated	
Adam et al. (1997)	A2	Rand.	60	Inoperable esoph. ca.	Laser (n = 18) vs. Uncov. stent (n = 19) vs. Cov. stent (n = 23)	Median improvement in dysphagia score: Laser: 2 vs. Uncov. stent: 2 vs. Cov. stent: 2	Laser: 2 (11%) vs. Uncov. stent: 1 (5%) vs. Cov. stent: 2 (9%)	Laser: 2 (12%) vs. Uncov. stent: 5 (24%) vs. Cov. stent: 9 (39%) p < 0.02	Median survival: Laser: 56 days vs. Uncov. stent: 60 days vs. Cov. stent: 48 days	Invest.-initiated	
Dallal et al. (2001)	A2	Rand.	65	Inoperable esoph. and cardia ca.	Laser (n = 34) vs. Stent (n = 31)	Median improvement in dysphagia score: 0 in both groups	Laser: 13 (38%) vs. Stent: 12 (39%)	Laser: 7 (21%) vs. Stent: 4 (13%)	Median survival: Laser: 125 days vs. Stent: 68 days p < 0.05	Invest.-initiated	
Heier et al. (1995)	B	Rand.	42	Inoperable esoph. ca.	PDT (n = 22) vs. Laser (n = 20)	Both PDT and Laser improved dysphagia. Karnofsky: PDT: +7.2 vs. Laser: -7.2 (p < 0.001)	PDT: 15 (68%) vs. Laser: 10 (50%)	Mean response duration: PDT: 8.4 days vs. Laser: 5.2 days (p = 0.008)	Median survival: PDT: 145 days vs. Laser: 128 days	Invest.-initiated	

Vervolg tabel 18

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passageklachten	Overleving	Bronnen Financiering	Overschrijdingen
Lightdale et al. (1995)	A2	Rand.	218	Advanced esoph. ca.	PDT (n = 110) vs. Laser (n = 108)	Mean improvement in dysphagia score: PDT: -0.75 vs. Laser: -0.68 Objective tumor response (1 month) PDT: 32% vs. Laser: 20% p < 0.05	PDT: 54 (49%) vs. Laser: 16 (15%) p < 0.05	Not recorded	Not recorded	Invest.-initiated	
Levard et al. (1998)	B	Rand.	161	Advanced esoph. Squamous cell ca.	5-FU + CDDP (max. 8 cycles) (Chemo) (n = 84) vs. controls (n = 72)	Chemo vs. controls: no difference	Chemo vs. controls: more neurological, hematological and renal (p < 0.0001) (p = 0.002) complications in chemo-group	Not recorded	Chemo vs. controls: no difference	Invest.-initiated	
Mannell et al. (1986)	B	Rand.	170	Advanced adenoca. or undiff. ca. oesofagus	Prosthetic tube (n = 71) vs. Dilatation + Bleomycin (n = 79)	Better initial response for Dilatation + Bleomycin compared to Tube placement (p < 0.001)	Prosthetic tube: 28 (40%) vs. Dilatation + Bleomycin: 7 (9%)	Prosthetic tube vs. Dilatation + Bleomycin: no difference	Mean survival Prosthetic tube: 92 days vs. Dilatation + Bleomycin: 103 days	Invest.-initiated	
Webb et al. (1997)	A2	Rand.	274	Advanced esoph (n = 51), esophago-gastric (n = 60) and gastric (n = 145) ca.	Epirubicin + Cisplatin + 5-FU (ECF) (n = 126) vs. 5-FU + doxorubicin + methotrexate (FAMTX) (n = 130)	Overall response: ECF: 45% vs. FAMTX: 21% (p = 0.0002)	FAMTX: more hematologic toxicity and infections ECF: more emesis and alopecia	Not recorded	Median survival: FAMTX: 5.7 mon. vs. ECF: 8.9 mon. (p = 0.0009)	Invest.-initiated	

Vervolg tabel 18

Auteur, jaar	Mate van bewijs	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Verbetering dysfagie	Complicaties	Hernieuwde passageklachten	Overleving	Bronnen Financiering	Overige opmerkingen
Ross et al. (2002)	A2	Rand.	580	Advanced esoph. (n = 188), esophago-gastric (n = 125) and gastric (n = 261) ca.	Epirubicin + Cisplatin + 5-FU (ECF) (n = 289) vs. Mitomycin + Cisplatin + 5-FU (MCF) (n = 285)	Overall response: ECF: 42% vs. MCF: 44%	ECF: more neutropenia and alopecia MCF: thrombocytopenia and eythema	Not recorded	Median survival: ECF: 9.4 mon. vs. MCF: 8.7 mon.	Invest. initiated	
Bleiberg et al. (1997)	B	Rand.	92	Advanced esoph. Squam. cell ca.	CDDP + 5-FU (n = 44) vs. CDDP (n = 44)	Overall response: CDDP + 5-FU: 35% vs. CDDP: 19%	Side effects more severe with CDDP + 5-FU	Not recorded	Median survival: CDDP + 5-FU: 33 weeks vs. CDDP: 28 weeks	Invest. initiated	





