

Oesofaguscarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 3.1

Laatst gewijzigd: 05-01-2015

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Nederlandse
Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie	3
Incidentie	3
Risicofactoren	6
Diagnostiek	9
Vroegsymptomen en de rol van de huisarts	9
Beeldvormend onderzoek	10
Pre-operatieve diagnostiek	10
Herstadiëring	14
Herstadiëring na neoadjuvante behandeling	16
Herstadiëring tijdens/na response assesment	17
Minimaal invasieve chirurgische stadiering	19
Diagnostische pathologie/cytologie	20
Pathologie	21
Pre-operatieve diagnostiek	21
Pathologie: postoperatieve classificatie en stadiëring	21
Resectiepreparaat	22
Prognostische factoren	22
Neoadjuvante behandeling	25
Protocollaire verslaglegging PALGA	25
Behandeling	26
Neoadjuvante behandelingen	26
Neoadjuvante chemotherapie	26
Neoadjuvante chemoradiotherapie	29
Neoadjuvante chemo- vs. neoadjuvante chemoradiotherapie	30
Premaligne afwijkingen en kleine tumoren	31
Chirurgische behandeling	32
Chirurgische benadering en lymfeklierdissectie	32
Chirurgisch vs. niet-chirurgisch voor resectabel carc.	33
Transthoracale versus transhiatale benadering	35
Oesofaguscardiaresectie versus totale maagresectie	36
Minimaal invasieve oesofagusresectie	37
Chirurgische technieken	38
Reconstructie na oesofagusresectie	38
Type interponaat na oesofagusresectie	39
Anastomose	40
Type anastomose	41
Handgelegde anastomose	42
Pyloroplastiek	43
Radiologische naadcontrole	43
Nervus Recurrenslaesie	44
Chyluslekkage	45
Naadstenose	47
Niet chirurgische behandeling van grote tumoren	48
Preoperatieve radiotherapie	48
Postoperatieve radiotherapie	49
Adjuvante chemotherapie	50
Behandeling niet-resectabel, niet operabel of recidief	50
Niet-chirurgische, in opzet curatieve behandeling	54
Gecombineerde chemo- en radiotherapie	55
Specifieke perioperatieve maatregelen	56
Preoperatieve screening	56
Voeding	56
Preventie ondervoeding in de preoperatieve fase	57

Inhoudsopgave

Specifieke perioperatieve maatregelen	
Insuline- en glucosetoediening pre- en postoperatief	57
Orale bijvoeding in de perioperatieve fase	58
Immunonutritie in de perioperatieve fase	59
Eiwit-, energiebehoefte en overvoeding postoperatief	59
Voedingsgerelateerde klachten in de postoperatieve fase	60
Enterale voeding algemeen, pre- en postoperatief	61
Parenterale voeding algemeen, pre- en postoperatief	62
SDD	62
Normotherapie	63
Glucoseregulatie	64
Vochtbeleid	64
Analgesie	65
Pulmonale complicaties	67
Extubatie	68
Follow-up	70
Nacontrole en Nazorg	70
Postoperatieve vitamine B12 suppletie	72
Concentratie van (chirurgische) behandeling	73
Psychosociale Zorg	78
Besluitvorming	78
Communicatie	79
Lotgenotencontact	81
Palliatieve zorg	83
Medisch technisch	83
Verpleegkundige zorg	86
Voeding	88
Implementatie	90
Indicatoren en richtlijnevaluatie	91
TNM	92
Referenties	94
Bijlagen	157
Notities	167
Disclaimer	170

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

In de laatste twee decennia is de incidentie van het oesofaguscarcinoom fors toegenomen. In 1989 werd in Nederland 684 maal de diagnose oesofaguscarcinoom gesteld, terwijl deze ziekte in 2009 bij 1.900 patiënten werd vastgesteld. Ook het leeftijdgestandaardiseerde aantal per 100.000 inwoners nam toe: van 4.6 tot 8.5. De vijfjaars relatieve overleving van patiënten met een oesofaguscarcinoom in Nederland is vergelijkbaar met het Europese gemiddelde, en nam toe van 8% in 1988-1992 tot 15% in 2003-2007. Aangezien het oesofaguscarcinoom daarmee nog steeds één van de meest letale tumoren is, volgen de trends in mortaliteit die van de incidentie; Nederland heeft dan ook analoog aan de incidentie het hoogste mortaliteitscijfer in Europa na Groot-Brittannië.

Versie 3.0 (2010)

De zorg voor patiënten met deze tumoren is in voortdurende ontwikkeling, waarbij centraliseren van de diagnostiek en behandeling van patiënten met oesofaguscarcinoom leidt tot betere uitkomsten van zorg. De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen heeft in 2010 met financiering door SKMS en met medefinanciering en onder begeleiding van de toenmalige Vereniging van Integratie Kankercentra (VIKC) - inmiddels Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) - de richtlijn voor de diagnostiek, behandeling, nazorg en follow-up van patiënten met een oesofaguscarcinoom gereviseerd.

Versie 3.1 (2014)

Actuele richtlijnen zijn een hulpmiddel om al deze aspecten deze voortdurend verder te verbeteren. Bij goedkeuring (december 2010) van de gereviseerde richtlijn (versie 3.0) is daarom afgesproken deze richtlijn voortaan te onderhouden als 'levende richtlijn'. Niet één grote revisie om de vier à vijf jaar, maar - zo nodig - tussentijdse revisies van enkele specifieke onderdelen. Zo'n eerste tussentijdse revisie startte begin 2012.

Doelstelling/Werkwijze

Versie 3.0 (2010)

De nieuwe richtlijn bestaat uit gereviseerde en geactualiseerde tekst. Met 'gereviseerde' tekst bedoelen we nieuwe tekst op basis van evidence based literatuuronderzoek; 'geactualiseerde' tekst is de oude richtlijntekst die door de expert is herzien zonder dat er literatuuronderzoek is gedaan.

De revisie is gebaseerd op een inventarisatie van de belangrijkste knelpunten uit de praktijk. Deze knelpunten (zie [bijlage 1](#)) zijn de basis geweest voor uitgangsvragen (zie [bijlage 2](#)) die - op basis van evidence uit literatuuronderzoek - zijn beantwoord.

De uitgangsvragen gingen over:

- diagnostiek en stadiering
- neo-adjuvante behandeling
- chirurgische behandeling
- behandeling van niet operabel/resectabel oesofaguscarcinoom
- concentratie en spreiding
- follow-up; postoperatieve vitamine B12 suppletie (dit is de uitgangsvraag namens de patiëntenvereniging).

Deze delen uit de richtlijn zijn dus evidence based gereviseerd; de resterende teksten zijn geactualiseerd.

Versie 3.1 (2014)

Na een inventarisatie van mogelijke aandachtspunten binnen de werkgroep, focuste deze revisie op een viertal onderdelen (modules) van de richtlijn: beeldvormend onderzoek (pre-operatieve diagnostiek en herstadiëring), resectievrije marge (onderdeel uit de paragraaf prognostische factoren, hoofdstuk pathologie), neoadjuvante behandelingen, spreiding en concentratie. Met uitzondering van de module resectievrije marge betrof het evidence based revisies. Deze modules zijn december 2014 goedgekeurd.

Extra aandachtspunt

Huidige en toekomstige studies waar de 7e editie TNM (UICC) wordt gebruikt zijn niet zonder meer te vergelijken met de oude studies waarin de 6e editie TNM werd toegepast.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met oesofaguscarcinoom, zoals chirurgen, radiotherapeuten, MDL artsen, medisch oncologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, nurse-practioners, IKC-consulenten, pathologen, maatschappelijk werkers, psychologen, radiologen, nucleair-geneeskundigen en anesthesiologen.

Meer informatie over:

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 3](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 4](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 5](#))
- Betrokken verenigingen (zie [bijlage 6](#))
- Autoriserende verenigingen (zie [bijlage 7](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 8](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 9](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 10](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 11](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 12](#))
- Implementatie (zie [bijlage 13](#))
- Literatuursearches en evidence tabellen zijn weergegeven bij de desbetreffende onderwerpen

Epidemiologie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

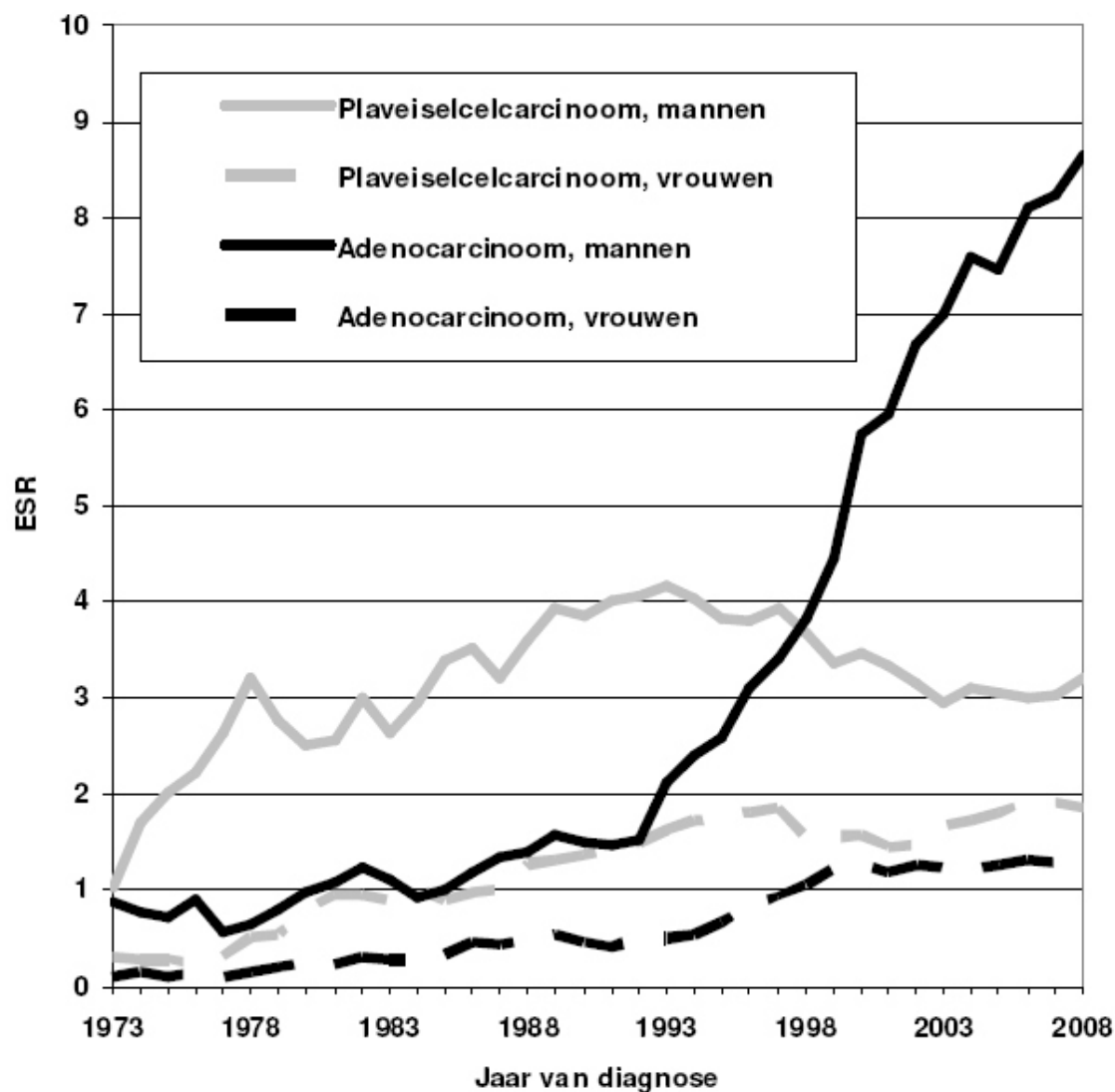
Incidentie

Literatuurbespreking:

In de laatste twee decennia is de incidentie van het oesofaguscarcinoom fors toegenomen. In 1989 werd in Nederland 684 maal de diagnose oesofaguscarcinoom gesteld, terwijl deze ziekte in 2009 bij 1.900 patiënten werd vastgesteld (cijfersoverkanker.nl).

Ook het leeftijdsgestandaardiseerde aantal per 100.000 inwoners nam toe: van 4.6 tot 8.5. De stijging is voor het grootste deel toe te schrijven aan een toename van het adenocarcinoom bij mannen (figuur 1).

Figuur 1. Leeftijdsgestandaardiseerd aantal nieuwe patiënten met oesofaguscarcinoom, per 100.000 inwoners, 1973-2008*).



ESR = European Standardised Rate

*) Omwille van de weergave van de trends in de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw is in deze figuur gebruik gemaakt van gegevens van de reeds langer lopende Kankerregistratie van het Integraal

Kankercentrum Zuid. De incidentie in deze regio is vergelijkbaar met de rest van Nederland, met een iets hogere incidentie in het Noordoosten en Zuidwesten van het land.

Wereldwijd is er een aanzienlijke spreiding in het voorkomen van het oesofaguscarcinoom. De ziekte kent een hoge incidentie in delen van China, Korea en Japan, maar ook in Zuid-Amerika ⁶⁶⁸. De hoge incidentie daar is echter te wijten aan het veelvuldig voorkomen van het plaveiselcelcarcinoom; de incidentie van het adenocarcinoom is lager dan in de Westerse wereld, waar het adenocarcinoom ten opzichte van het plaveiselcelcarcinoom in de meeste landen fors is toegenomen sinds de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw. Binnen Europa is de incidentie van het oesofaguscarcinoom het laagst in Zuid-Europa, en het hoogst in West-Europa. De incidentie in Nederland is na Groot-Brittannië de hoogste in Europa ⁶⁵⁵.

De kans op het ontwikkelen van een oesofaguscarcinoom stijgt in Nederland richting anderhalve procent bij mannen en is ongeveer een half procent bij vrouwen (cijfersoverkanker.nl). Het oesofaguscarcinoom vormt bij mannen 2.7% van het totaal aantal maligniteiten, en heeft daarmee het maagcarcinoom verdrongen uit de top 10 van meest voorkomende maligniteiten. Bij vrouwen is dat percentage 1.1% (cijfersoverkanker.nl). De man-vrouw ratio met betrekking tot incidentie in Nederland nam toe tot 3.5, en is daarmee één van de hoogste van alle tumoren (na mesothelioom, Kaposisarcoom, glottis-, en blaascarcinoom) (http://www.ikcnet.nl/page.php?id=2860&nav_id=114). Het merendeel van de patiënten met een oesofaguscarcinoom is bij diagnose ouder dan 60 jaar (65-70%). Slechts 4% van de nieuwe patiënten is jonger dan 45 jaar. De ziekte openbaart zich bij vrouwen over het algemeen op latere leeftijd dan bij mannen: van de mannelijke nieuwe patiënten is 19% ouder dan 75 jaar, vergeleken met 38% bij vrouwen (cijfersoverkanker.nl).

Oudere kankerpatiënten hebben naast kanker ook vaak andere, bijkomende ziektes (comorbiditeit). Patiënten met een oesofaguscarcinoom hebben over het algemeen méér comorbiditeit (72% van de mannelijke patiënten tussen 65 en 75 jaar) dan andere kankerpatiënten, met name cardiovasculaire aandoeningen komen relatief vaker voor bij patiënten met een oesofaguscarcinoom (36% van de mannelijke patiënten tussen 65 en 75 jaar) dan bij andere kankerpatiënten ^{679 690}.

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 (zie tabel in [bijlage 15](#)).

Stadium bij diagnose

Er deden zich sinds 1990 in Nederland geen grote verschuivingen in stadium bij diagnose voor; wel was er een afname van de proportie patiënten met een onbekend stadium van 25% naar 17%, en een toename van het aandeel patiënten met op afstand gemetastaseerde ziekte (van 30% naar 40%). Deze veranderingen hebben waarschijnlijk te maken met de verbeterde (beeldvormende) diagnostiek.

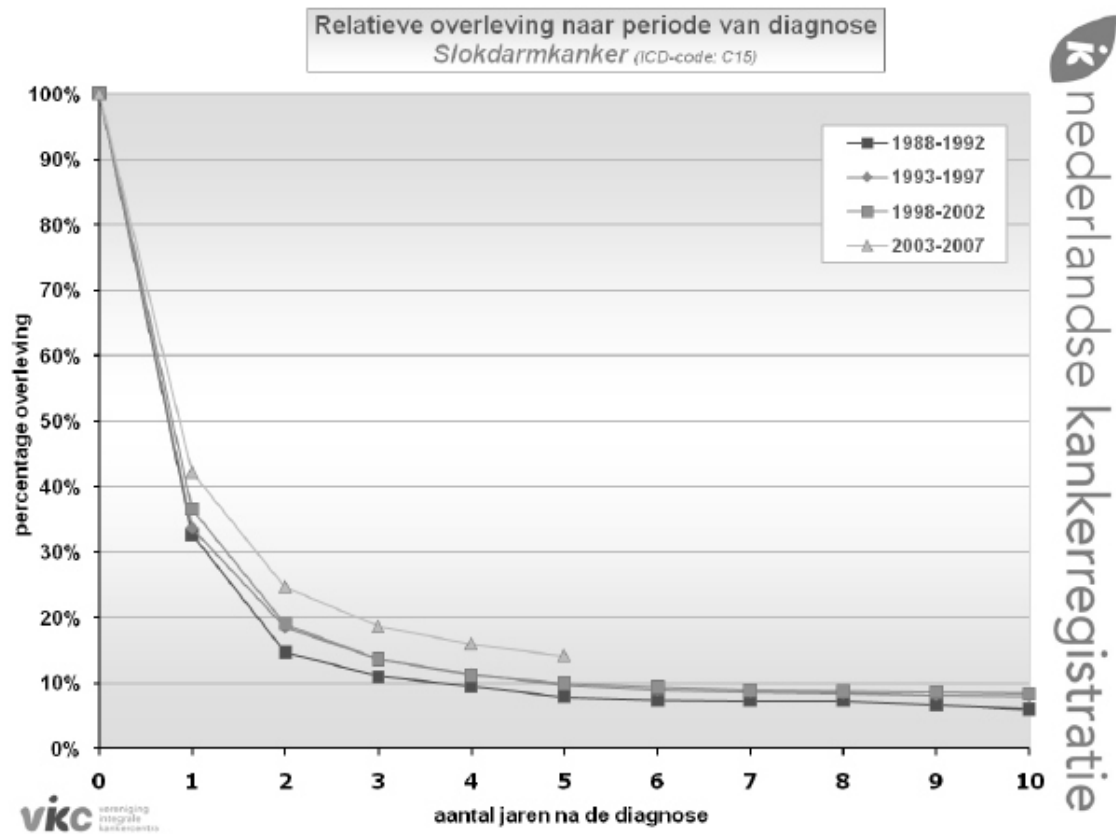
Overleving

De vijfjaars relatieve overleving van patiënten met een oesofaguscarcinoom in Nederland is vergelijkbaar met het Europese gemiddelde, en nam toe van 8% in 1988-1992 tot 15% in 2003-2007 (figuur 2).

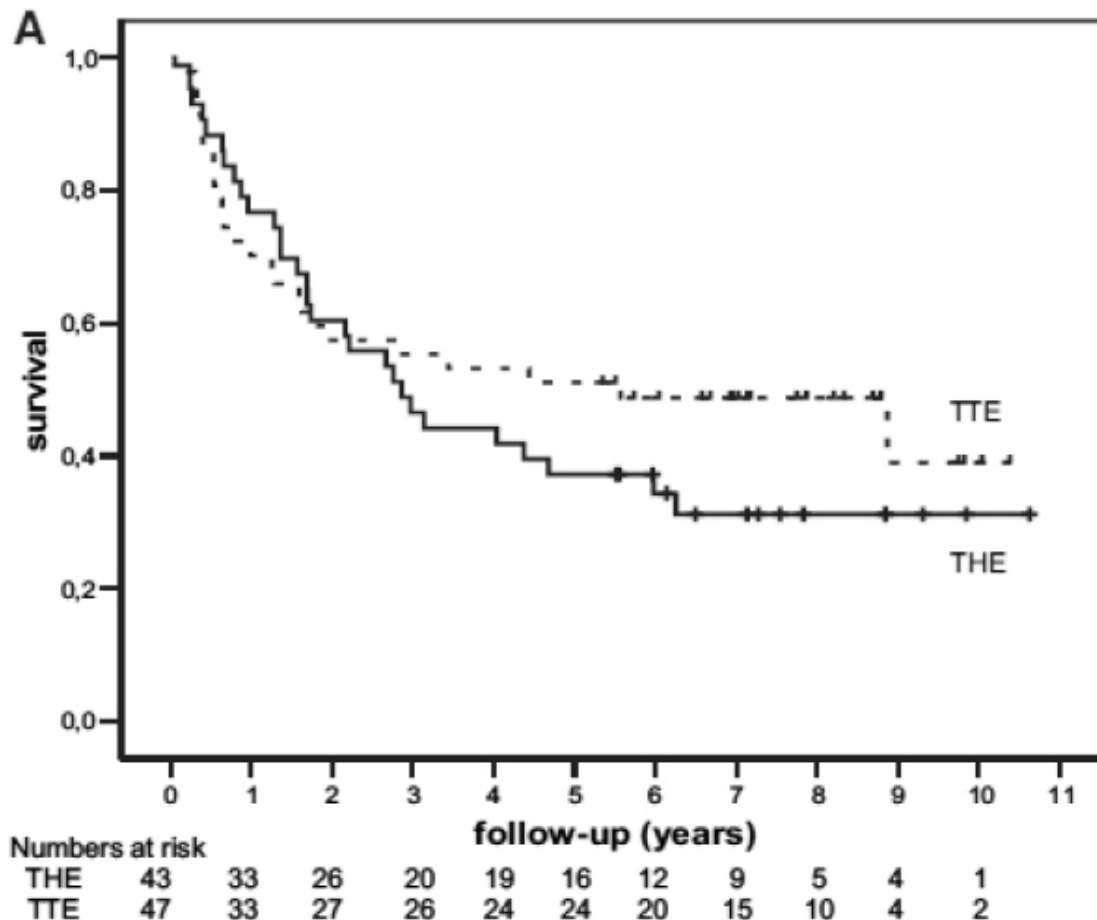
Aangezien het oesofaguscarcinoom daarmee nog steeds een van de meest letale tumoren is, volgen de trends in mortaliteit die van de incidentie; Nederland heeft dan ook analoog aan de incidentie het hoogste mortaliteitscijfer in Europa na Groot-Brittannië (12 per 100.000 mannen en ruim 3 per 100.000 vrouwen) ⁶⁵⁵.

Bij in opzet curatief geopereerde patiënten met een adenocarcinoom van de distale oesofagus bedroeg de vijfjaarsoverleving 37%-51%, afhankelijk van de chirurgische benadering (HIVEX trial, transhiataal vs. transthoracaal, verschil niet significant) (figuur 3) ⁷⁰⁹.

Figuur 2. Relatieve overleving oesofaguscarcinoom in Nederland, 1988-2007, naar periode.



Figuur 3. Ruwe overleving van in opzet curatief geopereerd adenocarcinoom van de oesofagus; langetermijnresultaten van de Nederlandse HIVEX-trial, 1994-2000 (transhiataal (THE) vs. transthoracaal (TTE)) [709](#)



Risicofactoren

Literatuurbespreking:

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 [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#). 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 [18](#) [19](#) [20](#). 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 [22](#), 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 [19](#) [20](#) [23](#).

Gastro-oesofageale refluxziekte

Bij 6-14% van de patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte ontstaat een Barrett-oesofagus. De incidentie van de Barrett-oesofagus neemt toe [711](#) [732](#).

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 [41](#). Vaker voorkomende, ernstigere en langer aanhoudende klachten van reflux zijn eveneens geassocieerd met een hoger risico op het ontstaan van een oesofaguscarcinoom [42](#).

Dieet

Verscheidene patiëntcontroleonderzoeken geven aan dat diëten met weinig fruit en groente geassocieerd zijn met plaveiselcelcarcinoom (tweevoudig verhoogd risico) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#). Bij gebruik van voeding rijk aan nitrosamine (met name in gepekeld groente) wordt ook een verhoogd risico gevonden [29](#).

Obesitas

In het algemeen komt uit de verschillende onderzoeken naar voren dat obesitas een risicofactor is voor het adenocarcinoom van de oesofagus. Met een toenemende 'body mass index' (BMI) neemt het risico van het krijgen van een adenocarcinoom van de oesofagus toe. Het risico verschilt in de diverse onderzoeken [25](#) [30](#) [31](#).