## Verklarende woordenlijst

### **achalasia**

het ontbreken van volledige relaxatie van het gladde spierweefsel van de onderste slokdarmsfincter, resulterend in een vernauwing  
zie ook cardiospasme

### **adenocarcinoom**

carcinoom, waarbij ten minste (een aanduiding van) groei in klierkwabjes behouden is gebleven

### **adjuvante (systemische) therapie**

therapie die wordt gegeven als aanvulling op de primaire locoregionale behandeling om eventueel aanwezige, klinisch niet-aantoonbare metastasen op afstand (occulte metastasen) te vernietigen en zo de prognose voor de patiënt te verbeteren; bestaat doorgaans uit radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie en/of hormonale therapie in aansluiting op chirurgische verwijdering; vermindert kans op metastasen op afstand met 10-50%, afhankelijk van de tumoreigenschappen

### **adjuvante chemotherapie**

chemotherapie als aanvulling op een andere therapievorm, bijvoorbeeld chemotherapie na operatie

### **adjuvante radiotherapie**

radiotherapie als aanvulling op een andere therapievorm, bijvoorbeeld radiotherapie na een operatie

### **anastomose**

kunstmatige verbinding tussen bloedvaten of delen van het maag-darmkanaal; bij operatieve hersteltechniek: 'end-to-end' (eind tegen eind), 'end-to-side' (einde tegen zijkant) of 'side-to-side' (langs elkaar)

### **Barrett-oesofagus**

metaplasie van het distale gedeelte van de slokdarm, veroorzaakt door langdurige gastro-oesofageale reflux; de kans op een adenocarcinoom van de slokdarm is verhoogd

**biopsie**

het uitnemen van weefsel uit een levend organisme ten behoeve van pathologisch onderzoek; oorspronkelijk werd met de term het onderzoek zelf bedoeld; tegenwoordig doelt men met de term voornamelijk op de handeling ter verkrijging van het weefselbiopt: 'een biopt nemen, een biopsie doen/verrichten'

zie ook excisie

**brachytherapie, interstitiële**

radiotherapie waarbij het radiofarmacon met behulp van naalden in of nabij het tumorweefsel wordt ingebracht om een optimale dosis ter plaatse van de tumor en een minimale dosis in de omringende weefsels toe te dienen

**buismaag**

deel van de maag dat overblijft als reconstructie van een oesofagus-cardiaresectie, waarbij het resterende deel van de maag wordt verbonden aan de slokdarm

zie ook anastomose

**cardia**

pars cardiaca ventriculi, de 'maagmond' (ostium cardiacum), de plaats waar de slokdarm in de maag overgaat

**cardiacarcinoom**

carcinoom dat zich ontwikkelt op de plaats waar de slokdarm in de maag overgaat

**chemoradiotherapie, concomitante**

zie concomitante chemo(radio)therapie

**chemoradiotherapie, neoadjuvante**

zie neoadjuvante chemoradiotherapie

**chemotherapie**

de behandeling met (genees)middelen die tumorcellen in het lichaam doden of hun groei remmen

**chromoscopie**

vorm van diagnostiek via endoscopie waarbij een vroege detectie van dysplasie en een vroeg stadium van een plaveiselcarcinoom mogelijk is door kleuring met lugol (?)

**chylothorax**

aanwezigheid van chylus in de pleuraholte, veelal door een peroperatieve beschadiging van de ductus thoracicus

**chyluslekkage, postoperatieve**

lekkage van chylus na een oesofagusresectie, zich uitend als chylothorax; door verlies aan eiwitten, vetten, lymfocyten en vetoplosbare vitaminen kan de voedingstoestand verslechteren en kunnen immunologische deficiënties optreden

**coloninterpositie**

reconstructie na een oesofagusresectie waarbij het defect wordt overbrugd met een deel van de dikke darm; soms is dit het enige alternatief als een deel van de maag al eerder operatief is verwijderd

**concomitante chemoradiotherapie**

combinatie van radiotherapie en chemotherapie, waarbij beide behandelingen gelijktijdig worden gegeven, in tegenstelling tot sequentiële chemoradiotherapie waarbij radiotherapie na afloop van de chemotherapie wordt gegeven

**cytologisch onderzoek**

microscopisch onderzoek van geïsoleerde cellen, afgenomen of losgekomen uit al dan niet afwijkend weefsel; wordt voornamelijk gebruikt voor de diagnose van maligne aandoeningen, waarbij wordt nagegaan of er cytologische kenmerken van kwaadaardigheid zijn (bijvoorbeeld kernatypie, anisonucleose, aantal mitosen, hoge kern-cytoplasmaverhouding); cellen kunnen uit een verdacht gebied worden verkregen door exfoliatie, lavage of aspiratie  
syn. cytodiagnostiek  
zie ook dunne naaldbiopsie; cervixuitstrijkje