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 [32](#) [33](#) [34](#). Bestraling van een deel van de oesofagus kan op lange termijn leiden tot een verhoogd risico op een carcinoom van de oesofagus [35](#) [52](#) [53](#). Het Plummer-Vinson-syndroom en tylosis zijn eveneens risicofactoren [36](#) [37](#). In tegenstelling tot andere landen speelt in de westerse wereld het humane papillomavirus geen rol bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom in de oesofagus [38](#) [39](#) [40](#).

Tabel 1. Risicofactoren voor plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom van de oesofagus [639](#) [754](#).

Risicofactor	Plaveiselcelcarcinoom	Adenocarcinoom
Roken	+++	++
Alcoholgebruik	+++	-
Barret-oesofagus	-	++++
Matige refluxklachten	-	+++
Obesitas	-	++
Achalasie	+++	-
Corrosief letsel van de oesofagus	+++++	-
Plummer-Vinson-syndroom	++++	-
Hoofd-halsmaligniteiten	++++	-
Radiotherapie voor mammacarcinoom	+++	+++
Frequente consumptie van extreem warme dranken	+	-

Conclusies:

Alcohol en roken zijn risicofactoren voor het ontstaan van een oesofagus-carcinoom.

Niveau 3: C Adami [11](#); Baron [12](#); Brown [13](#); Castellsague [14](#); Gao [15](#); Tavani [16](#); Wu [17](#); Launoy [18](#); Zambon [19](#); Zhang [20](#)

Het risico is sterker verhoogd bij de consumptie van meer alcohol of meer tabak per dag.

Niveau 3: C Launoy [18](#); Menke [21](#); Zambon [19](#); Zhang [20](#)

Het is aannemelijk dat niet roken of het stoppen met roken belangrijk is voor het voorkomen van een oesofaguscarcinoom.

Niveau 3: C Zambon [19](#); Engel [22](#); Bosetti [23](#)

Diëten met weinig fruit en groente, obesitas, achalasie en eerdere radiotherapie voor mammacarcinoom bij vrouwen zijn risicofactoren voor het ontstaan van een oesofaguscarcinoom.

Niveau 3: C Brucher [32](#); Dunaway [33](#); Sandler [34](#); Ahsan [35](#)

Plummer-Vinson-syndroom en tylosis lijken geassocieerd te zijn met het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus.

Niveau 3: C Ellis [36](#); Marger [37](#)

Gastro-oesofageale refluxziekte en een Barrett-oesofagus zijn geassocieerd met het ontstaan van een adenocarcinoom van de oesofagus.

Niveau 3: C Lagergren ⁴³; Iftikar ⁴¹

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voor het bekijken van de evidence tabel [klik hier](#).

Vroegsymptomen en de rol van de huisarts

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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. De huisarts zal patiënten, waaronder patiënten met refluxklachten, voor endoscopie verwijzen volgens de standaard maagklachten (NHG-Standaard Maagklachten ⁵⁵). 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 oesofaguscarcinoom of over beide. 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. Uit 2.600 studies konden 15 studies geïnccludeerd worden in een meta-analyse naar de waarde van alarmsymptomen bij bovenste tractus digestivus kanker ⁷³¹.

Deze 15 studies evalueerden 57.363 patiënten waarbij bij 458 patiënten (0.8%) een maligniteit van de bovenste tractus digestivus gediagnosticeerd werd. De sensitiviteit van alarmsymptomen varieerde tussen de 0 en 83% en de specificiteit tussen 40-98% . Een klinische diagnose gesteld door een arts was erg specifiek (97-98%) maar niet erg sensitief (11-53%).

Met name dysfagie komt nogal eens naar voren als meest voorkomende klacht bij het oesofaguscarcinoom, namelijk 60% (9/15) ⁴⁴ respectievelijk 85% (62/73) ⁴⁶. Daarnaast kwam het oesofaguscarcinoom slechts voor bij 5% van de patiënten die zich presenteerden met de klacht dysfagie ⁴⁴. De positief voorspellende waarde van het symptoom dysfagie voor de aanwezigheid van oesofagus- of maagcarcinoom bij patiënten met maagklachten loopt in een zestal cohortonderzoeken uiteen van 1 tot 8%. De negatieve voorspellende waarde was circa 98% ^{44 47 49 50 731 683}.

De positief voorspellende waarde van een nieuwe klacht van dysfagie steeg met de leeftijd. Bij mannen in de leeftijd van 45-54 jaar was het 4.0% (2.4-6.4%) en in de leeftijd van 65-74 jaar was het 9% (6.8-11.7%) ⁶⁸³.

Uit gegevens van een zeer omvangrijke cohortstudie, waarbij gebruik gemaakt is van een General Practice Research Database, blijkt dat drie jaren na een eerste klacht van dysfagie (n=5999) 67% van de patiënten geen definitieve diagnose had. In de overige 33% werden met name de diagnosen oesofaguscarcinoom

(n=229), maagkanker (n= 61), oesophagitis (n=702), oesofagus strictuur (n=195), hiatus hernia (n=480), gastritis (n=164), maagaandoening (n=585), maagzweer (n=184), divertikel (n=38) en scleroderma (n=12) gesteld [684](#).

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%) [46](#). 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.

Conclusies:

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). Deze alarmsymptomen zijn een indicatie voor endoscopie.

Niveau 3 : C Gillen [46](#); Meiniche [47](#); Numans [49](#); Wallace [51](#); Vakil [731](#); Jones [683](#); Jones [684](#)
D Richtlijn Maagklachten EBRO [54](#); NHG-Standaard Maagklachten [55](#)

Beeldvormend onderzoek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Pre-operatieve diagnostiek

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van verschillende beeldvormende technieken bij patiënten met verdenking op oesofaguscarcinoom? Wat is de waarde van PET of PET/CT als aanvulling van CT en/of EUS?

Aanbevelingen:

Aanbevelingen versie 3.1 (2014)

De werkgroep is van mening om in het kader van stadiëring van het oesofaguscarcinoom een CT scan te combineren met een FDG-PET scan bij patiënten die op basis van CT of EUS in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling.

Als men de beschikking heeft over een PET-CT machine is het van belang dat de daarop verrichte CT van state-of-the-art diagnostische kwaliteit is om een gezamenlijke beoordeling van beide onderzoeken mogelijk te maken.

Literatuurbespreking:

Literatuurbespreking versie 3.0 (2010)

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 [81](#) [82](#).

Biopsie (zie hoofdstuk [Pathologie](#))

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 [56](#) [57](#) [58](#) [59](#). Aanbevolen wordt om ten minste zes bipten uit de rand van de tumor in te sturen voor pathologisch onderzoek [60](#). Wanneer de MDL-arts de oesofagus verdacht vindt voor maligniteit en de

biopten negatief zijn, wordt er altijd opnieuw gebiopteerd.

Endoscopische ultrasonografie (EUS)

EUS is superieur met een sensitiviteit van 96% en is de modaliteit van keuze om de penetratie van de tumor in de verschillende wandlagen van de oesofagus te onderscheiden ⁸². 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 ^{84 85}.

De 'accuracy' van EUS voor de T-stadiëring kent een leercurve-effect ⁸⁶. Het meest betrouwbaar is de stadiëring van T3- en T4-tumoren, maar de 'accuracy' voor met name T2-tumoren is lager (60-70%). Over- of onderstadiëring bij een T2-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 ^{84 87 88 89 90}. 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 ^{84 87 88 89 91 92 93 94 95 96 97 98 99}. Meerdere onderzoeken hebben destijds aangetoond dat EUS superieur was aan CT in de stadiëring van het oesofaguscarcinoom ^{85 91 100}. 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 ^{87 88 89 91 101}. 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 ^{109 116 117 118}. Onderzoek heeft aangetoond dat EUS met punctie beter scoort dan spiraal-CT, maar de toegepaste CT-techniek wordt hierin niet beschreven ¹¹³.

Uit een recente analyse blijkt dat FDG-PET en CT een lage sensitiviteit (35-55%) en een matige specificiteit (71-100%) hebben, in vergelijking tot andere modaliteiten, voor de evaluatie van locoregionale lymfklieren ^{652 736}. Hieruit kan worden afgeleid dat FDG-PET en CT geschikt zijn om aantasting van locoregionale lymfklieren aan te tonen, maar niet om deze uit te sluiten.

De sensitiviteit van EUS lijkt hoger (69-85%) en de specificiteit lager (53-76%), maar er zijn weinig rechtstreeks vergelijkende studies. De SROC curves van EUS, CT en FDG-PET verschillen niet significant van elkaar, maar de puntschattingen van sensitiviteit en specificiteit zijn wel significant verschillend ⁷³⁶. Dit suggereert dat deze testen globaal een gelijke discriminerende waarde hebben, maar met een verschillende uitsluitende of insluitende kracht. EUS lijkt sensitiever en CT en FDG-PET lijken specifiek. Uit de resultaten van één studie blijkt dat een combinatie van PET of CT met EUS een sensitiviteit heeft van 85% en specificiteit van 100% ⁷³⁶. De sensitiviteit van EUS voor het aantonen van recidief tumor ter plaatse van de oesofago-gastrische anastomose is 96%, terwijl de specificiteit 81% is ¹¹⁹.

EUS kent ook een aantal beperkingen:

- 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) niet of moeilijk detecteerbaar.
- Incomplete stadiëring als gevolg van het niet kunnen passeren van de standaard-echo-endoscoop door het stenotisch traject van het oesofaguscarcinoom.
- 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 ^{93 110}. 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 ¹¹¹, 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 standaard apparatuur. Ten opzichte van eerdere onderzoeken, waarbij de stenose in één stap werd gedilateerd tot meer dan 16 mm en perforaties bij 25% optraden ¹¹², is deze benadering veilig gebleken (kans op perforaties minder dan 5%) ^{111 113}. 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) ¹¹³. 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 ¹¹³. 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 ^{114 115}, maar dit instrument is in Nederland slechts in enkele centra beschikbaar.

CT-scan (CT)

De voornaamste bijdrage van CT in de stadiëring van het oesofaguscarcinoom is de detectie van metastasen op afstand, met name longen, lever en bijnieren ¹²⁰. 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 ^{84 87 88 90 113}.

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 wervelkolom. 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. Ook benigne vergrote klieren komen voor, met name bij grote, deels necrotische tumoren. Daarnaast komt metastasering in kleine klieren voor, zogenoemde micro-metastasering ^{121 122}.

Voor de evaluatie van lymfklieren op afstand hebben zowel CT, EUS als FDG-PET, slechts een matige tot lage sensitiviteit, en een hoge specificiteit. FDG-PET heeft een sensitiviteit van 51% en een specificiteit van 84% ⁶⁵², EUS heeft een sensitiviteit van 85% en een specificiteit van 96% en CT heeft een sensitiviteit van 42% en een specificiteit van 93% ⁷³⁶. Eén studie die FDG-PET, CT, EUS en CT+EUS rechtstreeks met elkaar vergeleek, vond een hogere sensitiviteit voor FDG-PETscan dan voor de andere testen, ook als CT en EUS met elkaar gecombineerd werden. Alle onderzoeken hadden echter een specificiteit van > 95% ⁷³⁶.

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 82-100% van de gevallen gevisualiseerd ⁶⁵². Non-visualisatie betreft met name T1-tumoren, omdat deze meestal klein zijn: sensitiviteit slechts 38%.

FDG-PET speelt geen rol bij de T-stadiëring wegens de beperkte spatiële resolutie in vergelijking met EUS en CT. 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 oesofagus-carcinoom ¹⁴⁷, gebaseerd op 12 artikelen (totaal 490 patiënten) die voldeden aan de inclusie-criteria, 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 M0 naar M1 gevonden ^{150 151 154 155 157 159 160}. Daarentegen toonden twee onderzoeken geen significante upstaging ^{156 158}.

In twee onderzoeken kon dit gegeven niet worden geëxtraheerd ^{152 153}. Meer recentelijk zijn er twee onderzoeken verschenen die voldeden aan dezelfde criteria als de systematische review ^{147 148 149}. Met FDG-PET werd bij respectievelijk 20% en 12% van de patiënten alsnog afstandsmetastasen gevonden die niet bekend waren na conventionele work-up (met name EUS en CT). Voor de beoordeling van metastasen op afstand heeft CT een sensitiviteit van 52% en een specificiteit van 91%, FDG-PET een sensitiviteit van 71% en een specificiteit van 93% ⁷³⁶. De relatieve diagnostische odds ratio van FDG-PET ten opzichte van CT was 2.26 (95% CI 1.09-4.71, $p < 0.03$), wat aantoont dat de globale diagnostische waarde van FDG-PET groter is voor deze indicatie dan die van CT.

Op basis van een meta-analyse van zeven studies kan worden gesteld dat de SUV van FDG-PET een voorspellende waarde heeft voor totale overleving en voor ziektevrije overleving ⁷⁰⁹. De hazard ratios zijn respectievelijk 1.86 (95% CI 1.53-2.27) en 2.52 (95% CI 1.98-3.21). Belangrijk is dat dit onderzoek geen melding maakt van versturende variabelen, noch in de originele onderzoeken noch in de eigen meta-analyse. Hierdoor zijn de resultaten van deze studie met de nodige voorzichtigheid te interpreteren (zie [overwegingen](#)).

PET-CT

Er zijn weinig gegevens in de literatuur over de gecombineerde PET-CT bij oesofaguscarcinoom. Bij het stadieren van het longcarcinoom, de meest bekende en gedocumenteerde indicatie voor FDG-PET, is aangetoond dat de accuracy door de directe coregistratie van FDG-PET en CT aanzienlijk verbetert ten opzichte van de afzonderlijke modaliteiten; dit geldt voor de sensitiviteit maar vooral voor de specificiteit. Dit is een algemene ervaring bij de PET- en CT-diagnostiek en het is dan ook zeer aannemelijk dat dit in zekere mate ook geldt voor de diagnostiek bij het oesofaguscarcinoom.

Voorts zijn de bovenvermelde studies gebaseerd op voornamelijk 1^e generatie PET-scanners. De huidige PET-CT-scanners, die inmiddels wijd verspreid zijn in Nederland, hebben een aanzienlijk hogere camerasensitiviteit en hogere resolutie. Het is aannemelijk dat de accuratesse van de huidige scanners in meer of mindere mate hoger is dan in de beschreven literatuur.

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 ¹³³. Wel is bij gebruik van deze modaliteit de ervaring van de onderzoeker belangrijk. De 'accuracy' van US bij de evaluatie van halsklieren is 88% ^{133 134 135 136 137}. 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 ^{138 139 140 141 142}. 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 ^{143 144 145}. Bronchoscopische echografie lijkt een veelbelovende ontwikkeling voor stadiëring van patiënten met een oesofaguscarcinoom op of boven carinaniveau en niet passeerbaar voor de endoscoop ¹⁴⁶.

Voor het bekijken van de evidence-tabel diagnostiek (2010) [klik hier](#).

Literatuurbespreking versie 3.1 (2014)

In de vorige versie (3.0) van de richtlijn werden 2 reviews gerapporteerd die het nut van PET bestudeerden voor de stadiëring van patiënten met een oesofaguscarcinoom ^{652 736}. Geen van beide reviews geeft afzonderlijke informatie over het nut van PET of PET/CT als aanvulling van CT en/of EUS. Ook een update van de review van Facey et al. geeft deze informatie niet ⁷⁹⁶.

Sinds 2007 werden 5 primaire studies gepubliceerd die PET of PET/CT evalueerden in patiënten met een oesofaguscarcinoom die na klassieke stadiëring (met onder andere CT en/of EUS) in aanmerking kwamen voor radicale oesophagectomie.

Vier kleinere Oosterse studies met een totaal van 90 patiënten evalueerden het nut van PET of PET/CT voor preoperatieve lymfeklierstadiëring. Hiervan waren drie studies prospectief ^{792 793 797} en één vermoedelijk retrospectief ⁷⁹⁵. Geen enkele van deze studies gaf de resultaten op patiënteniveau weer, maar enkel op lymfeklierniveau. In twee studies werden de PET-beelden blind beoordeeld, maar een blinde beoordeling van de referentietest werd in geen enkele studie uitgevoerd of niet gerapporteerd. Het percentage patiënten met positieve lymfeklieren varieerde tussen 56% en 82%.

In drie studies werd de diagnostische accuratesse van FDG-PET/CT bestudeerd ^{792 795 797}. De sensitiviteit was laag tot matig (60-83%), terwijl de specificiteit steeds goed was (96-99%). De positief predictieve waarde varieerde tussen 74% en 94%.

Han et al. evalueerden ook de diagnostische accuratesse van FLT-PET/CT ⁷⁹². De sensitiviteit en

specificiteit bedroegen 74% en 99%, respectievelijk. De positief predictieve waarde bedroeg 92%. De specificiteit was significant beter dan die van FDG-PET/CT (96%).

Hu et al. bestudeerden de diagnostische accuratesse van FDG-PET ⁷⁹³. Met een SUV afkapwaarde van 2.5 bedroegen de sensitiviteit en specificiteit 76% respectievelijk 85%. De positief predictieve waarde bedroeg slechts 56%.

Één Britse prospectieve studie includeerde 191 patiënten met een oesofaguscarcinoom ⁷⁹⁴. De diagnostische accuratesse van FDG-PET/CT voor het vaststellen van metastasen op afstand werd vergeleken met een gecombineerde referentiestandaard van gerichte biopsies of klinische follow-up al dan niet met beeldvorming. Blindering werd niet gerapporteerd. Het percentage patiënten met metastasen bedroeg 12%. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 91% en 94%, respectievelijk.

Voor het bekijken van de evidence tabel (2014) [klik hier](#).

Conclusies:

Conclusies versie 3.1 (2014)

Het is aannemelijk dat FDG-PET/CT een lage tot matige sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor de diagnose van positieve lymfeklieren in patiënten met een oesofaguscarcinoom die na klassieke stadiëring in aanmerking komen voor een in opzet curatieve slokdarmresectie.

Niveau 2: B Han 2012 ⁷⁹²; Okada 2009 ⁷⁹⁵; Yu 2011 ⁷⁹⁷

Er zijn aanwijzingen dat FLT-PET/CT een betere specificiteit heeft dan FDG-PET/CT voor de diagnose van positieve lymfeklieren in patiënten met een oesofaguscarcinoom die na klassieke stadiëring in aanmerking komen voor een in opzet curatieve slokdarmresectie.

Niveau 3: B Han 2012 ⁷⁹²

Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET/CT een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft voor de diagnose van metastasen op afstand in patiënten met een oesofaguscarcinoom die na klassieke stadiëring in aanmerking komen voor een in opzet curatieve slokdarmresectie.

Niveau 3: B Noble 2009 ⁷⁹⁴

Overwegingen:

Overige overwegingen versie 3.1 (2014)

Er zijn tot op heden slechts een paar studies verschenen die gekeken hebben naar de diagnostische waarde van een PET bij de stadiëring van het oesofaguscarcinoom. Deze studies suggereren voor lymfekliermetastasen een hogere specificiteit van PET na een "klassiek" stadiëringsonderzoek met CT en EUS. Voor het vaststellen van metastasen op afstand lijkt PET een hogere sensitiviteit te hebben bij patiënten waarbij na een stadiëringsonderzoek geen metastasen zijn vastgesteld. Om deze reden wordt de PET, meestal gecombineerd tot een PET-CT, in Nederland toenemend toegepast bij het stadiëringsonderzoek van het oesofaguscarcinoom.

De NVvR heeft aangegeven het eens te zijn met de aanvullende literatuurbespreking, conclusies en aanbevelingen (2014), maar heeft tegelijkertijd kanttekeningen geplaatst bij de oorspronkelijke richtlijntekst uit 2010. Deze kanttekeningen (zie verdere toelichting in de bijlage Autoriserende verenigingen) hebben voor een belangrijk deel betrekking op de bespreking van de rol van de endoscopische ultrasonografie (EUS) bij de pre-operatieve diagnostiek. De kanttekeningen van de NVvR zijn aanleiding om de paragraaf beeldvormend onderzoek bij de eerstvolgende revisie van de richtlijn opnieuw te herzien.

Herstadiëring

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van verschillende beeldvormende technieken voor herstadiëring na vaststelling van een oesofaguscarcinoom met endoscopie en histologische bevestiging?

Aanbevelingen:

In TNM volgorde

Na vaststelling van een oesofaguscarcinoom met endoscopie en histologische bevestiging worden de

volgende onderzoeken geadviseerd:

T

- Endoscopische ultrasonografie 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).
- Terughoudendheid is geboden met standaard dilateren van stenosen ten behoeve van de EUS. Het verdient aanbeveling om alleen in geselecteerde gevallen te dilateren indien de status van lymfklieren op ander beeldvormend onderzoek (CT-scan, PET-scan) voor beleidsbepaling relevant zijn.
- Bronchoscopie, inclusief brush-cytologie, van suspecte gebieden is onderdeel van de stadiëring van oesofaguscarcinomen bij verdenking op ingroei in de luchtwegen.

N

- Echografie van de hals om cervicale lymfkliermetastasen te bepalen.
- Suspecte cervicale, mediastinale en truncale klieren dienen onder beeldvorming ((endoscopische) ultrasonografie) cytologisch te worden gepuncteerd indien de status van de desbetreffende lymfklieren voor beleidsbepaling relevant is.

M

- CT van de thoraxapertuur tot en met de bovenbuik voor afstandsmetastasen. Hierbij dient zowel oraal contrast ter markering van het oesofaguslumen en maag als intraveneus contrast (tenminste 35-45 gram Jodium t.b.v. levermetastasen) te worden toegepast. De coupedikte dient kleiner dan of gelijk aan 5 mm te zijn, te reconstrueren met 50% overlap.
- FDG-PET bij T3-oesofaguscarcinoom om afstandsmetastasen vast te stellen.

Literatuurbespreking:

Voor het beoordelen van een primaire tumorrespons na neoadjuvante behandeling heeft FDG-PET een sensitiviteit van 27-93% en een specificiteit van 42-95%, op basis van een systematische review van zeven studies [713](#). Deze review vond voor de lymfklier-herstadiëring een sensitiviteit van 16-68% en een specificiteit van 86-100%. De auteurs van deze review poolden de data niet omwille van een te grote heterogeniteit. Op basis van de gegevens in de review is het moeilijk af te leiden of het om echte klinische of statistische heterogeniteit gaat, dan wel om een drempel-effect wat zich wel leent tot meta-analyse. De sensitiviteit en specificiteit van CT bedraagt 33-55% en 50-71% respectievelijk, van EUS 50-100% en 36-100% respectievelijk, en van FDG-PET 71-100% en 55-100% respectievelijk [652](#). Globaal is de accuratesse van CT significant lager dan die van EUS ($p < 0,003$) en van FDG-PET ($p < 0,006$). De accuratesse van EUS is gelijk aan die van FDG-PET. De maximale gezamenlijke sensitiviteit en specificiteit op de SROC-curve van CT is 54%, van EUS 86% en van FDG-PET 85%. Bij een sensitiviteit van 90% is de specificiteit van CT 13%, van EUS 78% en van FDG-PET 78%.

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.

Radiotherapie planning

Voor het effect van FDG-PET op radiotherapie planning worden twee primaire studies geciteerd in het HTA rapport van Facey et al. [652](#). Deze studies rapporteren echter geen kwantitatieve gegevens.

Conclusies:

In TNM volgorde

T

Voor de vaststelling van de T-status van een oesofaguscarcinoom is endoscopische ultrasonografie (EUS) superieur aan andere diagnostische modaliteiten.

Niveau 1: A2 Eloubeidi [84](#); Catalano [93](#); B Vazques-Sequeiros [104](#); Heidemann [108](#)

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

Niveau 2: B Bais ¹⁴³; Choi ¹⁴⁴

N

Voor evaluatie van cervicale lymfkliermetastasen is uitwendige echografie het meest geschikt, waarbij suspecte klieren worden gepuncteerd.

Niveau 2: A2 Natsugoe ¹³⁶; B Bonvalot ¹³⁴; Van Overhage ¹³⁷

Het is aannemelijk dat FDG-PET en CT een lage sensitiviteit en een matig hoge specificiteit hebben voor de stadiëring van locoregionale (N) lymfklieren. EUS heeft een hoge sensitiviteit en lage specificiteit.

Niveau 2: A2 Facey ⁶⁵²; van Vliet ⁷³⁵

M

Het is aannemelijk dat voor de stadiëring van metastasen op afstand FDG-PET een betere diagnostische accuratesse heeft dan CT. FDG-PET heeft een matige sensitiviteit en een hoge specificiteit.