**cytostaticum**

geneesmiddel dat de groei van cellen remt

**differentiatiegraad**

gradering van verandering van kwaadaardige cellen ten opzichte van het oorspronkelijke weefsel; meestal onderverdeeld in vier graden, variërend van goed, matig en slecht gedifferentieerd tot ongedifferentieerd

**dikke naaldbiopsie**

biopsie waarbij met een dikke holle naald uit een orgaan of tumor een pijpje weefsel wordt genomen voor histologisch onderzoek; in tegenstelling tot dunne naaldbiopsie waarbij cellen worden verkregen voor cytologisch onderzoek

**dissectie**

syn. excisie

**disseminatieonderzoek**

onderzoek gericht op het opsporen van metastasen op afstand, onder andere door middel van beeldvormende technieken

**dunnenaaldbiopsie**

biopsie waarbij met een dunne holle naald cellen worden opgezogen uit een orgaan of tumor voor cytologisch onderzoek  
syn. cytologische naaldbiopsie

**dysfagie**

gestoorde voedselpassage, met name door de slokdarm  
zie ook passageklachten

**dyspepsie**

verteringsstoornis, meestal door veranderde zuurproductie; ook vaak als verzamelnaam gebruikt voor maagklachten waarvan de oorzaak nog niet is vastgesteld

**dysplasie**

beeld van cellen als deze kenmerken van een tumor gaan vertonen, zoals een verhoogde delingssnelheid in combinatie met onvolledige rijping; dysplastische cellen zijn te herkennen aan een toegenomen kern-cytoplasmaverhouding en een verhoogd aantal mitosen; in dysplastisch weefsel bestaat, wat de structuur betreft, vaak ook verlies van normale onderlinge relaties tussen de cellen

**dysplastisch**

met kenmerken van dysplasie

**echo-endoscopie**

combinatie van echografie en endoscopie, veelal gericht op detectie van regionale lymfklierenmetastasen en de mate van doorgroei van een tumor

**echografie**

diagnostische techniek die door middel van registratie van teruggekaatste geluidsgolven met zeer hoge frequentie (> 20.000 Hz) de structuur en functie van delen van het lichaam in beeld brengt; de terugkaatsing wordt beïnvloed door de dichtheid van de (tussenliggende) materie

syn. sonografie, echoscopie

zie ook Doppler-echografie, duplexscan

**endoscopie**

inwendige bezichtiging van een hol orgaan door middel van een starre of flexibele buis (endoscoop); in het laatste geval bestaat de binnenzijde uit glasvezels die het licht zodanig weerkaatsen dat er onder allerlei hoeken kan worden gekeken, zie ook gastroscopie

**endoscopische follow-up**

voortgezette observatie van de patiënt na beëindiging van een behandeling door middel van endoscopie

**endoscopische ultrasonografie (EUS)**

beoordeling van tumorkenmerken door middel van endoscopie en ultrasonografie om zodoende de tumoruitbreiding in de lymfklieren in kaart te brengen  
syn. echo-endoscopie

**enterale voeding**

toediening van voedsel direct in het maag-darmkanaal via een sonde ter onderscheiding van parenterale voeding dat via een infuus wordt toegediend

**EUS-stadiëring**

stadiëring met behulp van endoscopische ultrasonografie

**excisiebiopsie**

biopsie waarbij afwijkend weefsel op het oog krap wordt verwijderd om de aard ervan te bepalen

**excisiemarge**

marge van ogenschijnlijk normaal weefsel rondom een afwijking die bij excisie wordt aangehouden  
zie ook snijrand

**follow-up**

periodieke controle en observatie van patiënten na behandeling  
zie ook surveillance

**fotodynamische therapie**

behandeling waarbij het weefsel gevoelig wordt gemaakt voor licht door een fotosensitieve stof (bijvoorbeeld photofrin) aan te brengen dat zich na intraveneuze toediening in tumorcellen ophoopt, waarna het wordt belicht met een laser met een bepaalde golflengte; dit heeft tot gevolg dat de fotosensitieve stof met zuurstof reageert waarbij zuurstofradicalen worden gevormd, die vervolgens het tumorweefsel kunnen vernietigen

**gastro-oesofageale overgang**

de plaats waar de slokdarm in de maag overgaat, de cardia

**gastro-oesofageale reflux**

oesofagusklachten ten gevolge van terugstroom van maaginhoud en de hierdoor veroorzaakte beschadiging van het slokdarmslijmvlies; voornamelijk retrosternale pijn, vooral bij platliggen en vooroverbuigen

**gastroscoop**

endoscoop waarmee gastroscopie wordt verricht  
zie endoscopie

**gastroscopie**

het bekijken van de binnenzijde van de maag door middel van een gastroscop

**gradering, tumor**

schatting van de mate van agressiviteit van een tumor aan de hand van microscopische kenmerken als celvorm, weefselopbouw en mitotische activiteit; hierbij worden de volgende criteria gebruikt: 1. differentiatiegraad van tumorcellen in vergelijking tot het oorspronkelijke weefsel (goed gedifferentieerde tumoren vertonen meer overeenkomst met de structuur van het oorspronkelijke weefsel dan slecht gedifferentieerde); 2. variatiegraad (polymorfie) van tumorcellen in vorm en grootte; deze neemt toe naarmate de differentiatiegraad afneemt en is hoog bij kwaadaardige gezwellen; 3. mitotische index, te weten het percentage cellen met mitosefiguren, dient als maat voor de groeisnelheid van de cellen  
zie ook staging, stadiëring

**hematemesis**

bloedbraken

**handnaad**

met naald en draad handgelegde verbinding tussen twee delen van het maag-darmkanaal, bijvoorbeeld tussen oesophagus en buismaag, maar ook tussen dunne darm-dunne darm en bijvoorbeeld dunne darm-dikke darm

**hypothermie, peroperatieve**

daling van de lichaamstemperatuur gedurende de operatie als gevolg van expositie en verdamping

**incisiebiopsie**

biopsie waarbij (slechts) een gedeelte van afwijkend weefsel wordt verwijderd om de aard ervan te bepalen  
zie ook excisiebiopsie

**infiltratie**

zie tumorinfiltratie

**infiltrerende groei**

zie invasieve groei

**inoperabel**

1. niet operabel vanwege slechte lichamelijke toestand, bijvoorbeeld bij ernstig hartfalen, waarbij de kans op overlijden of complicaties bij een chirurgische ingreep onverantwoord groter is dan de kans op welslagen

2. niet meer in opzet curatief te opereren; heeft gewoonlijk betrekking op een patiënt met een kwaadaardig gezwel dat door uitbreiding of metastasering irresectabel is geworden, zodat een operatie met curatieve intentie niet zinvol wordt geacht; in dit geval kan een operatie met palliatieve intentie nog wel zinvol zijn

### **interponaat**

het maag- of darmdeel dat wordt gebruikt om een reconstructie te bewerkstelligen tussen het eerste deel van de slokdarm dat na resectie van een oesofaguscarcinoom nog is behouden en de rest van het maag-darmkanaal

### **invasie**

lokale verspreiding van kankercellen bij infiltratie van het aangrenzende weefsel; invasie betreft dan bijvoorbeeld de infiltratie door de basale membraan

### **invasie, lokale**

directe doorgroei van een tumor in aangrenzende weefsels en organen

### **invasiediepte**

de mate van doorgroei van een tumor in aangrenzende weefsels en organen

### **invasief carcinoom**

carcinoom met infiltratieve groei in het omgevende weefsel (stroma)

### **invasief vermogen**

vermogen van cellen om aangrenzende weefsels en organen binnen te dringen

### **invasief**

1. betrekking hebbend op invasie dan wel infiltratieve groei van een tumor
2. betrekking hebbend op een (veelal chirurgische) verrichting of ingreep waarbij een instrument of apparaat door de huid of een lichaamsopening het lichaam wordt ingebracht voor diagnostische of therapeutische doeleinden

### **invasieve groei**

groei door invasie, infiltratie, waarbij cellen tussen en in aangrenzende weefsels en organen dringen

zie ook expansieve groei

### **irradicaal**

met betrekking tot de onvolledige chirurgische verwijdering van een tumor  
zie ook irresectabel

**irradicaliteit**

aanduiding van de onvolledige aard van chirurgische verwijdering van een tumor  
zie ook irresectabiliteit

**irresectabel**

met betrekking tot de onmogelijkheid een tumor chirurgisch volledig te verwijderen  
zie ook irradicaal

**irresectabiliteit**

aanduiding van de onmogelijkheid een tumor chirurgisch volledig te verwijderen  
zie ook irradicaliteit

**klierdissectie**

chirurgische verwijdering van een groep lymfklieren, waarbij de anatomische grenzen van het lymfkliergebied wordt gevolgd

**klierdissectie, 'en bloc'**

operatieve (radicale) verwijdering van kwaadaardig gezwel met bijbehorende lymfklieren

**locoregionale behandeling**

behandelstrategie voor het carcinoom en omliggende lymfkliergebieden: omvat chirurgie, radiotherapie of een combinatie