Niveau 2: A2 Facey ⁶⁵²; van Vliet ⁷³⁵

FDG-PET verbetert de selectie van patiënten met een T3-oesofaguscarcinoom voor een in opzet curatieve benadering.

Niveau 1: A1 Van Westreenen ¹⁴⁷

Herstadiëring na neoadjuvante behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van verschillende beeldvormende technieken voor herstadiëring na neoadjuvante behandeling?

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert niet om routinematig een EUS, PET of PET-CT te verrichten om interval-metastasen op te sporen na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom. Slechts in geval er een duidelijke klinische reden is om dit wel te doen kan een of een combinatie van deze onderzoeken verricht worden. Hierbij dient in het oog gehouden te worden dat zowel EUS als PET-CT slechts de specificiteit voor het vaststellen van lymfklier- respectievelijk afstandmetastasen doen toenemen.

Literatuurbespreking:

EUS

Zeven studies evalueerden het nut van EUS voor de herstadiëring van patiënten met een oesofaguscarcinoom na neoadjuvante behandeling. Het aantal geïnccludeerde patiënten varieerde tussen 49 en 110, met een totaal van 582. Slechts een studie was prospectief ⁸¹⁰, de overige zes studies waren retrospectief ^{798 802 803 806 809 814}. Deze zes studies hadden een hoog risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias en de afwezigheid van blinding. In de studie van Schneider et al. werd een blinde beoordeling van de referentietest en vermoedelijk ook de indextest uitgevoerd. Alle studies gebruikten histopathologie als referentietest.

Voor de tumorstadiëring nam de sensitiviteit globaal toe naargelang het T-stadium steeg (pT1: 0-22%; pT2: 7-63%; pT3: 52-98%), de specificiteit nam daarentegen af naargelang het T-stadium hoger was (pT1: 91-100%; pT2: 62-92%; pT3: 17-61%). Voor de herstadiëring van de lymfeklierstatus had EUS een lage sensitiviteit (52-82%) en specificiteit (29-71%).

PET/CT

Twee studies evalueerden het nut van PET/CT voor de herstadiëring van patiënten met een oesofaguscarcinoom na neoadjuvante behandeling.

In een retrospectieve studie includeerden Yen et al. 90 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus die neoadjuvante chemoradiotherapie ondergingen, en vóór oesofagectomie een herstadiëring ondergingen met EUS (N=83) en/of PET/CT (N=36) ⁸¹⁴. De diagnostische accuratesse van PET/CT voor de diagnose van lymfekliermetastasen werd vergeleken met histopathologie als referentiestandaard. De beeldvorming werd blind beoordeeld. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 43% respectievelijk 97%. Blom et al. includeerden 50 patiënten die na neoadjuvante chemoradiotherapie een curatieve

oesophagectomie zouden ondergaan ⁷⁹⁹. Allen ondergingen ze een PET/CT na neoadjuvante behandeling maar vóór chirurgie. De diagnostische accuratesse van PET/CT voor de diagnose van metastasen op afstand werd vergeleken met een referentiestandaard die bestond uit histopathologie of gerichte beeldvorming of biopsie. Blinding werd niet gerapporteerd. Tien procent van de patiënten had metastasen op afstand. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 80% en 98%, respectievelijk.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat EUS een beperkte diagnostische accuratesse heeft voor de herstadiëring van het tumorstadium na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom. De sensitiviteit neemt toe en de specificiteit af naargelang het tumorstadium stijgt.

Niveau 2: B Griffin 2012 ⁸⁰²; Kalha 2004 ⁸⁰³; Misra 2012 ⁸⁰⁶; Ribeiro 2006 ⁸⁰⁹; Schneider 2008 ⁸¹⁰; Yen 2012 ⁸¹⁴

Het is aannemelijk dat EUS een lage sensitiviteit en specificiteit heeft voor de herstadiëring van de lymfeklierstatus na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom.

Niveau 2: B Agarwal 2004 ⁷⁹⁸; Griffin 2012 ⁸⁰²; Kalha 2004 ⁸⁰³; Misra 2012 ⁸⁰⁶; Ribeiro 2006 ⁸⁰⁹; Yen 2012 ⁸¹⁴

Er zijn aanwijzingen dat PET/CT een lage sensitiviteit en hoge specificiteit heeft voor de herstadiëring van de lymfeklierstatus na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom.

Niveau 3: B Yen 2012 ⁸¹⁴

Er zijn aanwijzingen dat PET/CT een matige sensitiviteit en hoge specificiteit heeft voor de diagnose van metastasen op afstand na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom.

Niveau 3: B Blom 2011 ⁷⁹⁹

Overwegingen:

Er zijn aanwijzingen dat in Nederland het percentage patiënten met interval-metastasen tussen 5 en 10% ligt. De diagnostische waarde van een EUS in het kader van herstadiëring na neoadjuvante behandeling is gering en dient niet routinematig te worden verricht. Er zijn daarnaast onvoldoende literatuurgegevens om de effectiviteit te bepalen van het verrichten van PET-CT na chemoradiatie voor de detectie van interval-metastasen.

Herstadiëring tijdens/na response assesment

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van verschillende beeldvormende technieken voor response assessment na neoadjuvante behandeling?

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert om niet routinematig EUS of PET (PET-CT) te verrichten om de respons op neoadjuvante therapie voor oesofaguscarcinoom te evalueren. Indien een of een combinatie van beide diagnostische modaliteiten wordt overwogen om de respons op neoadjuvante therapie te evalueren dient dit slechts in studieverband te gebeuren.

Literatuurbespreking:

Herstadiëring tijdens response assessment

PET of PET/CT

Eén prospectieve studie bestudeerde de diagnostische accuratesse van PET voor de evaluatie van de behandelrespons 2 weken na de start van neoadjuvante chemoradiotherapie van 100 patiënten met een oesofaguscarcinoom ⁸¹¹. Deze studie vormde een onderdeel van een ruimere gerandomiseerde studie. Blinding werd niet gerapporteerd. De sensitiviteit was hoog (91%) door het hanteren van een zeer sensitieve definitie van metabole respons (>0% afname in SUVmax werd als respons gedefinieerd). De specificiteit was echter laag (50%).

CT

In een prospectieve studie bestudeerden Van Heijl et al. de diagnostische accuratesse van 3D-CT voor de evaluatie van de behandelrespons na 2 weken neoadjuvante chemoradiotherapie van 39 patiënten met een oesofaguscarcinoom ⁸¹². Deze studie vormde eveneens een onderdeel van een ruimere gerandomiseerde studie. Blindering werd niet gerapporteerd. Indien non-respons gedefinieerd werd als een 0% afname van het tumorvolume gemeten met CT bedroegen de sensitiviteit en specificiteit 35% en 77%, respectievelijk, voor de diagnose van een behandelrespons.

Herstadiëring na respons assessment

EUS

Een goede systematische review van Ngamruengphong et al. vond zeven studies, gepubliceerd vóór februari 2008, die de diagnostische accuratesse van EUS beoordeelden voor de evaluatie van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom ⁸⁰⁷. De definitie van echografische en pathologische respons was heterogeen. De sensitiviteit varieerde tussen 20 en 100%, de specificiteit tussen 36 en 100%. De oppervlakte onder de ROC-curve bedroeg 0.86 (95%CI 0.77-0.96).

Sinds het review van Ngamruengphong et al. werden nog twee studies gepubliceerd. Owaki et al. includeerden 33 patiënten met een potentieel resectabel plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus die neoadjuvante chemoradiotherapie ondergingen ⁸⁰⁸. EUS criteria voor behandelrespons waren: een hypo-echogene zone (vitale tumor) en hyper-echogene spots (fibrose). Dit werd onderverdeeld in een graad 1-3. Graad 1 (weinig respons) bestond uit een hypo-echogene zone met hyper-echogene spots in minder dan één derde van het hypo-echogene gebied. Graad 2 bestond uit een hypo-echogene zone met hyper-echogene spots in meer dan één derde van het gebied en bij een graad 3 was er (bijna) geen hypo-echogene zone meer zichtbaar. De histopathologie werd blind beoordeeld. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 95% en 85%, respectievelijk.

In een prospectieve studie includeerden Schneider et al. 80 patiënten met een gelokaliseerd resectabel oesofaguscarcinoom die neoadjuvante chemoradiotherapie ondergingen ⁸¹⁰. De beoordeling van de referentietest (histopathologie) en vermoedelijk ook de indextest gebeurden blind. Met als criterium het volledig verdwijnen van de tumor (i.e. complete respons) bedroegen de sensitiviteit en specificiteit 64% en 74%, respectievelijk.

PET of PET/CT

Drie goede recente systematische reviews bestudeerden de diagnostische accuratesse van PET of PET/CT voor de evaluatie van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom ^{805 807 800}. Globaal werden dezelfde studies teruggevonden en gaven de meta-analyses zeer gelijkaardige resultaten. Zo rapporteerden Chen et al. een gepoolde sensitiviteit en specificiteit van 70.3% (95%CI 64.4-75.8%) respectievelijk 70.1% (95%CI 65.1-74.8%); Kwee et al. rapporteerden 67% (95%CI 62-72%) respectievelijk 68% (95%CI 64-73%). De oppervlakte onder de ROC curve bedroeg 0.82 in het review van Chen et al., 0.78 in het review van Kwee et al. en 0.80 in het review van Ngamruengphong et al. Deze laatste review rapporteerde geen significante verschillen in diagnostische accuratesse in functie van het type neoadjuvante behandeling (chemotherapie versus chemoradiotherapie) of het type scanner (PET versus PET/CT).

Drie bijkomende studies bestudeerden de diagnostische accuratesse van PET (N=1) ⁸¹⁵ en/of PET/CT (N=2) ^{801 804} voor de evaluatie van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom. In totaal werden hierin 170 patiënten geïnccludeerd. Twee studies waren prospectief ^{815 801}, één studie retrospectief ⁸⁰⁴. Enkel in de studie van Kauppi et al. werd de beoordeling van de referentietest (histopathologie) en vermoedelijk ook de indextest blind uitgevoerd ⁸⁰⁴. De criteria voor metabole respons en voor pathologische respons verschilden sterk tussen de verschillende studies (tabel 1). Globaal was de sensitiviteit laag (range 52-79%). De specificiteit was laag voor PET (45%) en matig voor PET/CT (75-87%).

Tabel 1. Diagnostische accuratesse van PET en PET/CT voor de beoordeling van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van oesofaguscarcinoom.

Studie	Criterium voor respons	Sensitiviteit	Specificiteit
PET			
Zum Buschenfelde 2011 ⁸¹⁵	≥35% afname SUVmax	67%	45%
PET/CT			
Gillies 2012 ⁸⁰¹	≥42% afname SUVmax	52%	87%
Kauppi 2012 ⁸⁰⁴	≥67% afname SUVmax	79%	75%

CT

In een systematische review van Westerterp et al. werd ondermeer de diagnostische accuratesse beoordeeld van CT voor de evaluatie van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom ⁸¹³. In de 4 geïnccludeerde studies varieerde de sensitiviteit tussen 33 en 55% en de specificiteit tussen 50 en 71%.

Conclusies:

Herstadiëring tijdens response assessment

Er zijn aanwijzingen dat PET een goede sensitiviteit en lage specificiteit heeft voor de beoordeling van de behandelrespons 2 weken na de start van neoadjuvante behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom.

Niveau 3: B Van Heijl 2011 ⁸¹¹

Er zijn aanwijzingen dat CT een lage sensitiviteit en specificiteit heeft voor de evaluatie van de behandelrespons 2 weken na de start van neoadjuvante behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom.

Niveau 3: B Van Heijl 2011 ⁸¹²

Herstadiëring na respons assessment

Het is aannemelijk dat EUS een matige diagnostische accuratesse (oppervlakte onder de ROC-curve = 0.86) heeft voor de beoordeling van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom. De gerapporteerde resultaten zijn echter heterogeen.

Niveau 2: B Ngamruengphong 2010 ⁸⁰⁷; Owaki 2012 ⁸⁰⁸; Schneider 2008 ⁸¹⁰

Het is aannemelijk dat PET en PET-CT een lage diagnostische accuratesse (oppervlakte onder de ROC-curve = 0.78 - 0.82) hebben voor de beoordeling van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom. De gerapporteerde resultaten zijn echter heterogeen.

Niveau 2: B Kwee 2010 ⁸⁰⁵; Ngamruengphong 2010 ⁸⁰⁷; Chen 2011 ⁸⁰⁰; Zum Buschenfelde 2011 ⁸¹⁵; Gillies 2012 ⁸⁰¹; Kauppi 2012 ⁸⁰⁴

Er zijn aanwijzingen dat CT een lage sensitiviteit en specificiteit heeft voor de evaluatie van de behandelrespons na neoadjuvante behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom.

Niveau 3: B Westerterp 2005 ⁸¹³

Overwegingen:

Er is onvoldoende bewijs dat het vervolgen van de SUV bij FDG-PET implicaties heeft voor het therapeutische beleid. Wat wel opvalt, is dat de gerapporteerde resultaten voor zowel EUS als PET (PET-CT) heterogeen zijn. Om deze reden zijn meer studies noodzakelijk om de response assessment na neoadjuvante therapie vast te stellen.

Minimaal invasieve chirurgische stadiëring

Aanbevelingen:

Minimaal invasieve chirurgische stadiëring met behulp van thoracoscopie en laparoscopie is geïndiceerd bij afwijkingen para-oesofageaal van onduidelijke aard, gevonden bij niet-invasieve stadiëring. Voorts kan laparoscopie worden overwogen bij carcinomen op de gastro-oesofageale overgang en cardiacarcinomen die als T3/T4 worden gestadieerd met een niet-invasieve techniek.

Literatuurbespreking:

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 en endoechografie/CT worden gevolgd door thoracoscopie en/of laparoscopie al dan niet gecombineerd met laparoscopische echografie ¹⁶².

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% ¹⁶². 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 ^{163 164}.

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 ^{165 166}.

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 ^{167 168 169}. Slechts één onderzoek voldoet aan bovenstaand criterium ¹⁷⁰. In dit onderzoek is de goede 'accuracy' voor CT/EUS voor de T3/T4-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 ^{171 172}. 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 ^{166 167 173}.

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 ¹⁷⁴. Kosteneffectiviteitsanalyses zijn niet verricht.

Conclusies:

Thoracoscopische 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.

Niveau 3: C Krasna ¹⁶²; Krasna ¹⁶³; Whyte ¹⁶⁴

Laparoscopie heeft een hogere specificiteit ten opzichte van CT-scan met betrekking tot M-stadiëring.

Niveau 1: A2 Romijn ¹⁷²; Wakelin ¹⁷⁰

Laparoscopische echografie heeft slechts beperkte meerwaarde ten opzichte van laparoscopie.

Niveau 3: C Bemelman ¹⁷¹; Luketich ¹⁷⁴; Nguyen ¹⁶⁵; Romijn ¹⁷²

Diagnostische pathologie/cytologie

Literatuurbespreking:

Voor biopsie zie hoofdstuk [pathologie](#).

Pathologie

Aanbevelingen:

Het hoofdstuk pathologie is onderverdeeld in subhoofdstukken [Pre-operatieve diagnostiek](#), [Postoperatieve classificatie en stadiering](#), [Resectiepreparaat](#) en [Prognostische factoren](#). De aanbevelingen voor alle hoofdstukken pathologie vindt u hieronder.

Het pathologieverslag 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 pathologieverslag van een resectiepreparaat dient ten minste informatie te geven over lokatie van tumor ten opzichte van de gastro-oesofageale overgang (TNM, Siewert optioneel), het histologische type tumor, de tumorgraad, de tumordiameter, de invasiediepte (pT), de relatie van de tumor met de chirurgische resectieranden (proximaal/distaal en circumferentieel gemeten in mm) en maagserosa.

Het totale aantal lymfklieren, het aantal lymfklieren met metastasen en de lokatie hiervan en effect van neoadjuvante therapie. Optioneel zijn de vermelding van de aanwezigheid van Barrettmucosa, vasoinvasieve groei, extranodale groei.

Zie ook aanvullende aanbevelingen (consensus based, versie 3.1 2014) over [resectievrije marge](#) van het hoofdstuk prognostische factoren.

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Pre-operatieve diagnostiek

Aanbevelingen:

Voor de aanbevelingen zie hoofdstuk [Pathologie](#).

Literatuurbespreking:

Oesofago-gastro-duodenoscopie

Gastroscoopie 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 [81](#) [82](#).

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 [56](#) [57](#) [58](#) [59](#). Aanbevolen wordt om ten minste zes bipten uit de rand van de tumor in te sturen voor pathologisch onderzoek [60](#). Wanneer de MDL-arts de oesofagus verdacht vindt voor maligniteit en de bipten negatief zijn, wordt er altijd opnieuw gebiopteerd. In het biopsieverslag wordt het type tumor (volgens WHO) vermeld. Optioneel is de vermelding van de aanwezigheid van Barrettmucosa.

Pathologie: postoperatieve classificatie en stadiëring

Aanbevelingen:

Voor de aanbevelingen zie hoofdstuk [Pathologie](#).

Literatuurbespreking:

De uiteindelijke classificatie en stadiëring vindt plaats aan de hand van het resectiepreparaat. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de onderwerpen die in het verslag van het pathologisch onderzoek van resectiepreparaten aan bod moeten komen.

Classificatie

Tumoren worden geclassificeerd volgens de WHO-classificatie (2000) (zie [bijlage 16](#)).

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 [6 7](#). Bij twijfel wordt veelal de minst gunstige differentiatiegraad weergegeven.

Resectiepreparaat

Aanbevelingen:

Voor de aanbevelingen zie hoofdstuk [Pathologie](#).

Literatuurbespreking:

Verslaglegging

Mucosectomieën worden hier niet behandeld. Dit wordt besproken in de richtlijn Barrett. 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), maagserosa en het aantal lymfkliermetastasen.

Stadiëring volgens de TNM-classificatie is minimaal vereist om (internationale) vergelijkingen te kunnen maken. Deze classificatie is eenduidig, gemakkelijk toepasbaar en klinisch relevant [6 7 8 9](#). Adenocarcinomen van de oesofagus-/maagovergang zijn vaak lastig te classificeren, omdat ze kunnen uitgaan van metaplastisch cilinderepitheel in oesofagus, maagcardia of maagcorpus/-fundus en omhoog groeien. Siewert en Stein hebben een classificatie voorgesteld die is gebaseerd op de afstand van het centrum van de bulk van de tumor tot de gastro-oesofageale overgang. In de TNM-classificatie 7 wordt een iets andere indeling gebruikt: adenocarcinomen, waarin de gastro-oesofageale overgang is betrokken. 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. Dit dient in het pathologieverslag vermeld te worden.

Prognostische factoren

Uitgangsvraag

Wat is de beste definitie voor radicaliteit (R0 / R1) ter plaatse van het circumferentiële resectievlak?

Aanbevelingen:

Voor de aanbevelingen versie 3.0 (2010) zie hoofdstuk [Pathologie](#).

Aanbevelingen versie 3.1 (2014)

Er wordt geadviseerd om in het pathologieverslag de afstand tussen de tumor en het circumferentiële resectievlak (CRM) in mm te vermelden.

Daarnaast wordt geadviseerd om alleen indien de tumor direct tot in het circumferentiële resectievlak reikt, het snijvlak als positief (R1) te beschouwen.

Literatuurbespreking:**Literatuurbespreking resectievrije marge versie 3.1 (2014)**

Radicaliteit ter plaatse van het circumferentiële resectievlak bij oesofagustumoren is vaak beschreven als prognostische factor. Er zijn echter ook veel studies waarbij geen verschil in overleving werd gevonden tussen R0 en R1 tumoren. De verschillen in uitkomst kunnen (deels) verklaard worden door methodologische verschillen. Zo zijn er onder andere verschillen in chirurgische benadering, neoadjuvante behandeling, T-stadium en het aantal geïncludeerde patiënten, maar ook in de definitie van een positief circumferentieel snijvlak. De Engelse Royal College of Pathologists (RCP) beschouwt tumorcellen binnen 1 mm van het snijvlak als positief, terwijl de Amerikaanse College of American Pathologists (CAP) alleen tumorcellen in het snijvlak als positief beschouwt. In versie 3.0 (2010) van de richtlijn werd alleen aanbevolen om de afstand tot het snijvlak in het pathologisch verslag te vermelden. Door de komst van de landelijke audit voor Upper GI carcinomen (DUCA) en om vergelijking tussen patiëntengroepen mogelijk te maken is het echter belangrijk om dezelfde definities te hanteren. In de literatuur werden 19 studies gevonden die de waarde van de circumferentiële resectiemarge (CRM) bestudeerden ^{787 791 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832}. In onderstaande tabellen zijn alleen de studies opgenomen, waarbij een duidelijke definitie van een positieve CRM werd gehanteerd en waarbij de afzonderlijke resultaten van patiënten met stadium (y)pT3 tumoren werden vermeld. In het afgelopen decennium is de behandeling van het oesofaguscarcinoom veranderd. In sommige studies werden de patiënten behandeld met alleen chirurgische resectie. In andere studies werd ook neoadjuvante behandeling gegeven aan alle of aan een deel van de patiënten. Het is onduidelijk of neoadjuvante behandeling effect heeft op de waarde van de CRM. Daarom zijn de resultaten van studies met en zonder neoadjuvante behandeling afzonderlijk beoordeeld. Tabel 1 toont de drie retrospectieve cohort studies bij patiënten, die geen neoadjuvante behandeling kregen ^{791 820 831}. In geen van deze studies werd een significant verschil in overleving gevonden indien de Engelse (RCP) definitie voor R1 werd gebruikt. Alleen in de studie van Verhage was er een verschil in overleving bij gebruik van de Amerikaanse (CAP) definitie. In de desbetreffende studie werden in dezelfde patiëntengroep beide methodes bekeken, waarbij de CAP definitie werd aanbevolen ⁸³¹. In de studie van Khan werd de RCP definitie vergeleken met een incomplete CAP definitie, waarbij patiënten met een CRM > 1 mm niet werden meegenomen in de analyse ⁸²⁰.

Tabel 1. Resultaten studies zonder neoadjuvante behandeling

Auteur (jaartal)	Aantal patiënten	Definitie CRM	Uitkomstmaat	Resultaat (P=)
Khan (2003) ⁸²⁰	67	0 mm vs. 0-1 mm	5-jaarsoverleving	20% vs. 26% (NS)
	267	< 1 mm vs. > 1 mm	5-jaarsoverleving	22% vs 24% (NS)
Griffith (2006) ⁷⁹¹	155 (subgroep)	< 1 mm vs. > 1 mm	overleving	NS
Verhage (2011) ⁸³¹	132	0 mm vs. > 0 mm	ziektevrije overleving	7,0 vs 16,3 mnd ($P<0,001$)
			overleving	9,4 vs 21,6 mnd ($P<0,001$)
		< 1 mm vs. > 1 mm	ziektevrije overleving	11,0 vs 18,0 mnd (NS)
			overleving	16,4 vs 21,0 (NS)

In tabel 2 zijn de twee retrospectieve cohort studies weergegeven waarbij patiënten met neoadjuvante chemoradiotherapie werden behandeld ^{816 819}. Aangezien de Nederlandse richtlijn neoadjuvante chemoradiotherapie aanraadt, zijn de studies waarbij patiënten neoadjuvante chemotherapie kregen hier buiten beschouwing gelaten.

De studie van Chao toont dat een grotere CRM een significant betere overleving geeft. Dit resultaat is echter alleen gebaseerd op univariate analyse ⁸¹⁶. Een multivariate analyse werd niet verricht. Ook een vergelijking tussen de RCP en de CAP definitie werd niet gemaakt. De studie van Harvin beschrijft de overleving van patiënten gestratificeerd volgens zowel de RCP als de CAP definitie. Alleen bij gebruik van de CAP definitie werd een significant verschil in overleving gevonden ⁷⁹¹.

Tabel 2. Resultaten studies met neoadjuvante behandeling

Auteur (jaartal)	Aantal patiënten	Definitie CRM	Uitkomstmaat	Resultaat (P=)
Chao (2011) ⁸¹⁶	151	0 mm vs. < 1 mm vs. > 1 mm	5-jaarsoverleving	6% vs 23% vs 40% ($P<0,05$)
			overleving	10,6 vs 16 vs 40 mnd ($P<0,05$)

			locaal recidief (50 mnd FU)	42,3% vs. 37,3% vs. 21,6% ($P=0.06$)
Harvin (2012) ⁸¹⁹	160	0 mm vs. > 0 mm	mean survival	8 vs 28 mnd ($P=0.01$)
			5-jaarsoverleving	19% vs. 28% ($P=0.01$)
		< 1 mm vs. > 1 mm	mean survival	50 vs 28 mnd (NS)
			5-jaarsoverleving	43% vs. 25% (NS)

Samenvattend zijn er slechts twee studies die de RCP en de CAP definitie vergeleken hebben, waarbij in 1 studie patiënten behandeld werden met alleen chirurgische resectie (18) en in de andere studie met neoadjuvante chemoradiotherapie ⁸¹⁹. Beide studies tonen de prognostische waarde van de CRM alleen bij gebruik van de CAP definitie.