**lokaal recidief**

hernieuwde groei van tumorweefsel op een tevoren behandelde plaats

**lymfklierdissectie**

het wegsnijden van de lymfklieren

**lymfklierdissectie, drievelds-**

idem als tweevelds-lymfklierdissectie, inclusief een halsklierdissectie

**lymfklierdissectie, enkelvelds-**

chirurgische verwijdering van peri-oesofageale lymfklieren en de lymfklieren van crurae, cardia, kleine curvatuur en de truncus coeliacus bij behandeling van oesofaguscarcinoom

**lymfklierdissectie, tweevelds-**

idem als enkelvelds-lymfklierdissectie, inclusief de klieren van het mediastinum, de tracheabifurcatie, de para-aortale klieren langs de ductus thoracicus, de peri-oesofageale klieren en de paratracheale en parabronchiale klieren

**lymfkliermetastase**

metastase in een lymfklier, ontstaan door proliferatie van tumorcellen die via de aanvoerende lymfbanen naar de lymfklieren zijn getransporteerd



**lymfklierstatus**

het totale aantal lymfklieren, het aantal positieve lymfklieren en de locatie hiervan, zoals vermeld in het pathologieverslag

**maagcarcinoom**

kwaadaardige tumor in de maag; veelal een adenocarcinoom

**maaginterponaat**

het maagdeel dat wordt gebruikt om een reconstructie te bewerkstelligen tussen het eerste deel van de slokdarm dat na resectie van een oesofaguscarcinoom nog is behouden en de rest van het maag-darmkanaal

**macrometastase**

klinisch, macroscopisch detecteerbare metastase, bevestigd door histologisch onderzoek

**mechanische naad**

met behulp van een circulair nietapparaat, een zogenaamde 'stapler'-gelegde verbinding tussen twee uiteinden van het maag-darmkanaal, bijvoorbeeld tussen oesofagus en buismaag, maar ook tussen dunne darm-dunne darm en bijvoorbeeld dunne darm-dikke darm

**melaena**

kenmerkende zwarte, dunne en plakkerige ontlasting met een weeïg zoete geur; ontstaat bij fors bloedverlies hoog in de tractus digestivus, waarbij het bloed gedurende de passage door het maag-darmkanaal wordt afgebroken

**metastase**

tumorcellen die op een andere plaats dan de primaire tumor hun groei voortzetten  
zaailing, tumorhaard, die door verplaatsing van elders is ontstaan  
syn. uitzaaiing, dochtergezwel  
zie ook metastasering

**metastase, micro-**

metastase, te klein om klinisch of met beeldvormend onderzoek te kunnen worden opgespoord; wordt microscopisch vastgesteld

**metastasectomie**

excisie van een metastase

**metastasering**

proces waarbij ziektekiemen of tumorcellen vanuit een primaire haard worden vervoerd naar een andere plaats (meestal via bloed of lymfe), waar ze hun groei voortzetten  
zie ook metastase

**metastasering, ent-**

verspreiding en achterlating van tumorcellen bij een invasieve kunstgreep in het gelaedeerde normale weefsel, bijvoorbeeld bij een naaldbiopsie of incomplete excisie van een carcinoom

**metastasering, hematogene**

metastasering via de bloedstroom die de primaire tumor draineert; gastro-intestinale tumoren zaaien vaak uit via de vena portae, waardoor in de lever metastasen ontstaan; tumorcellen die in de grote venen terechtkomen, leiden vaak tot metastasen in longen, beenmerg, hersenen en/of bijniere

**metastasering, iatrogene**

ontstaan van metastasen door verspreiding van maligne tumorcellen als gevolg van medisch handelen, zoals lokale anesthesie vlak bij of in de tumor of onvolledige verwijdering van de tumor

zie ook tumor spill

**metastasering, implantatie-**

metastase die niet via de lymfe- of bloedbaan tot stand is gekomen, bijvoorbeeld doordat tumorcellen in de operatiewond geraken of via het lumen van een hol orgaan uitzaaien, zoals in de buikholte

zie ook iatrogene metastasering; tumor spill

**metastasering, lymfogene ~**

metastasering via afvoerende lymfvaten naar lymfklieren

**micrometastase**

zie metastase, micro-

**naadlekkage**

lekkage van darminhoud vanuit het lumen in de directe omgeving door ineffektieve hechting van de verbinding die tijdens anastomosering van de darmdelen is gemaakt

**naadstenose, benigne**

een vernauwing van het lumen op de plaats van de anastomosering die niet het gevolg is van hernieuwde tumorgroei, maar van bijvoorbeeld ischemie

**naadstenose, maligne**

een vernauwing van het lumen op de plaats van de anastomosering door hernieuwde tumorgroei

**neo-adjuvante chemotherapie**

chemotherapie, voorafgaand aan operatie van een chirurgisch curabele maligniteit met als doel de langetermijnoverleving te verbeteren

syn. primaire chemotherapie, up-front-chemotherapie

**neo-adjuvante radiotherapie**

radiotherapie, voorafgaand aan operatie van een chirurgisch curabele maligniteit met als doel de langetermijnoverleving te verbeteren

**nervus recurrenslaesie, postoperatieve**

beschadiging van de nervus recurrens door de operatieve ingreep, met als gevolg dat de stembanden minder goed kunnen bewegen

**non-invasief**

betrekking hebbend op een verrichting of ingreep waarbij geen instrument of apparaat door de huid of een lichaamsopening het lichaam wordt ingebracht

**normothermie, peroperatieve**

het behoud van een normale lichaamstemperatuur gedurende operatie, te bewerkstelligen door speciale maatregelen zoals verwarming van infusievloeistoffen, een verwarmingsmatras en verwarming van de beademingslucht

**oesofago-gastro-duodenoscopie**

onderzoek van de slokdarm en de maag met behulp van een flexibele fibroscoop; heeft over het algemeen een grotere diagnostische waarde dan röntgenonderzoek en kan bovendien worden gecombineerd met het verrichten van kleine diagnostische en therapeutische handelingen

zie ook gastroscopie

**oesofagusresectie**

chirurgische verwijdering van de oesofagus

**oesofagusresectie, subtotale**

chirurgische verwijdering van de oesofagus waarbij een klein deel van de cervicale slokdarm overblijft

**palliatieve behandeling**

een behandeling die niet de ziekte-oorzaak wegneemt (in tegenstelling tot causale behandeling), maar wel de symptomen verlicht

**palliatieve operatie**

chirurgische ingreep die niet is gericht op curatie, maar die wel de symptomen verlicht of wegneemt

**parenterale voeding**

toedoeing van voeding buiten het spijsverteringskanaal om

**passageklachten**

het gevoel dat het voedsel niet wil zakken; meestal eerst bij vast voedsel, later ook bij vloeibaar voedsel

**perioperatieve analgesie**

pijnbestrijding tijdens en na de operatie

**perioperatieve glucoseregulatie in bloed**

regeling van de suikerspiegel in het bloed tijdens en na operatie

**perioperatieve voeding**

regeling van de voeding voor en na de operatie

**Plummer-Vinson-syndroom**

chronische hypochrome microcytaire anemie met dysfagie, glossitis en achylia gastrica, veroorzaakt door ijzertekort  
syn. Kelly-Paterson-syndroom

**postoperatieve zorg**

het gehele stelsel van intramurale medische, paramedische en verpleegkundige zorg na de operatie

**proefexcisie**

uitsnijding van afwijkend weefsel voor pathologisch onderzoek  
zie ook biopsie

**punctiecytologie**

onderzoek van losse cellen of celgroepjes, verkregen door een dunnaaldpunctie, waardoor vaak een excisie- of incisiebiopsie voor het verkrijgen van de diagnose kan worden vermeden; voornamelijk gebruikt om maligne tumoren aan te tonen of uit te sluiten; meestal wordt in een voor tumor verdachte afwijking een naald ingebracht waardoorheen de te onderzoeken cellen kunnen worden opgezogen, die vervolgens microscopisch worden onderzocht

**radicaal**

de volledige tumor omvattend met uitlopers of ingroei in de omgeving en eventueel de regionale lymfklieren omvattend  
zie ook radicaliteit

**radicale operatie**

operatie waarbij de tumor volledig wordt verwijderd

**radicaliteit**

aanduiding van de volledige chirurgische verwijdering van een tumor

**radiotherapie, adjuvante**

zie adjuvante radiotherapie

**radiotherapie, postoperatieve**

radiotherapie na een operatieve ingreep met als doel de kans op het krijgen van een lokaal recidief te verminderen, hetgeen mogelijk ook leidt tot een verbetering van de overleving

**recidief**

herhaald optreden van een reeds doorstane en (schijnbaar) genezen ziekte; gewoonlijk van een infectie of een kwaadaardige aandoening op dezelfde plaats waar tevoren een schijnbaar afdoende behandeling heeft plaatsgevonden

**refluxklachten**

klachten als gevolg van terugvloeiing van maagsap in het onderste slokdarmgedeelte

**refluxoesofagitis**

ontsteking van het (onderste gedeelte van het) oesofaguslijmvlies als gevolg van gastro-oesofageale reflux

zie ook Barrett-oesofagus

**remissie**

tijdelijke afnemings of tijdelijke verdwijning van ziekteverschijnselen, voornamelijk van tumoren

**remissie, complete**

situatie waarin na tumorthherapie de tumor of metastase is verdwenen, maar waarbij niet-waarneembare sporen van de tumor nog aanwezig kunnen zijn

**remissie, partiële**

situatie waarin na tumorthherapie een wezenlijke verbetering is bereikt, maar waarbij nog sporen van de tumor waarneembaar zijn; strikt genomen (WHO-criterium) is pas sprake van een partiële remissie als de aanwezige hoeveelheid tumor met minstens 50% is afgenomen