Literatuurbespreking overige prognostische factoren versie 3.0 (2010)

Lymfklierstatus

De aanwezigheid en uitgebreidheid van lymfklier disseminatie behoort tot een van de belangrijkste prognosticators. Er zijn verscheidene onderzoeken naar de relevantie van het aantal lymfklieren in het resectiepreparaat.

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. In met name transhiatale resecties is het aantal lymfklieren gering. 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. Rapportage kan plaatsvinden volgens het TNM-systeem (optioneel).

Extranodale groei

Verscheidende recente publicaties (literatuurlijst) hebben het belang van extranodale (extracapsulaire) tumorgroei aangetoond. De aanwezigheid van extranodale groei betekent een significant slechtere lange termijn overleving. Tezamen met het T-stadium en de lymfklierratio, is in deze studies extranodale tumorgroei een onafhankelijke prognostische factor ⁶⁹³.

Extranodale groei is echter nog geen criterium voor opname in de huidige richtlijn vanwege het subjectieve karakter (optioneel).

Andere prognostische factoren

Veel prognostische parameters (hoeveelheid tumorweefsel, stromareactie, lymfangioinvasieve groei, vaso-invasieve groei, grootte van lymfkliermetastasen, biomarkers, aanwezigheid van een lymfocytair infiltraat) worden slechts in enkele onderzoeken geanalyseerd en hier niet verder besproken. Vermelding in pathologierapport is optioneel.

Conclusies:

Conclusies versie 3.1 (2014)

Het is aannemelijk dat een positieve CRM gedefinieerd volgens de Amerikaanse (CAP) methode van prognostische waarde is. De CAP methode toont een betere correlatie met overleving dan de Engelse (RCP) methode.

Verhage 2011 ⁸³¹; Harvin 2012 ⁸¹⁹

Overwegingen:

Overige overwegingen versie 3.1 (2014)

Het aantal methodologisch goed uitgevoerde studies naar de prognostische betekenis van de CRM met de verschillende definities is zeer beperkt. Toch is een goede afspraak over de in Nederland te gebruiken definitie belangrijk om patiëntengroepen te kunnen vergelijken. De huidige literatuur is beperkt, maar heeft enige voorkeur voor de CAP methode. Juist omdat de literatuur beperkt is, dienen ook meer pragmatische argumenten meegewogen te worden. Bij de meeste maligniteiten (bijv. long, mamma, melanoom) wordt

alleen directe ingroei van de tumor in het snijvlak als niet radicaal beschouwd. Vooral bij andere gastro-intestinale tumoren (rectum en pancreas) wordt in de huidige richtlijnen een marge tot het resectievlak van < 1 mm als R1 beschouwd. Verder kunnen de aanbevelingen uit Europese richtlijnen (en daarmee de RCP methode) relevant zijn, om zo Nederlandse studie- en behandelingsresultaten te kunnen vergelijken met andere Europese landen.

Neoadjuvante behandeling

Aanbevelingen:

Voor de aanbevelingen zie hoofdstuk [Pathologie](#).

Literatuurbespreking:

Neoadjuvante therapie is op dit moment standaard voor de behandeling van oesofaguscarcinoom en dat betekent dat oesofagusresectiepreparaten in toenemende mate effecten van voorbehandeling tonen. Slijmmeren, keratine-ophopingen en fibrosegebieden worden gebruikt om gebieden te identificeren waar voor de behandeling tumor was gelokaliseerd. In deze gebieden worden over het algemeen geen vitale tumorcellen meer gevonden. Er is een aantal systemen om de respons op voorbehandeling te beoordelen, maar geen van deze systemen worden algemeen geaccepteerd en worden meestal gebruikt in researchsetting. Een eenvoudige manier om de respons te beoordelen is volgens Mandard. Dit systeem hanteert 5 graden van regressie:

1. volledige regressie,
2. minimale haardjes resterend tumorweefsel in fibrose/slijmmeren
3. tumor aanwezig, maar fibrose/ slijmmeren in de meerderheid
4. geringe tumorregressie: meer tumor dan fibrose
5. geen tekenen van tumorregressie.

Voor het goed beoordelen van tumorregressie is het uitnemen/onderzoeken van het gehele tumorgebied noodzakelijk

Protocollaire verslaglegging PALGA

Literatuurbespreking:

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen. Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie

[Maag-Oesofaguscarcinoom](#)

Voor informatie, ondersteuning ter plaatse en helpdesk : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700). Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP. Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Neoadjuvante behandelingen

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voor het bekijken van de evidence tabel [klik hier](#).

Neoadjuvante chemotherapie

Uitgangsvraag

Is preoperatieve behandeling (neoadjuvante chemotherapie) zinvol bij het oesofaguscarcinoom?

Aanbevelingen:

De werkgroep is unaniem van mening dat er geen indicatie is voor preoperatieve chemotherapie voor patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom.

Literatuurbespreking:

Literatuurbespreking versie 3.0 (2010)

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.

De voorbije jaren werden verscheidene gerandomiseerde fase III onderzoeken gepubliceerd waarin neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie wordt vergeleken met chirurgie alleen. Een overzicht van de onderzoeken gepubliceerd sinds de vorige versie van deze richtlijn wordt gegeven in een bijlage met evidence tabel.

Deze onderzoeken laten geen eensluidende resultaten zien. Van twee grote onderzoeken werd recent een update gepubliceerd. In de Intergroup Trial werden 443 patiënten met een adenocarcinoom of een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus gerandomiseerd tussen preoperatieve chemotherapie bestaande uit drie kuren met de combinatie cisplatinum en 5-fluorouracil gevolgd door chirurgie of chirurgie alleen ⁶⁸⁷. Patiënten met stabiele ziekte of een respons op de chemotherapie kregen ook twee postoperatieve kuren. Het aantal microscopisch complete (R0) resecties was 63% in de groep van patiënten die waren behandeld met chemotherapie versus 59% in de groep van patiënten die geen voorbehandeling hadden gekregen. De overleving in beide groepen verschild niet significant, hoewel de cijfers niet opnieuw gerapporteerd werden in deze update. In een update van het *Medical Research Council* (MRC) onderzoek werd een significant betere overleving na neoadjuvante chemotherapie gerapporteerd ⁶³⁴. In dit onderzoek werden 802 patiënten gerandomiseerd tussen twee kuren preoperatieve chemotherapie met cisplatinum en 5-fluorouracil gevolgd door chirurgie versus chirurgie alleen. Het aantal microscopisch complete resecties werd eerder reeds gerapporteerd en bedroeg 60% in de groep van patiënten die waren voorbehandeld met chemotherapie versus 54% in de groep van patiënten zonder voorbehandeling. De totale overleving was significant beter in de chemotherapiegroep (HR 0.84; 95%CI 0.72-0.98; p=0.03). De vijfjaarsoverleving bedroeg 23% in de chemotherapiegroep en 17% in de groep met alleen chirurgie. Ook de ziektevrije overleving was significant beter in de chemotherapiegroep (HR 0.82; 95%CI 0.71-0.95; p=0.003). Een subgroepanalyse toonde dat dit verschil in overleving onafhankelijk was van het type carcinoom

(adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom).

Een kleiner Chinees onderzoek van minder goede kwaliteit toonde geen verschil in overleving na neoadjuvante chemotherapie ⁶⁴⁶. In dit onderzoek werden 473 patiënten gerandomiseerd tussen preoperatieve radiotherapie, preoperatieve chemotherapie, preoperatieve chemoradiotherapie of chirurgie alleen. De preoperatieve chemotherapie bestond uit een combinatie van mitomycine, cisplatinum en 5-fluorouracil. Het aantal R0 resecties was 87% in de chemotherapiegroep versus 73% in de groep zonder voorbehandeling. De driejaarsoverleving was 57% in de chemotherapiegroep en 53% in de groep met alleen chirurgie en verschilde niet significant. Ook de vijfjaarsoverleving verschilde niet significant, maar hiervan werden geen cijfers gerapporteerd.

Cunningham et al. rapporteerden de resultaten van de *Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy* (MAGIC) trial ⁶⁵⁰. In dit onderzoek werden 503 patiënten met een adenocarcinoom van de maag en de gastro-oesofageale overgang (131 patiënten) gerandomiseerd tussen drie preoperatieve en drie postoperatieve kuren chemotherapie met epirubicine, cisplatinum en 5-fluorouracil enerzijds versus chirurgie alleen anderzijds. De totale overleving was significant beter in de chemotherapiegroep (HR 0.75; 95%CI 0.60-0.93; p=0.009). De vijfjaarsoverleving bedroeg 36% in de chemotherapiegroep en 23% in de groep met alleen chirurgie. Sensitiviteitsanalyses toonden dat deze resultaten evenzeer gelden in de subgroep met een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang (hoewel de cijfers niet in detail werden weergegeven).

In de geüpdatete Cochrane Review van Malthaner et al. werden de resultaten van 11 (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 ⁶⁹⁷. De 11 studies includeerden een totaal van 2.019 patiënten. Het aantal R0 resecties verschilde niet tussen beide groepen (RR 1.05, 95%CI 0.97-1.15). De hazard ratio gebaseerd op een random-effects-model liet eveneens geen verschil zien in mortaliteit tussen preoperatieve chemotherapie en chirurgie alleen (HR 0.88, 95%CI 0.75-1.04). Er werd een 12% afname in sterfterisico vastgesteld ten gunste van preoperatieve chemotherapie. Het aantal postoperatieve overlijdens (RR 0.91, 95%CI 0.65-1.28), niet-fatale complicaties (RR 0.90, 95%CI 0.76-1.06) en tumorrecidieven (RR 0.81, 95%CI 0.54-1.22) verschilde niet tussen beide groepen. De conclusie van de reviewers dat er onvoldoende bewijs was om preoperatieve chemotherapie aan te bevelen bleef ook na deze update ongewijzigd. Deze resultaten liggen in de lijn van een recentere, doch minder volledige systematische review ⁶⁶².

In tegenstelling tot Malthaner et al. vonden Gebski et al. wel een net significant verminderd sterfterisico ten gunste van preoperatieve chemotherapie ⁶⁵⁹. Gebski et al. includeerden in hun analyse wel slechts 8 van de 11 onderzoeken die Malthaner et al. includeerden. De resultaten van deze review werden echter niet opgenomen in de evidence tabellen gezien het ontbreken van een formele kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde onderzoeken.

De resultaten van Malthaner worden eveneens tegengesproken door een systematische review die alleen als abstract werd gepubliceerd (en daarom niet in de evidence tabellen opgenomen is) ⁷³⁰. Op basis van een meta-analyse van negen gerandomiseerde onderzoeken (waarvan er acht geïnccludeerd werden in de Cochrane review) werd een absoluut overlevingsvoordeel van 4.3% gevonden na vijf jaar (HR 0.87, 95%CI 0.79-0.95, p=0.003) en een absoluut voordeel in ziektevrije overleving van 4.4% na vijf jaar (HR 0.82, 95%CI 0.74-0.91, p=0.0001).

Voor het bekijken van de evidence tabel [klik hier](#).

Aanvullende literatuurbespreking versie 3.1 (2014)

In een update van de literatuur in september 2012 werden 2 nieuwe systematische reviews en 2 nieuwe RCTs gevonden. In een Cochrane Review van Vogt et al, een update van de eerdere Cochrane review van Malthaner et al, werden de resultaten van 12 (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 [Vogt 2006, update van Malthaner 2006]. De 12 studies includeerden 2.097 patiënten. Het aantal R0 resecties verschilde niet significant tussen beide groepen (HR 1.09, 95%CI 0.98-1.20). De hazard ratio, gebaseerd op een random effects model, liet eveneens geen verschil zien in mortaliteit tussen preoperatieve chemotherapie en chirurgie alleen (HR 0.88, 95%CI 0.75-1.04). De hazard ratio, gebaseerd op een fixed effects model, liet wel een significant verschil zien (HR 0.87, 95%CI 0.87-0.97, p=0.01). Er werd voor een random effects model gekozen omdat dat oorspronkelijk in het protocol was vastgelegd, de matige heterogeniteit (I²=40%) voor deze uitkomstmaat maakt een random effects model niet strikt noodzakelijk. Er werd een 12% afname in sterfterisico vastgesteld ten gunste van preoperatieve chemotherapie. Het aantal niet-fatale complicaties (HR 0.90, 95%CI 0.76-1.06) en tumorrecidieven (HR 0.81, 95%CI 0.54-1.22) verschilde niet significant tussen beide groepen. De conclusie van de reviewers dat

er onvoldoende bewijs was om preoperatieve chemotherapie aan te bevelen bleef ook na deze update ongewijzigd. Een meer recente systematische review van Xu et al. analyseerde de resultaten van 16 onderzoeken waarin patiënten met een potentieel resectabele tumor van de oesofagus werden gerandomiseerd tussen het krijgen van chemotherapie of geen chemotherapie voorafgaande aan een resectie ⁷⁷². De auteurs zochten ook in Chinese literatuurdatabases en vonden daar vijf Chinese studies. De overleving na 1 jaar verschilde niet significant tussen beide behandelgroepen, echter, na drie en na vijf jaar was de overleving in de groep die voorafgaande aan chirurgie chemotherapie had gekregen beter (RR 1.29, 95%CI 1.13-1.47 respectievelijk RR 1.31, 95%CI 1.13-1.51). Geen van de twee beschreven systematische reviews evalueerde de uitkomsten per histologisch subtype.

De eerste van de twee gevonden RCTs randomiseerde 169 patiënten met een plaveiselcel carcinoom van de thoracale oesophagus tussen preoperatieve chemotherapie gevolgd door chirurgie of chirurgie alleen ⁷⁶⁷. De chemotherapie bestond uit twee cycli cisplatine en etoposide, gevolgd door nog twee cycli bij een complete of partiële respons. De chemotherapie + chirurgie groep had een significant betere overleving (HR 0,71, 95%BI 0,51-0,98; p=0,03) en ziektevrije overleving (HR 0,72, 95%BI 0,52-1,00; p=0,02). Na twee en na vijf jaar was de overleving in de chemotherapie + chirurgie groep, in vergelijking met de chirurgie alleen groep, respectievelijk 42% vs. 30% en 26% vs. 17%. In de tweede gevonden RCT werden 169 patiënten met een adenocarcinoom van de distale oesophagus of de gastro-oesophageale overgang gerandomiseerd tussen perioperatieve chemotherapie met chirurgie of chirurgie alleen ⁷⁷³. De chemotherapie bestond uit twee of drie cycli preoperatieve fluorouracil + cisplatine en drie of vier postoperatieve cycli. Voor adenocarcinomen van de gastro-oesophageale overgang werd een betere overleving aangetoond in de groep die perioperatieve chemotherapie kreeg (HR 0,57, 95%BI 0,39-0,83). Dit was niet het geval voor de patiënten met een distaal oesophagus adenocarcinoom (HR 1,14, 95%BI: 0,47-2,80). Echter, er werden slechts 25 patiënten met een distaal oesophagus adenocarcinoom geïnccludeerd, wat de waarde van deze bevinding ondermijnt.

Conclusies:

Het is (opnieuw) aangetoond dat preoperatieve chemotherapie een kleine verbetering geeft in de overleving van patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom. Echter, eenduidig bewijs dat dit verschil significant is, is er niet.

Niveau 1: A2 Vogt 2006 , Xu 2012 ⁷⁷²; Allum 2009 ⁶³⁴; Cunningham 2006 ⁶⁵⁰; B Boonstra 2011 ⁷⁶⁷; B Kelsen 2007 ⁶⁸⁷; Cao 2009 ⁶⁴⁶; B Ychou 2011 ⁷⁷³

Overwegingen:

In het huidige TNM-classificatiesysteem (TNM classification of malignant tumours, seventh edition) worden tumoren van gastro-oesophageale overgang apart benoemd. Het is onduidelijk hoeveel patiënten in deze categorie geïnccludeerd werden in bovengenoemde studies. Derhalve is het niet mogelijk om de waarde van neoadjuvante chemotherapie voor patiënten met een tumor van de gastro-oesophageale overgang aan te geven. De Magic trial ⁶⁵⁰ was aanvankelijk ontworpen voor patiënten met een maagcarcinoom, maar in een amendement werden later ook patiënten met een distaal oesofaguscarcinoom geïnccludeerd. De positieve resultaten van deze studie golden in een subgroepanalyse ook voor deze groep. Verdere details over de absolute winst en aantal patiënten in deze subgroep werden niet gegeven noch de power van deze subanalyse zodat een valide conclusie over de waarde van neo-adjuvante chemotherapie voor tumoren van de distale oesofagus en gastro-oesophageale overgang niet gegeven kan worden.

De conclusie van de meta-analyses is dat er geen tot slechts een klein voordeel is voor neoadjuvante chemotherapie (Gebbski, Thirion, Malthaner zowel voor plaveiselcelcarcinomen als adenocarcinomen). Het is natuurlijk mogelijk dat met andere chemotherapie schema's er een ander resultaat zou zijn bereikt, maar dit is een veronderstelling. Het argument dat een ECF in de gemetastaseerde setting beter zou zijn dan CF (bij maagcarcinomen) kan niet als argument worden gebruikt om te stellen dat met een dergelijk schema betere resultaten zouden worden bereikt in de neoadjuvante setting. In de MAGIC studie zitten inderdaad een aantal patiënten met een distaal slokdarm of gastro-oesophageale overgang tumor. Hoewel de auteurs aangeven dat de resultaten van de MAGIC studie evenzeer gelden voor de tumoren van de gastro-oesophageale overgang als voor de maag zijn deze data niet beschikbaar en kunnen deze resultaten helaas niet worden meegenomen in de meta-analyses. Het is overigens wel waarschijnlijk dat wanneer deze patiënten in de meta-analyses zouden kunnen worden meegenomen er een positiever resultaat zou worden gevonden. Het is echter niet juist om de conclusie van de meta-analyses tegen te spreken door een studie te gebruiken waarin naast maagcarcinomen ook gastro-oesophageale tumoren en distale

oesofaguscarcinomen zijn geïnccludeerd. Het is ook inconsequent om deze studie te gebruiken om chemotherapie bij het adenocarcinoom van de slokdarm als standaard behandeling te beschouwen. Blijft onverlet dat het mogelijk is dat er voor distale oesofaguscarcinomen en gastro-oesofageale overgang tumoren een groter overlevingsvoordeel voor preoperatieve chemotherapie aanwezig is dan de meta-analyses aantonen waarin de data van de MAGIC studie niet zijn geïnccludeerd.

Cardiacarcinomen zijn over het algemeen niet opgenomen in de studies met preoperatieve chemoradiotherapie. Een valide uitspraak over de waarde van preoperatieve chemoradiotherapie bij een cardiacarcinoom kan dan ook niet worden gegeven. Voor de behandeling van deze tumoren verwijzen wij naar de richtlijn [maagcarcinoom](#).

Neoadjuvante chemoradiotherapie

Uitgangsvraag

Is preoperatieve behandeling (neoadjuvante chemoradiotherapie) zinvol bij het oesofaguscarcinoom?

Aanbevelingen:

Aanbeveling versie 3.0 (2010)

De werkgroep adviseert unaniem om patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom (met uitzondering van T1N0 tumoren) voorafgaand aan een operatie te behandelen met gelijktijdige chemoradiotherapie.

Aanbeveling versie 3.1 (2014)

De werkgroep is van mening dat deze voorafgaande behandeling bij voorkeur gebeurt met een schema waarbij de radiotherapie wordt gecombineerd met carboplatin en paclitaxel.

Literatuurbespreking:

Literatuurbespreking versie 3.0 (2010)

Het doel van preoperatieve chemoradiotherapie is het bereiken van een betere lokale controle en daarmee een betere overleving. De voorbije jaren verschenen een aantal matige tot goede systematische reviews die preoperatieve chemoradiotherapie vergeleken met chirurgie alleen. Een overzicht van de onderzoeken gepubliceerd sinds de vorige versie (2.0) van deze richtlijn wordt gegeven in [bijlage, evidence tabel]. In een systematische review van Jin et al. werden de resultaten van 11 studies geanalyseerd waarin patiënten met een potentieel resectabele tumor van de oesofagus werden gerandomiseerd tussen het krijgen van cisplatinum-gebaseerde chemoradiotherapie of geen chemoradiotherapie voorafgaand aan een resectie ⁶⁸¹. De 11 studies includeerden een totaal van 1.308 patiënten. Patiënten behandeld met preoperatieve chemoradiotherapie hadden een grotere kans op een R0 resectie dan patiënten behandeld met chirurgie alleen (OR 2.16; 95%CI 1.58-2.97). De vijfjaarsoverleving was significant beter in de chemoradiotherapiegroep (OR 1.46; 95%CI 1.07-1.99)¹. Een subgroepanalyse toonde dat dit voordeel in overleving enkel betrekking had op gelijktijdige chemotherapie en radiotherapie (OR 1.72; 95%CI 1.10-2.71) en niet op chemotherapie gevolgd door radiotherapie (OR 1.24; 95%CI 0.81-1.91). Een histologische subgroepanalyse toonde bovendien dat het voordeel in overleving niet van toepassing was op plaveiselcelcarcinomen. Belangrijk is dat het vastgestelde overlevingsvoordeel gepaard ging met een verhoogde kans op postoperatieve sterfte in patiënten behandeld met preoperatieve chemoradiotherapie (OR 1.68, 95%CI 1.03-2.73), hoewel de incidentie van postoperatieve complicaties vergelijkbaar was in beide groepen (OR 1.14, 95%CI 0.88-1.49). Patiënten behandeld met preoperatieve chemoradiotherapie toonden een verlaagde kans op locoregionaal recidief (OR 0.64, 95%CI 0.41-0.99), de kans op recidief op afstand was in beide groepen gelijk (OR 0.94, 95%CI 0.68-1.31).

De resultaten van Jin et al. worden grotendeels bevestigd door twee oudere systematische reviews ^{656 662} die zich elk baseerden op dezelfde zes gerandomiseerde studies. Fiorica et al. vonden een significant lagere driejaarssterfte in de chemoradiotherapiegroep (OR 0.53, 95%CI 0.31-0.93), dit ten nadele van een verhoogde kans op postoperatieve sterfte (OR 2.10, 95%CI 1.18-3.73). Ook hier toonde een histologische subgroepanalyse dat het overlevingsvoordeel enkel van toepassing was op adenocarcinomen.

De meest recente systematische review ⁶⁹⁶, zij het van beduidend mindere kwaliteit, vond twee bijkomende gerandomiseerde studies ten opzichte van Jin et al. Meta-analyse van de 13 geïnccludeerde studies bevestigde opnieuw de resultaten van Jin, hoewel moet opgemerkt worden dat één gerandomiseerde studie dubbel werd gerekend en dus vermoedelijk een vertekening veroorzaakte.

Het globale overlevingsvoordeel met preoperatieve chemoradiotherapie wordt overigens ook bevestigd in

de systematische review van Gebski et al. [659](#). Gebski et al. vonden echter wel een overlevingsvoordeel voor plaveiselcelcarcinomen behandeld met gelijktijdige chemoradiotherapie. De resultaten van deze review werden echter niet opgenomen in de evidence tabellen gezien het ontbreken van een formele kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde onderzoeken. De tien geïnccludeerde onderzoeken werden ook opgenomen in de review van Jin et al. en Lv et al. [681](#) [696](#).

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Aanvullende literatuurbespreking versie 3.1 (2014)

Twee nieuwe RCTs werden gevonden in de update uit 2012. Beide RCTs vergeleken gelijktijdige chemoradiotherapie (radiotherapie gecombineerd met carboplatin of cisplatin + paclitaxel) gevolgd door chirurgie met chirurgie alleen [769](#) [770](#). De eerste RCT includeerde plaveiselcelcarcinoom patiënten en vond een gunstiger overleving en ziektevrije overleving voor patiënten uit de chemoradiotherapie groep ($p=0.009$ respectievelijk 00005, HR niet gegeven) [769](#). Er was geen verschil in postoperatieve complicaties tussen de beide behandelgroepen. De sterfte ten gevolge van de behandeling was 3,8% vs. 0%. De tweede RCT includeerde patiënten met een plaveiselcel-, adeno- of ongedifferentieerd grootcellig carcinoom, en vond betere resultaten voor de chemoradiotherapie groep wat betreft het aantal R0 resecties (92% vs. 69%, $p<0.001$), de overleving (HR: 0.66, 95%CI 0.50-0.87) als de ziektevrije overleving (HR 0.50, 95%CI 0.36-0.69). De postoperatieve sterfte was gelijk in beide behandelgroepen (2% vs. 3% sterfte tot 30 dagen na chirurgie).

1) Door middel van het Bayes nomogram kan berekend worden wat een OR betekent bij een bepaald basisrisico van vijfjaarsoverleving. Een patiënt met een basisrisico van 40% vijfjaarsoverleving die behandeld wordt met chemoradiotherapie zal uitgaande van een OR van 1.46 een absolute overlevingswinst van ongeveer 9% hebben, of met andere woorden zijn vijfjaarsoverleving verhogen naar 49%.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat preoperatieve gelijktijdige chemoradiotherapie bij patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom leidt tot winst in lokale controle en overleving. Deze conclusie is gebaseerd op studies die cisplatinegebaseerde schema's gebruikten, en een studie die een carboplatin + paclitaxelschema gebruikte. De radiotherapiedosis varieerde in deze studies tussen 20 en 50.6 Gray.

Niveau 2: B Jin 2009 [681](#); Fiorica 2004 [656](#); Lv 2010 [769](#); A2 Van Hagen 2012 [770](#)

Overwegingen:

De reden dat de aanbeveling om patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom te behandelen met preoperatieve chemoradiotherapie een niveau 2 heeft wordt veroorzaakt doordat er slechts 1 A2 studie is en de kwaliteit van de andere beschreven studies. Op grond van de heterogeniteit van deze studies is het meest optimale behandelingschema niet duidelijk aan te geven. In de CROSS trial werden patiënten behandeld met wekelijkse toedieningen van carboplatin en paclitaxel gecombineerd met een dosis van 41.4 Gy in dagfracties van 1.8 Gy [770](#). De bijwerkingen van dit poliklinische schema waren zeer acceptabel en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit in deze studie was niet verhoogd ten opzichte van patiënten die geen voorbehandeling hadden gekregen. Op grond van deze gegevens en de ervaring in Nederland met dit schema geeft de werkgroep de voorkeur aan dit schema boven een schema met cisplatin bevattende chemotherapie gecombineerd met radiotherapie.

Neoadjuvante chemo- vs. neoadjuvante chemoradiotherapie

Uitgangsvraag

Is preoperatieve behandeling (neoadjuvante chemo- versus chemoradiotherapie) zinvol bij het oesofaguscarcinoom? En zo ja, wat is de voorkeurs neoadjuvante behandeling: chemotherapie of chemoradiotherapie?

Aanbevelingen:

Aanbeveling versie 3.0 (2010)

De werkgroep adviseert unaniem om patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom (met uitzondering van T1N0 tumoren) voorafgaand aan een operatie te behandelen met gelijktijdige chemoradiotherapie.

Literatuurbespreking:**Literatuurbespreking versie 3.0 (2010)**

In twee kleinere gerandomiseerde studies werd neoadjuvante chemotherapie rechtstreeks vergeleken met neoadjuvante chemoradiotherapie. Een Duits onderzoek toonde geen verschil in overleving na neoadjuvante chemoradiotherapie versus neoadjuvante chemotherapie ⁷²⁶. In dit onderzoek werden 119 patiënten gerandomiseerd tussen preoperatieve chemotherapie of preoperatieve gecombineerde chemoradiotherapie. De preoperatieve chemotherapie bestond in beide onderzoeksgroepen uit een combinatie van leucovorin, cisplatinum en 5-fluorouracil. Het aantal R0 resecties was 70% in de chemotherapiegroep versus 72% in de chemoradiotherapiegroep. De totale overleving verschilde niet significant tussen beide groepen (HR 0.67, 95%CI 0.41-1.07). De driejaarsoverleving bedroeg 30% in de chemotherapiegroep en 47% in de chemoradiotherapiegroep. In de eerder vermelde studie van Cao et al. ⁶⁴⁶ werden 473 patiënten gerandomiseerd tussen preoperatieve radiotherapie, preoperatieve chemotherapie, preoperatieve gecombineerde chemoradiotherapie of chirurgie alleen. De preoperatieve chemotherapie bestond in de chemotherapiegroep en de chemoradiotherapiegroep uit een combinatie van mitomycine, cisplatinum en 5-fluorouracil. Het aantal R0 resecties was 87% in de chemotherapiegroep versus 98% in de chemoradiotherapiegroep. De driejaarsoverleving was 57% in de chemotherapiegroep en 73% in de chemoradiotherapiegroep, maar statistische significantie van dit verschil werd niet gerapporteerd.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Aanvullende literatuurbespreking versie 3.1 (2014)

In de update van de literatuur in 2012 werd één nieuwe RCT van Burmeister et al gevonden, waarin 75 patiënten met adenocarcinoom tussen chemotherapie en chemoradiotherapie werden gerandomiseerd ⁷⁶⁸. Chemotherapie bestond uit een combinatie van cisplatine en fluorouracil. Deze trial beoogde oorspronkelijk 100 patiënten te includeren maar slaagde daar niet in door een te lange wachttijd voor de radiotherapie. Er werd geen significant verschil gevonden in overleving of progressievrije overleving tussen beide groepen (HRs: niet gerapporteerd, wel in curves weergegeven). De vijfjaarsoverleving was 36% in de chemotherapie groep, vs. 45% in de chemotherapie + radiotherapie groep (p=0,60). Graad 3 of hoger toxische reacties werden even vaak gezien in beide patiëntengroepen, en de postoperatieve sterfte was 0% in beide groepen. Het aantal R0 resecties verschilde niet significant (80,5% vs. 84,6%).

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

Hoewel er wel een trend lijkt te zijn dat de overleving na preoperatieve gelijktijdige chemoradiotherapie bij patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom beter is dan na preoperatieve chemotherapie is het verschil niet statistisch significant waarschijnlijk mede door het feit dat de studies onvoldoende gepowerd waren.

Premaligne afwijkingen en kleine tumoren**Literatuurbespreking:**

De premaligne afwijkingen en kleine tumoren worden in deze richtlijn niet besproken. Hier komt een verwijzing naar de Barrett richtlijn zodra deze beschikbaar is. Het concept van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) kunt u bekijken op www.mdl.nl. Deze link is geen onderdeel van de richtlijn, dit concept is niet geautoriseerd door de wetenschappelijke verenigingen.

Chirurgische behandeling

Literatuurbespreking:

Dit subhoofdstuk beschrijft de chirurgische en niet-chirurgische behandelingen voor het resectable oesofaguscarcinoom T1-3N0-3 M0. Aanbevelingen over de aanpak van premaligne en vroegcarcinomen (T1mucosaal) komen aan bod in de richtlijn over Barrett-oesofagus.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voor het bekijken van de evidence tabel [klik hier](#).

Chirurgische benadering en lymfeklierdissectie

Literatuurbespreking:

Chirurgische resectie is de behandeling van keuze bij carcinomen van de oesofagus cT1-3 N0-1 M0 indien metastasen op afstand zijn uitgesloten. Tumoren gelegen in de cervicale oesofagus worden in het algemeen met definitieve chemoradiotherapie behandeld (zie subhoofdstuk [Neo-adjuvante chemotherapie](#)). Voor carcinomen die zijn gelegen in de bovenste helft van de oesofagus (proximaal van en op het niveau van de carina) is een thoracotomie noodzakelijk om overzicht te krijgen over het operatiegebied. Via een laparotomie wordt de maag gemobiliseerd en een klierdissectie uitgevoerd. Voor (adeno)carcinomen van de distale oesofagus en de gastro-oesofageale overgang is de transhiatale oesofagusresectie zonder thoracotomie een goed alternatief. Een derde benadering is de linkszijdige thoracophrenicolaparotomie voor tumoren gelegen distaal van de carina. Via één incisie kan een radicale resectie van de primaire tumor plaatsvinden tezamen met een klierdissectie in zowel de thorax als de buik. Het doel van een lymfeklierdissectie 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. De gewenste lymfeklierdissectie bepaalt mede de operatieve benadering. Via een thoracotomie kan een intrathoracale lymfeklierdissectie 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 lymfeklierdissectie worden verricht. 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 geresceerd.

De grootte van de operatie, die afhankelijk is van de gekozen benadering (transthoracaal versus transhiataal), het al dan niet verrichten van een lymfeklierdissectie (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.

Tegenover de potentiële voordelen van een uitgebreide lymfeklierdissectie staan een mogelijk grotere morbiditeit en mortaliteit. In Japan is men al langer overtuigd van de voordelen van een uitgebreide lymfeklierdissectie op grond van gunstige overlevingspercentages, zelfs bij het bestaan van aangedane lymfklieren ²⁴¹. 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 lymfeklierdissecties. Een klein, prospectief gerandomiseerd onderzoek meldt de resultaten van tweevelds- (van de abdominale en thoracale klierstations) versus drievelds- (ook de cervicale stations) lymfeklierdissectie ²⁴². De vijfjaarsoverleving bedroeg respectievelijk 48% en 66%. De vijfjaarsoverleving in westerse series bedraagt gemiddeld rond 20% voor alle geresceerde patiënten ²³¹. 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% ²⁴³. 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 ²⁴⁴. Zij

ondergingen allen een drievelde-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.

Chirurgisch vs. niet-chirurgisch voor resectabel carc.

Aanbevelingen:

De werkgroep is unaniem van mening dat, totdat er meer vergelijkende data tussen chirurgie en andere behandelingsmodaliteiten of data van grote series van een andere modaliteit dan chirurgie beschikbaar zijn, chirurgische resectie onderdeel is van de standaardbehandeling voor het in opzet curatief resectabele oesofaguscarcinoom. Dit geldt ook voor de oudere patiënt (> 75 jaar) indien er geen contra-indicaties bestaan voor chirurgie.

Literatuurbespreking:

Chirurgische resectie werd altijd gezien als de behandeling van keuze bij carcinomen van de oesofagus indien metastasen op afstand zijn uitgesloten. Een aantal patiënten met een in principe resectabel oesofaguscarcinoom komt niet voor een resectie in aanmerking vanwege aanwezige comorbiditeit. Drie recente gerandomiseerde onderzoeken vergeleken definitieve chemoradiotherapie met chirurgie, al dan niet voorbehandeld met chemoradiotherapie. In het grootste onderzoek werden tussen 1993 en 2000 444 patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom (stadium T3-4 N0-1 M0) geëvalueerd voor randomisatie na inductie chemoradiotherapie ^{638 643}. Respons werd gedefinieerd als afname van de lengte van de tumor gemeten middels een slikfoto en verbetering van de passageklachten. Uiteindelijk werd een groep van 259 responders (57%) gerandomiseerd naar één van beide behandelopties, te weten chirurgie of definitieve chemoradiotherapie. De studiegroep betrof met name patiënten met een plaveiselcelcarcinoom (88%). De totale overleving verschilde niet significant tussen beide behandelgroepen (HR 0.90, p=0.49). De tweejaarsoverleving bedroeg 34% na chirurgie versus 40% na definitieve chemoradiotherapie. De behandelingsgerelateerde sterfte was significant hoger in de patiëntengroep behandeld met chirurgie: 9.3% versus 0.8% na chemoradiotherapie (p=0.0003). De sterfte in de chirurgie-arm is tweemaal zo hoog vergeleken met series uit hoogvolume-centra, waardoor de kwaliteit van de chirurgie kan worden betwist. In de postoperatieve fase was de levenskwaliteit slechter in de chirurgisch behandelde groep doch dit verschil verdween volledig na zes maanden follow-up ⁶⁴³. Na twee jaar ontwikkelde 33.6% van de patiënten na chirurgie een locoregionaal recidief vergeleken met 43.0% in de definitieve chemoradiotherapiegroep (p=0.0014). Dit uit zich in significant minder interventies voor dysfagie (dilatatatie, stent) in de chirurgiegroep: 24% versus 46% in de chemoradiotherapiegroep. Ook door het hoge percentage locoregionale recidieven na neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie moet de kwaliteit van de chemoradiotherapie en/of de chirurgie worden betwist.

Stahl et al. randomiseerden 172 patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom (stadium T3-4 N0-1 M0) tussen chemoradiotherapie alleen en chirurgische resectie voorbehandeld met chemoradiotherapie ⁷²⁷. In dit onderzoek vond de randomisatie plaats vóór de inductie chemotherapie. Alle patiënten hadden een plaveiselcelcarcinoom. De driejaarsoverleving was equivalent tussen beide behandelgroepen (31% na chemoradiotherapie alleen versus 24% na chirurgie, log-rank test voor equivalentie p=0.02). De progressievrije tweejaarsoverleving was significant beter in de chirurgisch behandelde groep (HR 2.1, 95%CI 1.3-3.5). De behandelingsgerelateerde sterfte daarentegen was significant hoger in de chirurgisch behandelde groep (12.8% versus 3.5%, p=0.03) en is ook in deze studie erg hoog vergeleken met de huidige Nederlandse en internationale maatstaven (3-5%).

In een kleiner Aziatisch onderzoek van mindere kwaliteit werden 81 patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom (stadium T1-4 N0-1 M0) gerandomiseerd naar oesofagusresectie of chemoradiotherapie ⁶⁴⁷. Ook hier werden enkel patiënten met een plaveiselcelcarcinoom geïnccludeerd. De mediane follow-up was 16,9 maanden. De tweejaarsoverleving verschilde niet-significant tussen beide groepen, en bedroeg 55% in de chirurgisch behandelde groep versus 58% in de patiëntengroep behandeld met chemoradiotherapie (RR 0.89; 95%CI 0.37-2.17). De kans op recidief bleek ongeveer even groot in beide groepen (RR 1.2; 95%CI 0.49-2.92). Belangrijk te vermelden is dat 5 van de 36 patiënten uit de chemoradiotherapie-arm alsnog een oesofagusresectie ondergingen en 4 van de 44 patiënten uit de chirurgie-arm postoperatief behandeld werden met radiotherapie.

Patiënten ouder dan 75 jaar werden systematisch uitgesloten uit de hogervermelde onderzoeken.

Nochtans toonden verschillende observationele studies aan dat chirurgie op een even veilige manier kan

gebeuren bij zorgvuldig geselecteerde oudere patiënten met een oesofaguscarcinoom als bij jongere patiënten [633](#) [642](#) [653](#) [689](#) [705](#) [718](#). Het probleem met deze onderzoeken is dat ze geen uitspraak toelaten over welke behandeloptie te verkiezen is bij oudere patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom. Twee recente retrospectieve studies vergeleken wel rechtstreeks een oesofagusresectie met definitieve chemoradiotherapie bij oudere patiënten met een oesofaguscarcinoom. De grootste studie vergeleek 341 patiënten behandeld met een oesofagusresectie met 389 patiënten behandeld met chemoradiotherapie [632](#). Alle patiënten waren ouder dan 65 jaar en hadden een stadium I (n=409) of II (n=321) (stadium I: T1N0; stadium II: T2N0, T3N0, T1N1 of T2N1) oesofaguscarcinoom. De totale overleving was significant beter in de chirurgisch behandelde groep (HR 1.92, 95%CI 1.58-2.34). De vijfjaarsoverleving was 45% in de patiëntengroep behandeld met oesofagusresectie versus 14% in de patiëntengroep behandeld met chemoradiotherapie. De betere overleving na chirurgie werd vooral gezien bij adenocarcinomen en stadium I tumoren. Er was geen verschil in overleving tussen chirurgie en chemoradiotherapie bij de plaveiselcelcarcinomen. Een klein Japans onderzoek vergeleek 40 patiënten behandeld met oesofagusresectie met 24 patiënten behandeld met chemoradiotherapie [691](#). Alle patiënten waren ouder dan 75 jaar. De mediane overleving bedroeg 22 maanden in de chirurgisch behandelde groep versus 13 maanden in de patiëntengroep behandeld met chemoradiotherapie. De vijfjaarsoverleving was respectievelijk 24% en 12%. Belangrijk te vermelden is dat in de patiëntengroep behandeld met chemoradiotherapie ook acht patiënten werden geïnccludeerd met niet-resectabele tumoren en vier patiënten met medische contra-indicaties voor chirurgie.

Bij patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom waar een niet-chirurgische behandeloptie gekozen wordt, bestaat in principe de keuze tussen definitieve chemoradiotherapie of radiotherapie alleen. In de geüpdate Cochrane review van Wong et al. werden de resultaten van 19 (gepubliceerde en niet-gepubliceerde) onderzoeken geanalyseerd waarin patiënten met een gelokaliseerd oesofaguscarcinoom werden gerandomiseerd tussen het krijgen van definitieve chemoradiotherapie of radiotherapie alleen [746](#). In de 11 onderzoeken die gelijktijdige chemoradiotherapie bestudeerden werd een lagere sterfte gevonden ten opzichte van radiotherapie alleen (HR 0.73, 95%CI 0.64-0.84). Ook de ziektevrije overleving (HR 0.56, 95%CI 0.4-0.78) en de kans op lokaal recidief (OR 0.6, 95%CI 0.39-0.92) waren in het voordeel van gelijktijdige chemoradiotherapie. In de acht onderzoeken die sequentiële chemoradiotherapie bestudeerden werd geen voordeel gevonden ten opzichte van radiotherapie alleen. Minsky et al. vergeleken definitieve chemoradiotherapie met dosisescalatie van radiotherapie tot 64.8 Gy versus 50.4 Gy [704](#). In dit onderzoek werden 218 patiënten met een oesofaguscarcinoom (stadium T1-4 N0-1 M0) gerandomiseerd tussen één van beide behandelopties. Er werd geen verschil in langetermijnoverleving gevonden (tweejaarsoverleving 31% na dosisescalatieradiotherapie versus 40% in de 50.4 Gy groep, maar de behandelingsgerelateerde sterfte was beduidend hoger in de patiëntengroep behandeld in de dosisescalatie arm (11 versus 2).

Niet-chirurgische behandelopties komen verder nog aan bod in het hoofdstuk over definitieve chemoradiotherapie.

Conclusies:

Bij gebrek aan eensluidende literatuur is er geen uitspraak te doen of er voor het resectabel oesofaguscarcinoom ruimte is voor chemoradiotherapie in plaats van chirurgie. Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus die een goede respons vertonen na chemoradiotherapie is de twee- en driejaarsoverleving gelijk aan chirurgie. Vergeleken met definitieve chemoradiotherapie leidt chirurgie tot een betere locoregionale controle maar gaat gepaard met een hogere behandelingsgerelateerde sterfte.

Niveau 2: B Bedenne [638](#); Stahl [727](#); Chiu [647](#); Green [663](#)

Er zijn aanwijzingen dat hogere leeftijd op zich geen contra-indicatie is voor een oesofagusresectie.

Niveau 3: B Abrams [632](#)

Bij patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom waar een niet-chirurgische behandeloptie gekozen wordt, heeft gelijktijdige chemoradiotherapie de voorkeur boven radiotherapie alleen. Er is geen plaats voor sequentiële chemoradiotherapie.

Niveau 2: B Wong [746](#)

Overwegingen:

Chirurgie is internationaal de standaardbehandeling voor het in opzet curatief resectabel oesofaguscarcinoom gezien het ontbreken van overtuigende vergelijkende data van andere behandelingsmodaliteiten [638](#) [727](#).

Definitieve chemoradiotherapie kan bij een geselecteerde groep patiënten met een resectabel oesofaguscarcinoom (met name plaveiselcelcarcinoom) eenzelfde twee- en driejaarsoverleving bereiken. Dit geldt met name voor tumoren die een klinisch gunstige respons vertonen op de chemoradiotherapie. Er is momenteel geen betrouwbare modaliteit om de gevoeligheid van de tumor en response op chemoradiotherapie te meten of te voorspellen.

De behandelingsgerelateerde sterfte na een chirurgische resectie van een oesofaguscarcinoom uit de studies van Stahl en Bedenne (respectievelijk 12.8% en 9.3%) zijn erg hoog en niet vergelijkbaar met de huidige Nederlandse cijfers (5%). De vijfjaarsoverleving van patiënten na chirurgie bedroeg in beide RCTs 20-25% en is daarmee ook beduidend lager dan de resultaten van Nederlandse studies (40% voor de Hulscher studie) ^{638 727}.

Definitieve chemoradiotherapie leidt tot een hoger percentage locoregionale recidieven en behandelingen (bijv. stentplaatsing) hiervoor.

Transthoracale versus transhiatale benadering

Aanbevelingen:

Bij tumoren zonder metastasen moet worden gestreefd naar een radicale resectie van het oesofaguscarcinoom. Een palliatieve resectie is contrageïndiceerd.

Tumoren van de proximale en mid-oesofagus (gelegen boven en op het niveau van de carina) dienen uitsluitend transthoracaal te worden geresecteerd.

De werkgroep is van mening dat voor type-I-tumoren een radicale transthoracale benadering met tweevelds-lymfklierdissectie van de abdominale en thoracale lymfklierstations de voorkeur heeft, mits de algemene conditie van de patiënt dit toelaat.

De werkgroep is unaniem van mening dat type-II-III tumoren bij voorkeur transhiataal moeten worden verwijderd met resectie van de distale peri-oesofageale lymfklieren, de lymfklieren langs de arteria gastrica sinistra en de peritruncale lymfklieren. In sommige gevallen is een linkszijdige thoracoabdominale benadering gerechtvaardigd indien uitbreiding van de tumor of het metastaseringspatroon daartoe aanleiding geven.

Literatuurbespreking:

Sinds de vorige versie van deze richtlijn werden drie gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd die een transthoracale resectie vergeleken met een transhiatale resectie. Belangrijk te vermelden is dat deze onderzoeken uitgevoerd zijn in de periode waarbij neoadjuvante behandeling nog niet als standaard werd toegepast. In een Nederlands onderzoek werden 220 patiënten met een adenocarcinoom van de middenste tot distale slokdarm of de cardia gerandomiseerd tussen een transthoracale of transhiatale oesofagusresectie ^{651 671 707}. De vijfjaarsoverleving bedroeg 29% (95%CI 20% - 38%) na transhiatale benadering versus 39% (95%CI 30% - 48%) na transthoracale benadering, een overlevingsverschil van 10% (95%CI 3% - 23%) dat overigens niet significant was ⁶⁷¹. Een subgroepanalyse, weliswaar niet volgens het 'intention to treat' principe, toonde een groter overlevingsvoordeel na transthoracale chirurgie bij patiënten met type I tumoren (vijfjaarsoverleving 37% na transhiatale benadering versus 51% na transthoracale benadering; $p=0.33$) ⁷⁰⁷. Bij patiënten met type II tumoren werd een dergelijk overlevingsvoordeel niet gevonden (vijfjaarsoverleving 31% na transhiatale benadering versus 27% na transthoracale benadering; $p=0.81$). Een subgroepanalyse volgens het aantal positieve lymfklieren toonde dat vooral patiënten met 1 tot 8 positieve lymfklieren baat hebben met een transthoracale benadering. Bij deze patiënten werd een locoregionale ziektevrije vijfjaarsoverleving gevonden van 23% na transhiatale benadering versus 64% na transthoracale benadering ($p=0.02$) ⁷⁰⁷. Transhiatale oesofagusresectie duurde minder lang (3,5 uur versus 6 uur, $p<0.001$), ging gepaard met minder bloedverlies (1 liter versus 1,9 liter, $p<0.001$) en pulmonale complicaties (27% versus 57%, $p<0.001$), en leidde tot een kortere hospitalisatieduur (15 dagen versus 19 dagen, $p<0.001$) ⁶⁷¹. Bij 199 patiënten van dit cohort werd ook de levenskwaliteit bestudeerd ⁶⁵¹. Drie en zes maanden postoperatief vertoonden patiënten na een transhiatale oesofagusresectie minder lichamelijke symptomen en drie maanden postoperatief hadden deze patiënten ook een hoger activiteitsniveau dan patiënten na een transthoracale oesofagusresectie. Dit verschil in levenskwaliteit was echter niet van blijvende duur en een jaar postoperatief bereikte de

levenskwaliiteit in beide groepen hetzelfde niveau als preoperatief.

In een pseudo-gerandomiseerde studie werden 87 patiënten met een resectabele stadium II of III slokdarmtumor toegewezen aan een transthoracale of transhiatale oesofagusresectie ⁶⁴⁸. Geen significante verschillen in overleving werden gevonden, maar de transhiatale benadering ging gepaard met een kortere operatieduur (385 versus 264 minuten) en minder naadlekkages (5% versus 27%). Levenskwaliiteit op 3, 6 en 12 maanden postoperatief was beter na de transhiatale benadering. Deze studie had weliswaar belangrijke methodologische tekortkomingen, zoals de pseudo-randomisatie en de afwezigheid van een intention-to-treat analyse. Bovendien werd in de analyse geen rekening gehouden met het effect van adjuvante behandeling die aan sommige patiënten werd toegediend.