**remissie, spontane**

situatie waarin de tumor zonder aanwijsbare oorzaak is verdwenen

**reseceren**

uitsnijden van weefsel

zie ook resectie

**resectabel**

chirurgisch te verwijderen; gewoonlijk gezegd van een tumor waarbij chirurgische behandeling tot verbetering van de prognose leidt; behandeling van een resectabele tumor leidt echter niet altijd tot verbetering of genezing

**resectabiliteit**

de mate waarin een tumor resectabel is

**resectie**

het uitsnijden van weefsel

**resectie, endoscopische mucosale**

het wegsnijden van slijmvlieslaesies door middel van endoscopie

**resectie, subtotale**

zie oesofagusresectie, subtotale

**resectiepreparaat**

het chirurgisch verwijderde deel dat de patholoog ter beoordeling wordt aangeboden om de mate van radicaliteit vast te stellen; dat gebeurt met name door coupes te maken van de resectieranden en daarin naar tumorweefsel te zoeken

**resectieranden**

de randen van het resectiepreparaat; als deze vrij zijn van tumorweefsel is de kans op doorgroei in de omgeving gering

**resectievlak**

aanduiding van de gezamenlijke snijranden van een voor pathologisch onderzoek uitgenomen weefselpreparaat; als in het resectievlak tumorcellen worden gevonden, vindt meestal een secundaire ingreep plaats

**residuale tumor**

achtergebleven tumorweefsel na resectie; gewoonlijk histologisch aangetoond (resectievlak tumorpositief)

**selectieve (darm)decontaminatie (SDD)**

het door middel van antibiotica en/of chemotherapeutica selectief verwijderen van potentieel pathogene micro-organismen, in het bijzonder enterobacteriën, Pseudomonas en stafylokokken, uit de darmen en de bovenste luchtwegen met als doel de kans op nosocomiale, met name luchtweginfecties, te verminderen

**snijrand**

rand van een geëxideerd preparaat; wordt door de patholoog macroscopisch en microscopisch op aanwezigheid van tumorcellen beoordeeld  
zie ook excisiemarge

**snijrand, tumorvrije**

snijrand van het uitgenomen preparaat waarin bij microscopisch onderzoek geen tumorcellen meer worden gevonden

**stadiëring**

beoordeling van tumorkenmerken die de tumoruitbreiding aangeeft, ten behoeve van therapie en prognose, veelal aan de hand van het TNM-systeem; beoordeeld worden de lokale tumoruitbreiding (T), metastasering naar de regionale lymfklieren (lymfnode, N) en uitzaaingen op afstand (metastase, M); er bestaan verschillende systemen voor gestandaardiseerde stadiëring van afzonderlijke tumoren, zoals de veelgebruikte Dukes-stadiëring voor colorectale tumoren

syn. stagering, stadiumindeling, TNM-stadiëring, tumorclassificatie

zie ook tumorgradering

**stadiëring, minimaal invasieve**

vaststelling van de mate van uitbreiding van een tumor met behulp van minimaal invasieve, meestal laparoscopische technieken

**stadiëringsonderzoek**

onderzoek waarmee het stadium van een tumor wordt vastgesteld, bijvoorbeeld radiologisch, chirurgisch of microscopisch onderzoek

syn. stageringsonderzoek

**stagering**

zie stadiëring

**stageringsonderzoek**

zie stadiëringsonderzoek

**strictuurvorming van de slokdarm**

stenosering van het lumen doordat de tumor naar binnen groeit; bij ernstige vernauwing van de oesofagus kunnen klachten optreden zoals regurgitatie, braken, slijmsecretie en in het eindstadium volledige obstructie

syn. slokdarmstenose

**submucosale ingroei**

ingroei van tumorweefsel in het weefsel onder de slokdarmmucosa

**subtotale oesofagusresectie**

oesofagusresectie, subtotale

**surveillance**

bewaking, in het bijzonder het regelmatig opsporen, registreren en bewaken van infectieziekten, risicofactoren en risicogroepen; ook voor oncologie (zie: follow-up)

**systemische therapie**

therapie die het gehele lichaam betreft, bijvoorbeeld chemotherapie en immunotherapie

**systemische ziekte**

ziekte die het gehele lichaam betreft; bij kanker beperken systemische ziekten zich niet tot een enkel orgaan