Sasako et al. randomiseerden 167 patiënten met een adenocarcinoom van de cardia of subcardia (type II en III; maximale ingroei in slokdarm van 3 cm) tussen een totale maagresectie en onderste oesofagusresectie via een linkszijdige thoracoabdominale benadering of een transhiatale benadering ⁷²⁰. De morbiditeit was significant hoger in de linkszijdige thoracoabdominale groep. Drie patiënten stierven in het ziekenhuis na een linkszijdige thoracoabdominale ingreep versus geen enkele na een transhiatale ingreep. De totale vijfjaarsoverleving was 52% na transhiatale benadering versus 40% na linkszijdige thoracoabdominale benadering. De mediane overleving bedroeg respectievelijk 5,7 en 3,5 jaar. De ziektevrije vijfjaarsoverleving bedroeg 49% na transhiatale benadering versus 36% na linkszijdige thoracoabdominale benadering. Geen enkele van deze verschillen waren statistisch significant.

Conclusies:

Een transthoracale procedure duurt langer en gaat gepaard met meer bloedverlies en een toegenomen postoperatieve morbiditeit in vergelijking met een transhiatale procedure.

Niveau 3: B Hulscher ⁶⁷¹

Er zijn aanwijzingen dat een transthoracale procedure leidt tot een betere langetermijnoverleving bij patiënten met een type I oesofaguscarcinoom en bij patiënten met een type I-III met 1-8 tumor-positieve lymfklieren. 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.

Niveau 3: A2 Sasako ⁷²⁰; B Omloo ⁷⁰⁷

Overwegingen:

Momenteel wordt in de meeste centra internationaal en in Nederland neoadjuvante therapie gegeven. Het is niet duidelijk in hoeverre dit van invloed is op de te kiezen chirurgische benadering en uit te voeren lymfklierdissectie.

Met de huidige diagnostische modaliteiten (EUS, CT, FDG-PET) is preoperatief niet goed vast te stellen of en hoeveel lymfklieren door tumor zijn ingenomen.

Indien de transhiatale benadering gekozen wordt dienen tenminste de distale peri-oesofageale, lymfklieren langs de arteria gastrica sinistra en de peritruncale klieren meegenomen te worden. Over het nut van een uitgebreidere dissectie van de overige lymfklierstations voor het type II-III oesofaguscarcinoom zijn geen studies beschikbaar.

De linkszijdige thoracoabdominale benadering heeft als voordeel dat via één incisie toegang wordt verkregen tot de thorax en de bovenbuik. Er kan zowel een maagresectie met Roux-Y reconstructie worden verricht als een oesofagusresectie met het creëren van een buismaag. Eveneens is een klierdissectie in de bovenbuik en van de klierstations in het onderste en middelste mediastinum goed mogelijk. Mogelijke indicaties voor deze benadering zijn bijvoorbeeld patiënten met een tumor type II-III waarbij preoperatief moeilijk is in te schatten of een totale maagresectie volstaat of een slokdarmcardiaresectie uitgevoerd dient te worden.

Oesofaguscardiaresectie versus totale maagresectie

Aanbevelingen:

Bij tumoren gelegen rond de gastro-oesofageale overgang (type II en III) zonder afstandsmetastasen dient een radicale resectie van het carcinoom met een ruime marge te worden verricht, met medenemen van de drainerende lymfklierstations via een oesofaguscardiaresectie danwel een maagresectie.

Literatuurbespreking:

De literatuur aangaande oesofaguscardiaresectie versus totale maagrectie bij patiënten met een carcinoom van de gastro-oesofagale overgang (Siewert type II-III) is beperkt tot observationele onderzoeken. Belangrijk te realiseren hierbij is dat het preoperatief niet betrouwbaar is vast te stellen waar de tumor is gelegen volgens de indeling van Siewert. Daarnaast is in de meeste onderzoeken de toegepaste chirurgische benadering en uitgebreidheid van de resectie sterk afhankelijk van de keuze van de individuele chirurg. Tenslotte is in de meeste onderzoeken niet aangegeven welke klierstations (abdominaal en mediastinaal) zijn verwijderd en waar zich de positieve klieren bevonden. De grootste reeks van patiënten bestond uit 361 patiënten met een type-I tumor, 271 patiënten met een type-II tumor en 370 patiënten met een type-III tumor [722](#). Hiervan ondergingen 387 patiënten een oesofagusrectie (met proximale maagrectie) en 615 patiënten een totale maagrectie (met distale oesofagusrectie). De 30-dagenmortaliteit was significant hoger na transthoracale oesofagusrectie dan na een totale maagrectie (6.9% versus 2.9%). Verschillen in postoperatieve morbiditeit of kwaliteit van leven worden niet vermeld in deze studie. Multivariaat-analyse toonde dat ondermeer een macroscopische en microscopische complete (R0) resectie een onafhankelijke prognostische factor is voor de vijf- en tienjaarsoverleving. De chirurgische benadering daarentegen had geen onafhankelijk effect op de langetermijnoverleving. In een subgroep patiënten met een type II tumor (n=206) was de overleving na een totale maagrectie (D2 resectie) gelijk aan een oesofagusrectie. Gelijkwaardige resultaten werden gevonden in vier andere patiëntenreeksen [636](#) [678](#) [682](#) [700](#). In de studie van Barbour et al. komt naar voren dat een krappe marge op de slokdarm ten opzichte van de tumor (ex vivo gemeten minder dan 3,8 cm) geassocieerd is met een microscopisch positief snijvlak en een ongunstige overleving [636](#). Tenslotte werd in de studie van Johansson geen verschil gevonden tussen lokalisatie van het tumorrecidief (chirurgisch veld, anastomose, systemisch) bij 90 patiënten die een oesofagusrectie (n=63) of een totale maagrectie met Roux-Y reconstructie (n=27) ondergingen [682](#).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat bij patiënten met een carcinoom van de gastro-oesofagale overgang (type II-III) die een R0 resectie kunnen ondergaan, oesofaguscardiaresectie geen overlevingsvoordeel biedt ten opzichte van een totale maagrectie.

Niveau 2: B Siewert [722](#); Barbour [636](#); Ito [678](#); Johansson [682](#); Mattioli [700](#)

Overwegingen:

In de meeste Nederlandse ziekenhuizen bestaat een ruime ervaring met zowel de transhiatale oesofagusrectie en de totale maagrectie met medenemen van de distale oesofagus. Een derde mogelijke benadering voor tumoren gelegen rond de gastro-oesofageale overgang is een linkszijdige thoracophrenicolarotomie [720](#).

Tumoren gelegen rond de gastro-oesophageale overgang kunnen submucosaal de slokdarm invaderen per continuïtat of ten gevolge van discontinue verspreiding via lymfbanen [636](#). Vriescoupe onderzoek van het snijvlak van de oesofagus wordt derhalve aanbevolen.

Minimaal invasieve oesofagusrectie**Aanbevelingen:**

De werkgroep is unaniem van mening dat de open transthoracale en transhiatale oesofagusrectie met adequate lymfklierdissectie de gouden standaard zijn voor de chirurgische behandeling van het oesofaguscarcinoom.

Voorts is de werkgroep unaniem van mening dat minimaal invasieve oesofagusrecties uitgevoerd dienen te worden in hoogvolume-centra door een behandelteam met ruime ervaring in minimaal invasieve abdominale en thoracale operatietechnieken.

De werkgroep is unaniem van mening dat morbiditeit, mortaliteit en oncologische uitkomsten na minimaal invasieve slokdarmchirurgie dienen te worden geregistreerd.

De werkgroep verwijst unaniem naar het [Plan van Aanpak](#) zoals opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Endoscopische Chirurgie voor de introductie van nieuwe technologieën indien een

centrum introductie van minimaal invasieve oesofagus chirurgie overweegt.

Ook is de werkgroep unaniem van mening dat voor minimaal invasieve oesofagusresecties de overige richtlijnen voor minimaal invasieve chirurgie zoals vastgesteld door de Inspectie van de Gezondheidszorg gevolgd dienen te worden ([IGZ rapport 'Risico's minimaal invasieve chirurgie onderschat' 2007](#)).

Literatuurbespreking:

De conclusies aangaande morbiditeit en mortaliteit na minimaal-invasieve oesofagusresectie zijn gebaseerd op een recente meta-analyse van 10 observationele studies ⁶⁴⁰. Twee kleine case-control studies vergeleken een totale minimaal-invasieve oesofagusresectie (thoracoscopie en laparoscopie) met een open transthoracale oesofagusresectie. Postoperatieve morbiditeit (OR 0.88, 95%CI 0.35-2.14) en pulmonale complicaties (OR 1.05, 95%CI 0.42-2.66) verschilden niet tussen beide benaderingen. Ook de postoperatieve sterfte verschilde niet (OR 0.58, 95 %CI 0.06-5.56). Drie case-control studies vergeleken een thoracoscopie gecombineerd met een laparotomie versus een open transthoracale oesofagusresectie. Ook hier werden geen verschillen gevonden wat betreft postoperatieve pulmonale complicaties (OR 0.73, 95%CI 0.50-1.06) en mortaliteit (OR 0.59, 95%CI 0.20-1.76). Thoracoscopie met laparotomie ging wel gepaard met minder naadlekkages dan open transthoracale oesofagusresectie (OR 0.51, 95%CI 0.28-0.95). Drie case-control studies en één gecontroleerde klinische studie vergeleken laparoscopische versus open transhiatale oesofagusresectie, maar werden niet gecombineerd in een meta-analyse omwille van onvolledige rapportering van de uitkomsten ⁶⁴⁰. Er werd geen verschil in postoperatieve morbiditeit of mortaliteit gerapporteerd in de afzonderlijke studies. Algemeen was er een trend naar een korter ziekenhuisverblijf en minder bloedverlies na minimaal-invasieve oesofagusresectie.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat minimaal invasieve oesofagusresectie op een veilige manier kan worden uitgevoerd en gepaard gaat met een korter ziekenhuisverblijf dan open oesofagusresectie.

[Niveau 2](#): B [Biere](#) ⁶⁴⁰

Overwegingen:

Wegens een gebrek aan gerandomiseerde studies is er geen wetenschappelijk bewijs dat de minimaal invasieve oesofagusresectie superieur is aan de benadering via een thoracotomie en laparotomie. Mogelijk gaat de minimaal invasieve oesofagusresectie gepaard met minder bloedverlies, minder pulmonale complicaties en een korter verblijf in het ziekenhuis. Er zijn nog geen langetermijn oncologische uitkomsten na minimaal invasieve oesofagusresectie beschikbaar.

In een andere recente systematische review worden deze bevindingen bevestigd ⁷³⁸. Echter deze review bevat geen kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies. Door middel van gepoolde data toonde deze studie verbeterde kortetermijnresultaten na minimaal invasieve oesofagusresectie (minder pulmonale complicaties, minder bloedverlies en een kortere opnameduur).

Chirurgische technieken

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Reconstructie na oesofagusresectie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 ²³⁸. 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, opnameduur 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-radicaal 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 ²³⁹.

Conclusies:

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.

Niveau 3: A2 Urschel ²³⁸

Bij macroscopisch niet-radicaal 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.

Niveau 3: C Van Lanschot ²³⁹

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-radicaal resectie geeft positionering van de buismaag in het voorste mediastinum een betere bescherming tegen toekomstige passageproblemen op grond van tumorrecidief.

Type interponaat na oesofagusresectie

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 oesofaguscarcinoom slechts een buismaag worden gebruikt.

Literatuurbespreking:

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 subtotale oesofagusresectie zijn twee situaties denkbaar:

- De maag en het colon zijn beide als substituuat 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 ²⁴⁵. De serie van Collard betreft een patiëntenserie waarin een totale maaginterpositie met de buismaag als interponaat wordt vergeleken ²⁴⁶.

Conclusies:

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.

Niveau 3: C Urschel ²⁴⁵

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

Niveau 3: C Collard ²⁴⁵

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 geresceerd.

Anastomose

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.

Literatuurbespreking:

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 intrathoracaal of cervicaal gelegde anastomose (via een separate halsbenadering) ²⁴⁷ ²⁴⁸. In het eerste onderzoek werd in de groep met een cervicale anastomose significant vaker een naadlekkage gevonden ²⁴⁷. 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 recurrenletsels groter dan in de groep met de intrathoracale anastomose ²⁴⁸.

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 ²³¹. In deze meta-analyse wordt geen verschil in mortaliteit of de kans op recurrenletsels 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 ^{249 250}. Tussen deze groepen bleek geen verschil te bestaan in morbiditeit, waaronder de kans op recurrenletsels, in mortaliteit en in langetermijnoverleving. Eén van deze onderzoeken meldt dat de kans op een naadstenose bij een cervicale anastomose was verhoogd ²⁴⁹.

Een beschrijvende serie en een review melden een verhoogde incidentie van naadlekkage bij een cervicale anastomose ^{251 252}. Een andere, retrospectieve serie maakt melding van een verhoogde kans op naadstenose na een cervicale naadlekkage ²⁵³.

Conclusies:

Een cervicale anastomose geeft een grotere kans op naadlekkage en naadstenose dan een intrathoracale anastomose na een subtotale oesofagusresectie met (buismaag)reconstructie.

Niveau 2: A2 Chasseray ²⁴⁷; B Goldminc ²⁴⁹

Er is geen verschil in mortaliteit aangetoond tussen een cervicale of een intrathoracale anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.

Niveau 2: A2 Chasseray ²⁴⁷; B Ribet ²⁴⁸; Goldminc ²⁴⁹; Chu ²⁵⁰; Hulscher ²³¹

Er is geen verschil in de kans op nervus recurrenletsels aangetoond tussen een cervicale of een intrathoracale anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.

Niveau 2: B Goldminc ²⁴⁹; Chu ²⁵⁰; Hulscher ²³¹

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 proximale vrije marge in acht moet worden genomen, is het toch verstandig ook bij deze patiënten een subtotale oesofagusresectie met cervicale anastomose te verrichten.

Type anastomose

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Uit een meta-analyse van onderzoeken ter vergelijking van een handgelegde versus een mechanisch gelegde (gestapelde) anastomose na oesofagusresectie blijken de volgende resultaten ²⁵⁴:

- Er is geen verschil in de kans op naadlekkage en cardiale of pulmonale morbiditeit.
- Twee gerandomiseerde onderzoeken van voldoende omvang ^{255 256} laten geen verschil zien in de kans op naadstenose tussen een handgelegde en gestapelde anastomose, terwijl een derde gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang ²⁵⁷ 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 ²⁵⁸. 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:

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.

Niveau 1: A1 Urschel ²⁵⁴

Er is geen verschil in de kans op naadstenose tussen een handgelegde en een mechanisch gelegde (gestapelde) anastomose na oesofagusresectie, maaginterponaat en oesofagogastrische anastomose.

Niveau 1: A2 Craig ²⁵⁵; Law ²⁵⁷; Valverde ²⁵⁶

Handgelegde anastomose

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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 ²⁵⁹. 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 ²⁶⁰.

Twee reviews betreffende retrospectieve data vonden geen verschil tussen een enkel- of dubbelrijig gelegde anastomose in de kans op naadlekkage ²⁵¹ ²⁶¹.

Conclusies:

Een enkelrijige handgelegde cervicale oesofagogastrische anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie geeft mogelijk minder kans op naadstenose dan een dubbelrijig gelegde anastomose.

Niveau 3: B Zieren ²⁵⁹

Er is geen verschil tussen een enkel- of dubbelrijig handgelegde oesofagogastrische anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie ten aanzien van de kans op naadlekkage.

Niveau 3: C Bardini ²⁵¹; Muller ²⁶¹

Er is geen verschil aangetoond tussen een doorlopende of geknoopte handgelegde oesofagogastrische anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie ten aanzien van de kans op naadlekkage.

Niveau 3: B Bardini ²⁶⁰

Overwegingen:

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

Pyloroplastiek

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

In één gerandomiseerd onderzoek werd een oesofagusresectie met buismaaginterponaat en oesofagogastrische anastomose met en zonder pyloroplastiek vergeleken ²⁶². 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 oesofagogastrische 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 waarbij echter een totale maaginterponaat werd gebruikt ^{263 264 280}. In het onderzoek van Zieren zijn verder nog enkele (niet-significante) nadelen beschreven van de pyloroplastiek na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie ²⁶².

Conclusies:

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.

Niveau 3: A2 Zieren ²⁶²

Radiologische naadcontrole

Aanbevelingen:

Het lijkt niet zinvol om routinematig op de zevende postoperatieve dag een contrastfoto ter uitsluiting van naadlekkage van de oesofagogastricostomie te maken. Indien er klinische verschijnselen zijn van een naadlekkage is nader onderzoek met behulp van een contrastfoto, endoscopie of CT scan met oraal contrast geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

Postoperatieve naadlekkage ter plaatse van de oesofagogastrische anastomose is een gevreesde complicatie na oesofagusresectie en reconstructie met potentieel ernstige gevolgen. 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 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. 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. Echter een contrastfoto kan een naadlekkage ook missen of een lekkage suggereren waar deze niet bestaat.

In een Franse serie, waarin bij 38 van de 409 patiënten lekkage van de oesofagogastricostomie 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 slechts 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 ²⁶⁵. Een foto met bariumsulfaat toonde in de groep patiënten zonder lekkage met een foto met waterig contrast bij 21% alsnog lekkage aan ²⁶⁶. 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. In een ander retrospectief onderzoek onder 207 nederlandse patiënten met een oesofagogastrastomie in de hals was bij 36 patiënten sprake van een klinisch manifeste naadlekkage en bij 19 patiënten (53%) trad dit op voor de contrastfoto. Het percentage fout-positieve contrastfoto's bedroeg 8, het fout-negatieve percentage 48, de sensitiviteit was 52%, specificiteit 92%, positief voorspellende waarde 46% en de negatief voorspellende waarde van de contrastfoto 93% ⁷⁵⁶. In een andere serie van 464 patiënten (klinisch lekkage percentage van 9%) wordt eveneens een lage sensitiviteit gevonden (40%) en een hoog fout-negatief detectiepercentage (60%) van de contrastfoto in het voorspellen van een klinisch significante lekkage. Het betrof anastomosen gelegen in de hals en intra-thoracaal ⁷⁵⁷. Een prospectieve studie naar de waarde van endoscopie, CT-scan en slikfoto voor het vaststellen van een naadlekkage betrof slechts een groep van 38 patiënten ⁶⁶⁷.

Conclusies:

Een positieve slikfoto met waterig contrast voorspelt bij de minderheid van de patiënten een klinisch manifeste lekkage.

Niveau 3: C Boone ⁷⁵⁶; Tirnaksiz ⁷⁵⁷.

Een negatieve slikfoto met waterig contrast op de zevende tot tiende dag postoperatief sluit een naadlekkage niet uit.

Niveau 3: C Sauvanet ²⁶⁵; Tanomkiat ²⁶⁶; Boone ⁷⁵⁶; Tirnaksiz ⁷⁵⁷

Een contrastfoto kan mogelijk zowel met waterig contrast als met bariumsulfaat worden uitgevoerd.

Niveau 3: C Tanomkiat ²⁶⁶

Overwegingen:

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken verricht naar het nut van een postoperatieve contrastfoto of het moment waarop deze moet worden gemaakt. Er bestaat bij het maken van een contrastfoto een risico op aspiratie.

Nervus Recurrenslaesie

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.

Literatuurbespreking:

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 ^{234 249 250}. 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 ²³¹. 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 ²⁶⁷.

Conclusies:

Er is geen verschil tussen de transhiatale of de transthoracale toegangsweg wat betreft de kans op het ontstaan van een nervus recurrensletsel.

Niveau 2: A2 Hulscher ²³⁴; B Chu ²⁵⁰; Goldminc ²⁴⁹; Hulscher ²³¹

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.

Niveau 3: C Hulscher ²⁶⁷

Bij transhiatale oesofagusresectie treedt een nervus recurrensletsel mogelijk vooral op aan de zijde van de cervicale exploratie.

Niveau 3: C Hulscher ²⁶⁷

Preoperatieve evaluatie van de nervus recurrensfunctie met laryngoscopie is waarschijnlijk niet zinvol.

Niveau 4: D

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 recurrensletsel 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.

Chyluslekkage

Aanbevelingen:

Bij chylothorax na oesofagusresectie wordt aanbevolen om direct adequate drainage door middel van thoraxdrains te verrichten, aangevuld met adequate voeding. Deze bestaat uit long chain triglycerides (LCT)-beperkte en medium chain triglycerides (MCT)-verrijkte enterale voeding. Bij onvoldoende effect op de chylusproductie kan achtereenvolgens worden overgegaan op vetarme, semi-elementaire enterale voeding, of totale parenterale voeding (inschakelen diëtist, zie richtlijn [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#)).

Als na de vijfde dag van het conservatieve beleid een hoge drainproductie (> 10ml/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.

Literatuurbespreking:

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 ^{268 269 270}.

De volgende punten dienen te worden onderscheiden:

1. Bij welke benadering is de kans op postoperatieve chyluslekkage minimaal?
2. Hoe moet een chylothorax worden behandeld?
3. Als een chylothorax operatief wordt behandeld, welke operatie dient dan te worden uitgevoerd?

ad 1. 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 [273](#).

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 [274](#), 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 [234](#).

ad 2. 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)-vetarme, -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 [271](#) [275](#). De voeding kan worden verrijkt met 'medium chain triglycerides' (MCT-vetzuren) om de energie-inname veilig te stellen [270](#). MCT-vetzuren zijn in water oplosbaar en worden direct in het portale systeem geabsorbeerd, buiten het lymfatisch systeem om [272](#) [276](#). Het LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet zou een bevredigend conservatief beleid zijn bij geringe tot matige chyluslekkage [269](#) [270](#) [272](#) [276](#).

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 [270](#). 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 [277](#). 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 [275](#) [278](#). In de eerder genoemde serie van Bolger et al [274](#) werd bij een primair conservatief beleid een mortaliteit van 46% (5/11 patiënten) vastgesteld.

ad 3. 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:

Er lijkt geen duidelijke relatie te bestaan tussen de toegangsweg voor de oesofagusresectie en de kans op het ontwikkelen van een postoperatieve chylothorax.

Niveau 2: A2 Hulscher [234](#); B Hulscher [231](#); C Bolger [274](#)

Primaire drainage van een chylothorax met behulp van thoraxdrains verdient de voorkeur.

Niveau 4: D Wemyss-Holden [273](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij postoperative chyluslekkage direct postoperatief moet worden gestart met een long chain triglycerides(LCT)-beperkt en medium chain triglycerides(MCT)-verrijkt dieet. Dit blijkt bij geringe tot matige lekkage een afdoend beleid.

Niveau 3: C Cope [269](#); De Gier [270](#); Martin [276](#); Rubin [272](#)

Totale parenterale voeding kan worden overwogen wanneer het LCT-beperkt en MCT-verrijkt dieet en de vetarme, semi-elementaire enterale voeding onvoldoende effectief blijken.

Niveau 3: C Bonavina ²⁶⁸; Jensen ²⁷¹; Rubin ²⁷²

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.

Niveau 3: C Dugue ²⁷⁷

Naadstenose

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;
- 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.

Literatuurbespreking:

Onder meer het type en de plaats van de anastomose kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van een naadstenose na oesofagusresectie, buismaagreconstructie en oesofagogastrische 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 ²⁵⁴. Twee van de geanalyseerde gerandomiseerde onderzoeken van voldoende omvang ²⁵⁵ ²⁵⁶ lieten geen verschil in de kans op naadstenose zien, terwijl een derde gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang ²⁵⁷ 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 ²⁴⁹.

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 ²⁵⁹.

Retrospectieve series betreffende oesofagusresectie, buismaagreconstructie en oesofagogastrische anastomose melden een verhoogde incidentie van naadstenose bij een halsnaad ²⁵² ²⁵³ of bij lekkage van deze halsnaad ²⁵³ ²⁷⁹ ²⁸¹. 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 ²⁷⁸. 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:

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.

Niveau 2: B Craig ²⁵⁵; Valverde ²⁵⁶; Law ²⁵⁷

Een enkelrijige handgelegde cervicale oesofagogastrische anastomose geeft waarschijnlijk minder kans op naadstenose dan eenzelfde dubbelrijige anastomose.

Niveau 3: B Zieren [259](#)

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.

Niveau 3: B Goldmanc [249](#); C Moorehead [252](#); Pierie [253](#)

Lekkage van de cervicale anastomose na subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie en cervicale anastomose verhoogt waarschijnlijk de kans op naadstenose.

Niveau 3: C Pierie [253](#); Honkoop [279](#); Briel [281](#)

Overwegingen:

Recentelijk is gepubliceerd over een gestapelde side-to-side anastomosetechniek met mogelijk minder kans op naadstenose [258](#). Het voordeel van deze techniek is onvoldoende statistisch onderbouwd om in deze richtlijn te worden meegenomen.

Niet chirurgische behandeling van grote tumoren

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Preoperatieve radiotherapie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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 [282](#) [283](#) [284](#) [285](#). In vijf gerandomiseerde onderzoeken werd preoperatieve radiotherapie gevolgd door chirurgie vergeleken met chirurgie alleen [286](#) [287](#) [288](#) [289](#) [290](#). Tevens is een meta-analyse van de individuele patiëntendata van deze onderzoeken verricht [291](#). *Tabel 9* (zie [bijlage 13](#)) 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.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

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

Niveau 3: B Arnott [291](#)

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 en van Gignoux zijn lastig interpreteerbaar [288](#) [287](#). Het aantal niet-evalueerbare en niet-gereseceerde patiënten is groot en beïnvloedt

de resultaten. In het onderzoek van Launois ²⁸⁸ wordt een hoge fractiedosis van 5 Gy gegeven, terwijl de totaaldosis bij Gignoux, Arnott en Nygaard aan de lage kant is ^{287 286 289}. In het onderzoek van Nygaard past de fractionering meer bij hedendaagse radiotherapie ²⁸⁹. De postoperatieve mortaliteit in de onderzoeken van Launois, Gignoux en Arnott is respectievelijk 23%, 21% en 14%, duidelijk hoger dan heden ten dage wordt gezien ^{288 287 286}.

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.

Postoperatieve radiotherapie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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 met neoadjuvante chemoradiatie, 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 ^{309 310 311 312 313}. 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 [Overwegingen](#)) ^{310 312}. In het onderzoek van Xiao werden 495 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom na een radicale microscopisch complete resectie gerandomiseerd tussen wel of niet postoperatieve radiotherapie ³¹². 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.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

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

Niveau 2: B Fok ³⁰⁹; Tenière ³¹⁰; Xiao ³¹²; Zieren ³¹¹

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 ³⁰⁹. 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; $p<0.02$) ³¹⁰. 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; $p=0.04$) ³⁰⁹. 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 zou een rol kunnen spelen [309](#) [310](#) [311](#).

Adjuvante chemotherapie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Naast twee onderzoeken waarin zowel pre- als postoperatief chemotherapie werd toegepast [313](#) [314](#), 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 [296](#) [299](#). 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 [299](#). 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.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

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

Niveau 2: B Ando [313](#); Pouliquen [314](#)

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.

Behandeling niet-resectabel, niet operabel of recidief

Aanbevelingen:

Chemotherapie kan overwogen worden bij patiënten met een goede performancestatus en beperkte metastasering. Voor patiënteninformatie over bijwerkingen van chemotherapie zie www.sibopmaat.nl.

Chemoradiatie is de behandeling van keuze bij inoperabele patiënten en patiënten met een irresectabel oesofaguscarcinoom indien de algehele conditie van de patiënt dit toelaat.

Brachytherapie is de behandeling van keuze bij patiënten met dysfagieklachten en een levensverwachting van tenminste drie maanden. Een SEMS heeft de voorkeur bij patiënten met een beperkte levensverwachting.

Literatuurbespreking:

Binnen deze categorie dient een onderscheid te worden gemaakt tussen volgende groepen patiënten:

1. Niet operabele patiënten op basis van co-morbiditeit
2. Patiënten met irresectabele tumoren (T4b tumoren)
3. Patiënten met een lokaal recidief
4. Patiënten met metastasen op afstand

Daarnaast dient een onderscheid te worden gemaakt tussen behandelingen met radiotherapie, chemoradiotherapie en lokaal palliatieve interventies. Gezien de invoering van TNM 7 aan het begin van 2010 zijn alle studies die voor dit hoofdstuk zijn gebruikt, uitgegaan van de oude TNM classificatie. Tevens zal er enige overlap zijn met het [hoofdstuk palliatieve zorg](#) aangezien er patiënten uit deze categorie alleen voor palliatie in aanmerking zullen komen. Er is voor gekozen om dit in beide hoofdstukken te laten staan voor de volledigheid van de behandeling van de afzonderlijke vraagstukken.

1. Inoperabele patiënten op basis van co-morbiditeit

In een aantal gerandomiseerde studies werd radiotherapie vergeleken met chemoradiotherapie als primaire behandeling van patiënten met resectabele tumoren. Deze individuele studies hebben niet geleid tot een eensluidende conclusie door kleine patiëntenaantallen en grote heterogeniteit van patiëntenpopulaties en behandelcombinaties. In een geüpdatete Cochrane analyse werd in 11 RCTs waarin radiotherapie en chemotherapie gelijktijdig werd gegeven, een significant lagere sterfte (HR 0.73, 95%CI 0.64-0.84), een langere ziektevrije overleving (HR 0.56, 95%CI 0.40-0.78) en een lagere kans op lokaal recidief (OR 0.6, 95%CI 0.39-0.92) ten gunste van chemoradiatie gevonden ⁷⁴⁶. De trials opgenomen in deze Cochrane analyse includeerden zowel inoperabele patiënten op basis van comorbiditeit als patiënten met irresectabele tumoren. Chemoradiatie ging in deze studies wel gepaard met meer toxiciteit hetgeen meegenomen moet worden in de besluitvorming, afhankelijk van co-morbiditeit en performance status.

2. Patiënten met irresectabele tumoren (T4b tumoren)

Een T4b-oesofaguscarcinoom is een tumor uitgaande van de oesofagus die zich uitbreidt in de aangrenzende structuren, zoals de grote luchtwegen en de aorta. Over het algemeen kan men stellen dat de prognose van een patiënt met een T4b-oesofaguscarcinoom slecht is en dat een primaire resectie de overleving niet verlengt.

Er is een beperkt aantal fase II onderzoeken verricht waarin patiënten met een T4B-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 T3- als ook T4b-tumoren worden samengevoegd, inclusie patiënten met M1a-tumoren).

Recent zijn twee kleine RCTs gepubliceerd waarbij chemoradiotherapie vergeleken werd met radiotherapie alleen. In de studie van Gao werden 68 patiënten met een lokaal irresectabel plaveiselcelcarcinoom gerandomiseerd tussen chemoradiotherapie (cisplatine + irinotecan) en radiotherapie alleen. De chemoradiotherapiegroep liet een significant betere tweejaarsoverleving en progressievrije overleving zien, respectievelijk 55% vs. 31% en 44% vs. 20% ⁶⁵⁷.

In de studie van Kumar werden 125 patiënten met een lokaal irresectabel plaveiselcelcarcinoom gerandomiseerd tussen chemoradiotherapie (cisplatine) en radiotherapie alleen ⁶⁹². De chemoradiotherapiegroep liet een significant betere mediane overleving zien, 13,4 vs. 7,1 maanden (HR 0.65, 95% CI, 0.44-0.98). Beide studies gingen gepaard met meer toxiciteit in de met chemoradiatie behandelde groepen.

Bij patiënten met een irresectabele tumor waarbij door een zeer goede respons op chemoradiotherapie resectabiliteit wordt bereikt kan alsnog resectie worden overwogen. Dit is echter "maatwerk" waar behoudens enkele 'case-reports' geen studies naar zijn gedaan en geen richtlijnen over kunnen worden gegeven.

Lokaal palliatieve interventies bij inoperabele tumoren

In de gereviseerde richtlijn worden een aantal palliatieve interventies besproken. Voor meer interventies wordt verwezen naar het geactualiseerde [hoofdstuk palliatieve zorg](#) en <http://www.pallialine.nl/>.

Stents

Lokale behandeling van dysfagie met stents is een goed bestudeerd onderwerp in de recente medische literatuur. Twee systematische reviews vonden een duidelijk voordeel van zelfontplooibare metalen stents

(SEMS) ten opzichte van plastic stents ^{725 752}. Behandeling met SEMS leidt tot een verbetering van de dysfagieklachten, minder blijvende of recurrenente dysfagie (OR 0.41, 95%CI 0.20-0.85), een lagere procedure-gerelateerde mortaliteit (OR 0.36, 95%CI 0.15-0.84), een korter ziekenhuisverblijf en minder majeure bijwerkingen (OR 0.25, 95%CI 0.16-0.39) ⁷²⁵. Dit werd nadien ook bevestigd in een gerandomiseerd onderzoek ⁶⁴⁹. SEMS leiden wel tot meer tumoringroei (OR 5.06, 95%CI 1.06 -24.26) ⁷⁵². Deze tumoringroei is minder uitgesproken bij bedekte dan bij onbedekte SEMS (OR 0.1, 95%CI 0.01-0.91), maar bedekte SEMS gaan gepaard met meer stentmigratie (OR 7.02, 95%CI 1.17-41.98) ⁷⁵². Over de voordelen van dubbelgelaagde SEMS ten opzichte van bedekte SEMS bestaan tegenstrijdige onderzoeken ^{740 688}.

Sreedharan et al vonden in hun Cochrane review geen duidelijke voordelen van anti-reflux stents ten opzichte van klassieke open stents, los van hun effect op refluxklachten ⁷²⁵. Dit werd nadien ook bevestigd in twee kleine gerandomiseerde onderzoeken ^{719 711}.

Er is een groot aantal RCTs verricht met een mix van allerlei lokale behandelmodaliteiten. Eventuele verschillen in effectiviteit en toxiciteit zijn vaak klein en duidelijke uitspraken kunnen door de vaak kleine patiëntenaantallen niet worden gedaan. De studies waarbij SEMS en brachytherapie werden vergeleken zijn het meest relevant.

SEMS versus brachytherapie

Sreedharan et al includeerden twee gerandomiseerde onderzoeken die brachytherapie vergeleken met SEMS ⁷²⁵. Alhoewel SEMS leidt tot een snellere verbetering van dysfagieklachten dan brachytherapie is met brachytherapie de dysfagievrije overleving langer, de kwaliteit van leven beter en de complicatiekans lager. De gemiddelde overleving was na beide interventies vergelijkbaar. Indien brachytherapie en stentplaatsing niet mogelijk zijn, bijvoorbeeld bij diepe ulceratie of lokatie ten opzicht van de bovenste slokdarmsfincter, is de werkgroep van mening dat uitwendige radiotherapie een rol zou kunnen spelen bij de palliatie van klachten als bloeding of passageklachten.

SEMS versus lasertherapie

Twee gerandomiseerde onderzoeken vergeleken SEMS met lasertherapie ⁷²⁵. Hoewel er geen verschil gevonden werd wat betreft blijvende of recurrenente dysfagie (OR 0.67, 95%CI 0.30-1.54), waren er na laserbehandeling meer spoedinterventies nodig voor recurrenente dysfagie (OR 0.27, 95%CI 0.12-0.60). Ook het technische succes was groter met SEMS (OR 12.17, 95%CI 1.40-106.18). Er werd geen verschil gevonden wat betreft proceduregerelateerde mortaliteit of neveneffecten.

Laser versus laser en brachytherapie

De Cochrane review van Sreedharan et al rapporteerde vier gerandomiseerde onderzoeken die laser alleen vergeleken met laser en brachytherapie ⁷²⁵. De combinatie van laser en brachytherapie resulteerde in minder recurrenente dysfagie (OR 0.22, 95%CI 0.06- 0.87), maar er werd geen verschil gevonden in technisch succes, proceduregerelateerde sterfte of neveneffecten. Ook in vergelijking met brachytherapie alleen of fotodynamische therapie werd geen verschil gevonden voor laserbehandeling alleen.

Laser versus fotodynamische therapie

In twee gerandomiseerde onderzoeken werd fotodynamische therapie vergeleken met laser ⁷²⁵. De verbetering in dysfagieklachten was voor beide interventies gelijk (OR 0.92, 95%CI 0.57-1.50), hoewel één onderzoek een langere dysfagievrije overleving vond na fotodynamische therapie. Wel ging behandeling met fotodynamische therapie met meer complicaties gepaard, hoewel het verschil statistisch niet significant was (OR 0.60, 95%CI 0.33-1.07). De mediane overleving in beide behandelingsgroepen was niet verschillend.

Fotodynamische therapie werd in één gerandomiseerd onderzoek ook vergeleken met SEMS ⁷²⁵. Hoewel er geen verschil was in beide groepen wat betreft verbetering van dysfagieklachten, waren er minder interventies nodig voor recurrenente dysfagie met SEMS. De levenskwaliteit was wel beter na fotodynamische therapie.

3. Patiënten met een lokaal recidief

Behandeling van het lokale recidief wordt onder andere bepaald door de primaire behandeling die patiënten eerder hebben ondergaan. Omdat de meeste patiënten tegenwoordig neoadjuvant zijn behandeld met chemoradiotherapie en de lokale recidieven meestal in het bestralingsveld liggen, vervalt in de meeste gevallen de optie voor radiotherapie. De behandeling wordt bepaald door klachten en klinische conditie van de patiënt.

4. Patiënten met een systemisch recidief

Onderstaande bespreking is ook van toepassing op patiënten die zich primair met gemetastaseerde ziekte presenteren. In een Cochrane review werden zeven gerandomiseerde onderzoeken geanalyseerd die chemotherapie vergeleken met ondersteunende zorg (twee onderzoeken) of andere chemotherapiecombinaties (vijf studies) bij patiënten met een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom of carcinoom van de gastro-oesofagale overgang ⁶⁶⁹. Er werd geen duidelijk voordeel gevonden van chemotherapie over ondersteunende zorg, noch van één chemotherapiecombinatie over een andere. De twee studies waarbij chemotherapie werd vergeleken met ondersteunende zorg zijn echter sterk 'under powered' en verricht in zeer heterogeen samengestelde patiëntenpopulaties. Conclusies over de werkzaamheid van chemotherapie bij het gemetastaseerde oesofaguscarcinoom kunnen hier dan ook niet uit worden getrokken. In tegenstelling tot het oesofaguscarcinoom zijn bij het gemetastaseerde maagcarcinoom wel een paar RCT's beschikbaar, chemotherapie versus observatie, die een overlevingswinst voor chemotherapie laten zien.

Gegevens betreffende verschillen in effectiviteit tussen de diverse chemotherapieregimes en verschillen in chemotherapiegevoeligheid tussen adenocarcinomen en plaveiselcelcarcinomen ontbreken.

Gegevens uit fase II studies met de nieuwe targetgerichte therapieën zijn beperkt en tot op heden teleurstellend. Een recent gerandomiseerd onderzoek vond geen voordeel van de toevoeging van cetuximab aan de combinatie van cisplatinum en 5-fluorouracil ⁶⁹⁴. In dit onderzoek werden 62 patiënten met een uitgebreid plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus gerandomiseerd naar één van beide behandelopties. Er werd geen verschil gevonden in behandelrespons of overleving, maar wel een grotere toxiciteit bij de combinatie van cisplatinum, 5-fluorouracil en cetuximab.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat in geselecteerde patiënten met een irresectabel oesofaguscarcinoom (T4b) en inoperabele patiënten op basis van comorbiditeit chemoradiotherapie een overlevingsvoordeel biedt ten opzichte van radiotherapie alleen, maar dit ten koste van meer toxiciteit.

Niveau 2: B Gao ⁶⁵⁷; Kumar ⁶⁹²

Het is aangetoond dat voor de behandeling van dysfagie bij patiënten met een oesofaguscarcinoom SEMS en brachytherapie betere resultaten geven dan laserbehandeling of fotodynamische therapie. Ten opzichte van SEMS gaat brachytherapie gepaard met een langere dysfagievrije overleving en een betere levenskwaliteit en minder complicaties.

Niveau 1: A1 Sreedharan ⁷²⁵

Het is aangetoond dat SEMS veiliger en effectiever zijn dan plastic stents.

Niveau 1: A1 Sreedharan ⁷²⁵; Yacoub ⁷⁵²

Het is aangetoond dat bedekte stents leiden tot minder tumoringroei, maar tot meer stentmigratie dan stents zonder omhulsel.

Niveau 1: A1 Yacoub ⁷⁵²

Overwegingen:

Het ontbreken van goede RCT's bij patiënten met een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom betekent niet dat chemotherapie niet effectief kan zijn in deze patiëntengroep. In een gepoolde analyse van vier RCT's waarin 1775 patiënten met een gemetastaseerd adenocarcinoom van de oesofagus, maag en maag-oesofagus overgang werden gerandomiseerd tussen verschillende chemotherapieregimes werd in een multivariate analyse geen verschil gezien in response rate en overleving aangetoond ⁷⁵⁸. Deze gegevens suggereren dat chemotherapie bij het gemetastaseerde adenocarcinoom van de oesofagus niet minder effectief is dan bij het gemetastaseerde maagcarcinoom. Goede RCT's die een effect van chemotherapie bij het gemetastaseerde oesofaguscarcinoom zouden moeten aantonen ontbreken echter.

Een studie van Polee onderzocht prognostische/predictieve factoren voor overleving bij 350 patiënten met een gemetastaseerd of lokaal gevorderd oesofaguscarcinoom die behandeld zijn met cisplatinum bevattende chemotherapie ⁷⁵⁹. Deze studie toonde in een multivariate analyse aan dat performance status (WHO 0 vs. 1-2), uitgebreidheid van ziekte (lokaal irresectabel of beperkte metastasering versus uitgebreide metastasering) en LDH bepalend zijn voor overleving en response op chemotherapie.

In geselecteerde patiëntengroepen met relatief gunstige prognostische kenmerken (WHO 0 LDH laag en beperkte metastasering) kan daarom chemotherapie overwogen worden.

Patiënten met een irresectabel of inoperabel oesofaguscarcinoom behoren tot een zeer heterogene patiëntengroep waarbij de besluitvorming over chemoradiotherapie en/of lokale interventies wordt bepaald door factoren als co-morbiditeit en performancestatus.

Niet-chirurgische, in opzet curatieve behandeling

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 [321](#) [322](#) [323](#) [324](#) [325](#) [326](#) [327](#) [328](#) [329](#) [330](#) [331](#) [332](#) [333](#) [334](#) [335](#). Verder is er een meta-analyse (Cochrane) van deze onderzoeken gepubliceerd [336](#) [337](#). 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 [329](#) en één wegens onduidelijkheid over de randomisatieprocedure [326](#). De conclusie van de meta-analyse is dat na concomitante chemoradiotherapie er een significante afname is van de één- en tweejaarsmortaliteit 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.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

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.

Niveau 1: A1 Wong [336](#); A2 Cooper [323](#)

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 T4-tumor of beperkte lymfogene metastasering tegelijk met patiënten met een tumorstadium T1-3-N0-1-M0. 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 [338](#). Indien er wordt gekozen voor

chemoradiotherapie, beveelt de werkgroep een equivalent aan van 50 Gy in 25 fracties in vijf weken. Dit in combinatie met een platinum bevattend chemotherapieschema ³²³. Voor patiënten bij wie chemoradiotherapie niet mogelijk is, maar bij wie wel een in opzet curatieve bestraling wordt gegeven, beveelt de werkgroep een totale dosisequivalent van 60-70 Gy in fracties van 2 Gy door middel van uitwendige bestraling, of een equivalente dosis door combinatie van in- en uitwendige bestraling aan ³⁴³.

Gecombineerde chemo- en radiotherapie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Bijwerkingen van gecombineerde chemoradiotherapie zijn onder andere mucositis, misselijkheid, braken en oesofagitis met als gevolg een verminderde voedselinname ^{339 340}.

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 ³³⁹. 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 ³⁴⁰.

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 ^{339 340}.

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 ³⁴¹.

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 ³⁴².

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

Gecombineerde chemoradiotherapie gaat gepaard met tal van bijwerkingen die van invloed zijn op de voedselinname en de voedingstoestand.

Niveau 3: C Jeremic ³³⁹; Safran ³⁴⁰

Gecombineerde chemoradiotherapie kan gepaard gaan met oesofagitis, wat de voedselinname beperkt, waardoor eventueel sondevoeding noodzakelijk is.

Niveau 3: C Safran ³⁴⁰

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.

Niveau 3: C Sikora ³⁴²

Specifieke perioperatieve maatregelen

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Preoperatieve screening

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Patiënten die een oesofagusresectie ondergaan hebben vaak een verhoogd perioperatief risico door voorbestaande cardiovasculaire en pulmonale aandoeningen. Verder bestaat een kans op ondervoeding en immunodepressie. Om deze redenen is een zorgvuldige preoperatieve risicoevaluatie door de anesthesioloog noodzakelijk. Het risico voor het optreden van postoperatief delier zal worden gescreend. De strategie voor en adequate perioperatieve pijnbestrijding moet van daarvoor al gepland worden. Het verrichten van uitgebreid preoperatief onderzoek heeft echter weinig invloed op het perioperatief management van de anesthesioloog en chirurg [344](#) [345](#) [346](#) [347](#) [348](#) [349](#) [350](#) [351](#). Nieuwe studies tonen aan dat de aanvullende waarde van laboratoriumonderzoek en ECG afwezig is [345](#). Recentelijk is een systematische analyse verricht van alle onderzoeken die het preoperatief onderzoek evalueren [352](#). Deze gegevens van het NICE-onderzoek worden in een tabel weergegeven ten opzichte van de richtlijnen zoals opgesteld door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO over preoperatief onderzoek (zie tabel 1) [353](#) [354](#). Op dit moment is een specifieke risicoscore per orgaan systeem door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) in ontwikkeling.

Tabel 1 Preoperatief onderzoek

	ECG	Hb-bepaling	Hemostase	Overig
NICE 352	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

Conclusies:

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. Screening op ondervoeding speelt een belangrijke rol in de risico-evaluatie.

[Niveau 3](#): C NICE [352](#)

Voeding

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Zie ook de richtlijn [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#) van de LWDO.

Preventie ondervoeding in de preoperatieve fase

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 ^{355 356 357 358 359 360 361 362 363}. 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 ³⁶¹. 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 ³⁶³.

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 ³⁵⁷. In de westerse wereld behoeft gewichtsverlies niet samen te gaan met ondergewicht; dit door de hoge prevalentie van overgewicht en obesitas ³⁶². Ondervoeding bij ziekte, oftewel klinische depletie, wordt gedefinieerd als een tekort aan energie en voedingsstoffen in het lichaam als gevolg van ziekte ³⁶⁴. Ondervoeding is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij deze patiëntengroep ³⁶¹. 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% ^{357 365 366 367}. Deze variatie heeft te maken met onduidelijkheden omtrent de definitie. Het is niet duidelijk wat precies wordt verstaan onder ondervoeding ³⁶⁵.

Ondervoeding resulteert in een verminderde immuunrespons, een minder goede darmwerking en barrièrefunctie van de darm, een afname van de haematopoiesis en een afgenomen kwaliteit van leven ^{357 361 363 364 368}. Preoperatieve ondervoeding gaat samen met een verhoogde postoperatieve morbiditeit en mortaliteit (zie hoofdstuk *Eiwit- en energiebehoefte in de postoperatieve fase*) ^{355 361 366 368 369 370}. Zie ook [voedingsrichtlijn](#) op www.oncoline.nl.

Conclusies:

Verschillende factoren, onder andere dysfagie, resulteren bij patiënten met een onbehandeld oesofaguscarcinoom in gewichtsverlies en uiteindelijk in ondervoeding door een afname van vetmassa en 'lean body mass'.

Niveau 3: C Bozzetti ³⁵⁵; Mercer ³⁵⁸; Kelley ³⁵⁷; Blazeby ³⁶⁸

Preoperatieve ondervoeding gaat postoperatief samen met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.

Niveau 3: C Bozzetti ³⁵⁵; Blazeby ³⁶⁸; Bruun ³⁶⁶

Insuline- en glucosetoediening pre- en postoperatief

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Insulineresistentie is van invloed op zowel het glucose-, vet- als eiwitmetabolisme ^{371 372}. 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 ^{373 374}. Een orale, bij voorkeur polymere, koolhydraatbron tot twee à drie uur voor de operatie zou even effectief zijn als intraveneuze glucosetoediening ³⁷⁵. 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 ³⁷².

Conclusies:

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

Niveau 3: C Soop ³⁷⁴; D Thorell ³⁷²

Orale bijvoeding in de perioperatieve fase**Aanbevelingen:**

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

Literatuurbespreking:

In het gerandomiseerde onderzoek van MacFie werd bij 100 patiënten die een electieve gastro-intestinale chirurgische ingreep ondergingen, de effectiviteit van bijvoeding geëvalueerd ³⁷⁶. 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 ³⁷⁶.