**TNM-stadiëring, TNM-stagering, TNM-classificatie**

bepaling van lokale en perifere uitbreiding van een kwaadaardig gezwel ten behoeve van therapie en prognose; indeling is gebaseerd op tumorgrootte, aangedane lymfklieren en metastasen op afstand. T verwijst naar de primaire tumor; het bijbehorende getal geeft de grootte van de tumor en de lokale uitbreiding aan; dit getal varieert en is afhankelijk van de locatie. N verwijst naar metastasering naar regionale lymfklieren; een hoger getal geeft aan dat er meer lymfklieren zijn aangedaan. M staat voor metastasering op afstand; voorbeeld van TNM-stagering bij mammacarcinoom: T<sub>0</sub> = borst vrij van tumor, T<sub>1</sub> = tumor < 2 cm diameter, T<sub>2</sub> = tumor 2-5 cm diameter, T<sub>3</sub> = uitbreiding naar huid en/of thoraxwand of tumor > 5 cm; N<sub>0</sub> = geen metastasen in oksellymfklieren, N<sub>1</sub> = uitbreiding naar beweeglijke lymfklieren, N<sub>2</sub> = uitbreiding naar gefixeerde lymfklieren; M<sub>0</sub> = geen metastasen op afstand, M<sub>1</sub> = aantoonbare metastasen, MX = verdenking op metastasen; bij het stageringsonderzoek wordt de stagering van een tumor vastgesteld; bijvoorbeeld radiologisch, chirurgisch of immunocytochemisch onderzoek

**tumor spill**

het verplaatsen van tumorcellen in het operatiegebied of in de peritoneale holte met metastasering als mogelijk gevolg;

zie ook metastase, ent-, implantatie-, iatrogene metastasering

**tumorgradering**

zie gradering, tumor-

**tumorinfiltratie**

vermogen van een tumor om buiten het oorspronkelijke weefselcompartiment te treden, omliggende weefsels binnen te dringen en bloed en lymfvaten te penetreren; drie processen spelen hierbij een rol: 1. productie van proteolytische enzymen, 2. verlies van intercellulaire cohesie en 3. migratie; vormt kenmerk van kwaadaardigheid van een tumor



**tumorload**

geschatte hoeveelheid kanker in het lichaam; kan primaire kanker betreffen maar ook metastasen

**tumorresidu**

hoeveelheid tumorweefsel die achterblijft nadat een tumor onvolledig is verwijderd

**tumorstagering, tumorstadiëring**

zie gradering

**uitwendige ultrasonografie (UUS)**

vorm van echografie (ultrasonografie) die bij het oesofaguscarcinoom wordt toegepast bij de evaluatie van lymfklieren in de hals; daarbij wordt de vorm, het echopatroon en de grootte van de klier (breedte/lengte ratio) geëvalueerd; in dezelfde sessie kunnen echografisch suspecte klieren cytologisch worden gepuncteerd

zie ook endoscopische ultrasonografie (EUS)

**vasculaire infiltratie**

infiltratie in lymfvaten; samen met de differentiatiegraad van de tumor is dit een voorspellende factor voor de aanwezigheid van lokale lymfklieren in het chirurgische resectiepreparaat van plaveiselcelcarcinomen; in mucosale tumoren zullen deze zeer zelden worden aangetroffen

**Vienna-classificatie**

internationaal geaccepteerde classificatie van neoplastische laesies van de oesofagus, gebaseerd op de histopathologische evaluatie van endoscopisch afgenomen bipten; het betreft vlakke en polypeuze afwijkingen van zowel plaveisel- als cilinderepitheel (Barrett-oesofagus): categorie 1: negatief; categorie 2: 'indefinite for dysplasia'; categorie 3: laaggradige intra-epitheliale dysplasie; categorie 4: hooggradige intra-epitheliale dysplasie (= geen evidente invasie); categorie 5: invasieve epitheliale neoplasie; 5.1: intramucosaal carcinoom (= invasie in de lamina propria of muscularis mucosae); 5.2: submucosaal carcinoom en verder

**vriescoupe**

voor histologisch onderzoek gesneden coupe van vers, ongefixeerd weefsel dat in een speciale zeer koude vloeistof snel is ingevroren tot ongeveer  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; hierdoor is het weefsel hard genoeg om coupes van ongeveer  $8\text{ }\mu\text{m}$  dik te snijden met een cryostaat (in feite een vriezer die een microtoom bevat), waarna kleuring zonder blootstelling aan organische oplosmiddelen wordt verricht; hiermee kan snel een diagnose worden gesteld, bijvoorbeeld terwijl de patiënt onder narcose is waarna de operatie wordt vervolgd en afgestemd op de uitslag; bevroren weefselcoupes kunnen ook worden gebruikt voor sommige bijzondere onderzoeken, zoals enzymhistochemie en immunohistochemie; een nadeel is dat een vriescoupe niet dezelfde resolutie heeft als in paraffine ingebed materiaal

syn. cryocoupe

**vriescoupeonderzoek**

histologisch onderzoek waarbij een coupe wordt beoordeeld van vers, ongefixeerd weefsel dat door bevriezing hard is gemaakt voor het snijden, waarna kleuring zonder blootstelling aan organische oplosmiddelen is verricht; voordelen: behoud van bepaalde weefselcomponenten en snelle weefseldiagnostiek durante operationem; nadeel: verlies van structureel detail  
syn. cryocoupe