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 ³⁶⁵. 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 ³⁶⁵. 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 (tricepsploidikte) of knijpkracht. Tussen beide groepen was geen significant verschil aantoonbaar ³⁶⁵.

Conclusies:

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.

Niveau 1: A1 Baldwin ³⁶⁵; B MacFie ³⁷⁶

Immunonutritie in de perioperatieve fase

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 ³⁷⁷. 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 ^{378 379 380}. 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) ³⁷⁹. De uitkomsten van het gerandomiseerde onderzoek dat is uitgevoerd na publicatie van deze drie meta-analyses, zijn overeenkomstig ³⁸¹.

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) ^{382 383}. Zowel in de artikelen als de reviews komt niet duidelijk naar voren hoeveel patiënten met een oesofaguscarcinoom zijn geïncludeerd.

Conclusies:

Het gebruik van immunonutritie in de perioperatieve fase gaat gepaard met een significante afname van het aantal infectieuze complicaties en met een kortere ziekenhuisopname.

Niveau 1: A1 Beale ³⁷⁸; Heyland ³⁷⁹; A2 Senkal ³⁸¹

Het gebruik van argininerijke enterale immunonutritie in de perioperatieve fase gaat bij ernstig zieke patiënten mogelijk gepaard met een toename van de mortaliteit.

Niveau 2: B Atkinson ³⁸²; Bertolini ³⁸³

Eiwit-, energiebehoefte en overvoeding postoperatief

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 ^{361 366 369 370 384}. Het optreden van naadlekkage hangt onder andere samen met ernstige ondervoeding ³⁸⁵.

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 [370](#) [386](#).

De energiebehoefte na de operatie kan op velerlei wijzen worden berekend en benaderd. Joliet stelt de energiebehoefte pragmatisch vast op respectievelijk 25-30 en 20-25 'non-protein'-kcal per kilogram actueel lichaamsgewicht per dag voor mannen en vrouwen [370](#).

Een transthoracale oesofagusresectie met lymfklierdissectie resulteert in een significante toename van de 'Resting Energy Expenditure' (REE) ten opzichte van de preoperatieve situatie [384](#) [387](#).

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 [366](#). 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:

Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve ondervoeding postoperatief resulteert in een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.

Niveau 3: C Bruce [384](#); Bozzetti [355](#)

Een oesofagusresectie gaat gepaard met een verhoogde eiwit- en energiebehoefte.

Niveau 3: C Bruce [384](#); Bruun [366](#); Sato [387](#)

Voedingsgerelateerde klachten in de postoperatieve fase

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 maagontlediging, matige voedingstoestand, gewijzigd defecatiepatroon, ontstaan van galstenen en psychosociale klachten met betrekking tot de voeding [388](#) [389](#) [390](#) [391](#).

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 [392](#). Na vijf jaar ervaart 84% van de patiënten na operatie nog altijd voedingsgerelateerde klachten [391](#). Volgens enkele auteurs is 30% van de patiënten tien jaar na de operatie niet tevreden over de dagelijkse voedselinname [389](#) [393](#).

Conclusies:

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

Niveau 3: B Gawad [390](#); C Baba [388](#); De Boer [389](#); McLarty [391](#)

Enterale voeding algemeen, pre- en postoperatief

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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 [369](#) [394](#) [369](#). 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 [370](#) [396](#) [397](#). Complicaties van het toedienen van sondevoeding zijn fysiologisch, mechanisch, technisch of infectieus van aard [369](#) [370](#) [398](#). Het is onduidelijk of het ontbreken van peristaltiek een contra-indicatie is voor enterale voeding [369](#) [370](#) [398](#).

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 [361](#).

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 [355](#) [361](#).

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 [399](#). Migratie van de sonde, metabole ontregelingen en voedingsgerelateerde maagdarmklachten blijken na de operatie snel en eenvoudig te corrigeren [358](#). Het aantal complicaties met een naaldkatheter-jejunostomie wordt geschat op circa 2% [400](#).

Mede gezien de prevalentie van ondervoeding bij patiënten met een oesofaguscarcinoom is het van belang na de oesofagusresectie vroeg te starten met enterale voeding [358](#). 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 [357](#) [401](#) [402](#) [403](#) [404](#) [405](#) [406](#). Iedere twee dagen die men op de IC later met voedingstherapie begint, verlengt de ziekenhuisopname met één dag [377](#).

Het is onduidelijk wat in de literatuur daadwerkelijk wordt verstaan onder vroeg voeden. Dit varieert van starten op de verkoeverkamer tot 72 uur na de ingreep [357](#) [370](#) [402](#) [403](#) [404](#) [405](#) [406](#) [407](#) [408](#) [409](#). Redenen om langdurig na de operatie te voeden zijn: lekkage van de anastomose, aspiratie, anorexie en postoperatieve complicaties die leiden tot intubatie [400](#).

Het dient aanbeveling om bij het objectiveren van voedings(gerelateerde) problemen gebruik te maken van de [MUST vragenlijst](#) (Malnutrition Universal Screening Tool).

Conclusies:

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.

Niveau 3: C Bozzetti [355](#); D Parshad [361](#)

Enterale voeding na een oesofagusresectie lijkt een optimale voedingsinname zonder grote metabole verstoringen te garanderen.

Niveau 3: C Wakefield ³⁹⁹

Parenterale voeding algemeen, pre- en postoperatief

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Totale parenterale voeding (TPV) is een betrouwbare methode voor de inname van vocht, eiwitten, energie, vitaminen, mineralen en spoorelementen, maar brengt kathetergerelateerde risico's met zich mee ^{394 410}. TPV is niet geïndiceerd bij een intact maagdarmkanaal. Er is geen literatuur beschikbaar die de effectiviteit van parenterale voeding laat zien indien deze korter dan zeven dagen wordt gegeven ³⁶⁶.

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 ⁴¹⁰. 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 ⁴¹¹. 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 ⁴⁰².

Conclusies:

Perioperatieve totale parenterale voeding resulteert mogelijk in een gereduceerde morbiditeit bij ernstig ondervoede patiënten.

Niveau 3: A2 Bozetti ⁴¹¹

Het gebruik van totale parenterale voeding in de postoperatieve fase resulteert niet in een reductie van morbiditeit en mortaliteit.

Niveau 1: A1 Heyland ⁴¹⁰

SDD

Aanbevelingen:

Selectieve darmdecontaminatie (SDD) kan worden overwogen bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan. Definitieve data ontbreken.

Literatuurbespreking:

De achtergrond van selectieve darmdecontaminatie (SDD) is dat door orale toediening van niet-resorbeerbare antibiotica in de vorm van polymyxine B, amfotericine B en tobramycinepasta tezamen met systemische toediening van cefalosporinen, 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 infecties. 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. Vooralsnog is voor patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan, een reductie van pulmonale infecties aangetoond. Er wordt echter geen mortaliteitsreductie waargenomen ^{412 413 414 415 416}. Recente gegevens uit twee gerandomiseerde onderzoeken, 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 ⁴¹⁷.

Conclusies:

Mits aan de voorwaarden voor het juiste gebruik is voldaan, kan bij patiënten die een oesofagusresectie

ondergaan, selectieve darmdecontaminatie (SDD) worden toegepast.

Niveau 2: A1 de Jonge [417](#); de Smet [765](#); A2 Tetteroo [416](#); B Riedl [414](#)

Overwegingen:

Er is sprake van slechts twee oudere gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan [414](#) [416](#). Er zijn verschillende RCT's die er op wijzen dat het gebruik van selectieve darmdecontaminatie bij IC-patiënten leidt tot een mortaliteitsreductie [417](#) [418](#) [419](#) [420](#). Omdat de subgroep patiënten met operaties voor oesofaguscarcinoom heel klein is, kunnen nog geen definitieve conclusies getrokken worden. De preventieve gebruik van selectieve darmdecontaminatie (SDD) bij patiënten met oesofaguscarcinoom die een operatie ondergaan is op dit moment onderwerp van onderzoek. 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. Vooralsnog lijkt het niet verstandig hier een uitgesproken standpunt over in te nemen.

Normotherapie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Peroperatieve hypothermie (< 36°C) kan het risico op wondinfecties, bloedingen, cardiale complicaties en een vertraagd herstel verhogen [422](#) [423](#) [424](#) [425](#) [426](#) [427](#) [428](#) [429](#). Het is bekend dat patiënten vaak al met een lagere temperatuur op de operatiekamer arriveren (36,1-36,4°C) [430](#).

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 [431](#) [432](#).

Hypothermie ontstaat door een combinatie van factoren, zoals door anesthesie geïnduceerde gestoorde warmteregulatie, lage omgevingstemperatuur, morfologische factoren (obesitas beschermt tegen hypothermie) en leeftijd. De combinatie van epidurale en algehele anesthesie veroorzaakt vasodilatatie, waardoor sterkere afkoeling wordt geïnduceerd [431](#) [433](#) [434](#) [435](#). Verder is het groot wondgebied bij patiënten met open slokdarmoperaties mede verantwoordelijk voor het ontstaan van hypothermie.

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 [425](#).

Hypothermie verhoogt tevens de kans op cardiale complicaties. Postoperatief rillen verhoogt het metabolisme en kan leiden tot een zuurstofgebrek waardoor myocardischemie kan ontstaan [436](#) [437](#). 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 [422](#) [438](#).

De methode van opwarmen door middel van warmeluchtsystemen ('forced air'-verwarming) en tevens de toepassing van infusievloeistofverwarming verdient de voorkeur [438](#) [439](#).

Conclusies:

Hypothermie bij grote chirurgische ingrepen wordt veroorzaakt door anesthesiegerelateerde vasodilatatie, omgevingstemperatuur, habitus, leeftijd, grootte van de incisie en duur van de ingreep.

Niveau 1: A1 Sessler [431](#); B Kongsayreepong [434](#); Kurz [435](#)

Peroperatieve hypothermie bij grote chirurgische ingrepen kan de kans op bloedingen, wondinfecties, cardiale complicaties en vertraagd herstel verhogen.

Niveau 2: B Bock [422](#); Frank [436](#); Kurz [424](#); Schmied [427](#); Winkler [429](#)

Het beperken van peroperatieve hypothermie bij grote chirurgische ingrepen wordt bereikt door zo vroeg mogelijk te beginnen met actieve verwarming van de patiënt.

Niveau 1: A1 Forstot 438; B Bock 422

Glucoseregulatie

Aanbevelingen:

Gedurende de postoperatieve IC-opname van patiënten met een oesofaguscarcinoom die een resectie hebben ondergaan, wordt door middel van insulinentherapie gestreefd naar een bloedglucosewaarde beneden 10 mmol/l. Hierbij is intensieve glucosecontrole geïndiceerd, aangezien hypoglykemie dient te worden vermeden.

Literatuurbespreking:

Er is geen onderzoek verricht naar intensieve insulinentherapie bij patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan. Inmiddels zijn vier RCT's gedaan over het effect van 'intense insulinentherapie' en reductie van infecties (SSI's) 440 761. In één onderzoek wordt een reductie in mortaliteit en SSI's gezien. Onlangs is er een Systematic Review door de Cochrane collaboration uitgevoerd waarin geen meerwaarde van intense insulinentherapie versus standaardtherapie (streefwaarde < 10 mmol/l) werd aangetoond 762.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat het voorkómen van hyper- en hypoglykaemie de mortaliteit bij IC-patiënten reduceert. Hierbij dient te worden gestreefd naar een bloedglucosewaarde < 10 mmol/l. Intraveneuze insulinentherapie is superieur in vergelijking met subcutane toediening van insuline.

Niveau 3: A1 Kao 762; A2 Van den Berghe 440; Hafidh 761

Overwegingen:

De morbiditeits- en mortaliteitsreductie bij intensieve insulinentherapie is niet separaat onderzocht bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan. De bestaande literatuur toont aan dat intensieve insulinentherapie (streefwaarde < 6.1 mmol/l) geen voordeel oplevert in vergelijking met standaard insulinentherapie (streefwaarde < 10 mmol/l).

Vochtbeleid

Aanbevelingen:

Peroperatief dient men de verliezen van verdamping, bloedverlies en urine als voornaamste oorzaken van vochtverlies te compenseren in een combinatie van kristalloïden en colloïden en zo nodig bloed-/plasmatransfusie.

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 tenzij er indicaties zijn om de transfusietrigger te verhogen (bijvoorbeeld bij cardiaal gecompromiteerde patiënten) (CBO-richtlijn Bloedtransfusie).

Bij een trombocytopenie < 40-60 (x 10⁹/l) kan overwogen worden om trombocyten toe te dienen (CBO-richtlijn Bloedtransfusie).

Literatuurbespreking:

Slechts enkele kleine onderzoeken kijken specifiek naar het vochtbeleid tijdens oesofagusresecties. Het doel van het vochtbeleid is het handhaven van normovolemie, hemodynamische stabiliteit, adequate

perfusie en cellulaire oxygenatie. De meest essentiële functie van de circulatie is het transport van zuurstof. De basale vocht- en elektrolytenbehoefte verhoudt zich tot de mate van metabolisme. Verliezen en tekorten die ontstaan in de perioperatieve periode, 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 orgaandisfunctie en verlengd ziekenhuisverblijf [441](#) [442](#). 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 [446](#) [447](#). In een studie wordt aangetoond dat een restrictief vochtbeleid bij patiënten met oesofagusresectie de kans op pulmonale complicaties verlaagt [760](#).

Tijdens de intraoperatieve fase wordt vocht toegediend ter compensatie van het preoperatieve vochttekort en de cardiovasculaire effecten van de anesthesie [448](#) [449](#). Bloed-/plasmaverlies kan worden gecompenseerd door een (circa) 1:1-verhouding met colloïden of 1:2- tot 1:3-ratio met kristalloïden. Bij het toedienen van grote hoeveelheden kristalloïden is de oedeemvorming groter dan bij het gebruik van colloïden.

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 [450](#). Inmiddels is een nieuwe cochrane review beschikbaar (2008).

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) [453](#) [454](#), eventueel mogelijke overdracht van prionen (Creutzfeld-Jacob) en anafylactische reacties.

Hydroxyethylzetmelen (HES) zijn 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. Acuut nierfalen is beschreven bij met name patiënten die al gedehydrateerd waren, latente nierinsufficiëntie hadden en over het algemeen in een slechte conditie waren. In een studie is inmiddels beschreven dat nierfalen vaker bij het gebruik van HES in vergelijking met gelatine optreedt.

Patiënten met bloedgroep O kunnen eerder een vermindering van de von Willebrand-factor krijgen bij gebruik van colloïden, waardoor men bij deze groep patiënten voorzichtiger moet zijn met colloïden [455](#).

Conclusies:

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

Niveau 2: B Gan [441](#); Lang [452](#); C Holte [448](#); Holte [449](#)

Afhankelijk van de soort toegediende colloïden kan een teveel hiervan de stolling ongunstig beïnvloeden.

Niveau 2: B Huraux [455](#); Huttner [453](#); C Treib [454](#)

Een restrictief perioperatief vochtbeleid zou mogelijk leiden tot een sneller herstel van de darmfunctie.

Niveau 3: B Brandstrup [446](#); C Lobo [447](#); Buise [760](#)

Analgesie

Aanbevelingen:

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 mogelijk afneemt.

Literatuurbespreking: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 geïncloseerd. De meta-analyses laten zien dat een thoracale epidurale analgesie gepaard gaat met een reductie van pulmonale complicaties en met verbetering van de darmfunctie ^{763 764}.

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 ⁴⁶¹.

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. In deze subgroepanalyse werden geen aanwijzingen gevonden dat perioperatieve epidurale analgesie de morbiditeit en mortaliteit na grote abdominale chirurgie beïnvloedt ⁴⁶².

Bovenstaande meta-analyses en de 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 Veterans Administration 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 pijntherapie. 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 geïncloseerd, lijkt het verdedigbaar de conclusies van toepassing te achten op de oesofagusresectie als vorm van grote bovenbuikchirurgie ⁴⁶³.

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 ⁴⁶⁴.

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 reïntubatie 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 [466](#).

Conclusies:

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

Niveau 1: A1 Beattie [457](#); Rodgers [458](#); Ballantyne [459](#)

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.

Niveau 1: A2 Block [460](#); Park [463](#); Peyton [462](#); Rigg [461](#)

Postoperatieve pijnstilling na een oesofagusresectie met epidurale anesthesie leidt mogelijk tot een eerdere extubatie.

Niveau 3: B Chandrashekar [466](#); C Terai [464](#)

Pulmonale complicaties

Aanbevelingen:

De longfunctie van patiënten die een oesofagusresectie ondergaan, wordt bij voorkeur geëvalueerd door bepaling van de vitale capaciteit en de FEV1-waarde.

In geval van een FEV-1 waarde < 75% of pulmonale klachten zou een consult longziekten overwogen kunnen worden.

Tijdens één long beademing voor oesofagusresectie dient een protective lung ventilation protocol overwogen te worden.

Literatuurbespreking:

De perioperatieve mortaliteit van oesofaguscarcinoom bedraagt 3-10% in gespecialiseerde centra, en is voor ongeveer 70% gerelateerd aan cardiopulmonale complicaties [469](#) [470](#) [471](#) [472](#). Postoperatieve pulmonale complicaties treden bij ongeveer 30% van alle oesofagusresecties op. De complicaties bestaan uit: pneumonie, pleura-effusie, chylothorax, ARDS, atelectase en longembolie [469](#). Deze complicaties treden vooral op bij patiënten die een thoracotomie ondergaan en minder bij de transhiatale oesofagusresectie [473](#).

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 FEV1-waarde. Daarnaast zijn ook een verhoogde PaCO₂ en verlaagde PaO₂ gerelateerd aan postoperatieve pulmonale complicaties. De longfunctieparameters zijn het best onderzocht. Zo kunnen met behulp van een FEV1-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 [469](#).

Het ontbreekt aan 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. In geval van een FEV1-waarde < 75% of pulmonale klachten zou een consult longziekten overwogen kunnen worden.

ARDS is de meest ernstige pulmonale complicatie en kent nog steeds een hoge mortaliteit. Het treedt op in ongeveer 10% van de gevallen met een mortaliteit van 50%. Hypoxemie, duur van één long beademing, ervaring van de operator, perioperatieve vochttoediening, het gebruik van inotropie en cardiovasculaire instabiliteit zijn geassocieerd met het ontstaan van ARDS [762](#).

Mogelijke voorbereidingen ter voorkoming van pulmonale complicaties zijn:

1. steroïdbehandeling
2. fysiotherapie
3. aangepaste beademingsstrategie

1. Steroïdbehandeling

Onderzoek van Sato *et al.* laat zien dat methylprednisolonbehandeling een verminderd aantal pulmonale complicaties geeft [474](#). Er treden ook minder cardiovasculaire complicaties op. Methylprednisolonbehandeling werd gerandomiseerd over 66 patiënten die een electieve oesofagusresectie moesten ondergaan. Patiënten werden uitgesloten indien de longfunctie sterk gestoord was (een FEV1-waarde van minder dan 70%, of een vitale capaciteit van minder dan 80%). 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.

2. Fysiotherapie

Een andere optie is intensieve perioperatieve fysiotherapie, eventueel aangevuld met gebruik van een 'incentive' spirometer. Of fysiotherapie een reductie geeft van de pulmonale complicaties is nog niet duidelijk. Eén studie heeft laten zien dat preoperatieve fysiotherapie na thoraxchirurgie waaronder oesofagusresecties, postoperatieve pulmonale complicaties zou kunnen voorkomen [760](#). Een randomized clinical trial uitgevoerd onder hoog-risicopatiënten die een CABG moesten ondergaan, liet een reductie zien van de postoperatieve pulmonale complicaties [761](#). In een onderzoek werd fysiotherapie vergeleken met fysiotherapie aangevuld met gebruik van een 'incentive' spirometer [476](#). 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 additieve waarde ten opzichte van fysiotherapie heeft bij patiënten die een thoraxoperatie moeten ondergaan.

3. Aangepaste beademingsstrategie

De ARDS network trial heeft laten zien dat 'protective lung ventilation protocols' vergeleken met conventionele beademingsstrategieën een reductie van mortaliteit, beademingsduur en plasma interleukine (IL)-6 spiegels laat zien [763](#). In een gerandomizeerde trial gaf protective lung ventilation tijdens één long beademing voor oesofagusresectie significant lagere IL-6 spiegels, verbeterde oxygenatie en verkorte beademingsduur [764](#).

Conclusies:

Preoperatief onderzoek met behulp van een longfunctie en/of bloedgasanalyse bij geselecteerde patiënten lijkt een goede voorspelling te geven van het optreden van de frequentie van perioperatieve pulmonale complicaties na een oesofagusresectie.

Niveau 3: C Avendano [469](#); Bartels [470](#); Bollschweiler [471](#); Karl [472](#); Patti [473](#)

Een eenmalige preoperatieve behandeling met corticosteroïden (10 mg/kg methylprednisolon) geeft bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan, met een FEV1-waarde van meer dan 70%, een reductie van pulmonale complicaties.

Niveau 3: B Sato [474](#)

Preoperatieve fysiotherapie zou aanvullende waarde kunnen hebben bij het voorkomen van pulmonale complicaties na een oesofagusresectie.

Niveau 3: C Fagevik [475](#); Gosselink [476](#); Buise [760](#); Hafidh [761](#)

Extubatie

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert om patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan, indien mogelijk,

binnen zes uur postoperatief te extuberen.

Literatuurbespreking:

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 [477](#) [478](#) [479](#). 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 geëxtubeerd en een groep die na zes uur postoperatief werd geëxtubeerd. De auteurs concludeerden 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 [480](#).

Conclusies:

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

Niveau 3: C Bartels [480](#)

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

Niveau 3: C Bartels [480](#)

Overwegingen:

Er is sprake van slechts één gerandomiseerd onderzoek. De opzet van het onderzoek maakt blinding van de behandelaars niet mogelijk. Retrospectief onderzoek toont de haalbaarheid van snelle extubatie na zowel transhiatale- als transthoracale oesofagusresecties. Aanvulling met andere niet-gerandomiseerde onderzoeken maakt het aannemelijk dat vroege extubatie van patiënten die een transhiatale- danwel transthoracale oesofagusresectie hebben ondergaan veilig kan worden gedaan [478](#) [481](#) [482](#) [483](#).

Follow-up

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Nacontrole en Nazorg

Aanbevelingen:

In het eerste jaar kan bij patiënten na een in opzet curatieve 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 terug gaat naar elke zes maanden in het tweede jaar en daarna jaarlijks. Na vijf jaar is er geen indicatie meer voor routinematige follow-up. De follow-up dient gericht te zijn op kwaliteit van leven. Er is slechts plaats voor aanvullend onderzoek op geleide van klachten.

De waarde van follow-up van patiënten die een palliatieve behandeling hebben ondergaan van een oesofaguscarcinoom, staat niet vast. Over het algemeen lijkt het aan te bevelen om patiënten alleen voor specialistische controle terug te zien als aanvullende (palliatieve) behandeling geïndiceerd is.

Het is recentelijk aangetoond dat follow-up van patiënten met een in opzet curatieve behandeling van een oesofaguscarcinoom ook door een gespecialiseerde verpleegkundige in de thuissituatie kan worden verricht. In de SIREC studie bleek dat ook patiënten na een palliatieve behandeling voor deze vorm van follow-up in aanmerking kunnen komen.

In veel ziekenhuizen is er een toenemend belangrijke rol voor gespecialiseerde verpleegkundigen en/of nurse practitioners in de follow-up van patiënten na een in opzet curatieve en/of palliatieve behandeling van het oesofaguscarcinoom. Zij spelen o.a. een rol bij de verwijzing van patiënten met post-operative complicaties (bijv. naadstricturen, wondinfecties en voedingsproblematiek) en de (psychosociale) begeleiding van patiënten.

Literatuurbespreking:

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 ⁵¹⁶.

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 ^{517 518 519}.

Redenen voor follow-up na behandeling voor oesofaguscarcinoom zijn de volgende ⁵²⁰:

- *Aanpassing en verwerking.* Na een oesofagusresectie, maar ook na een in opzet curatieve behandeling met chemoradiatie, 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 een verkleuring van de huid na bestraling) of psychosociale (onder andere depressieve klachten). Follow-up kan hiervoor een oplossing bieden (zie ook de richtlijn [verstoord lichaamsbeeld](#), [lastmeter](#), ondersteunen bij verwerking en richtlijn [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#) van de LWDO).
- *Kwaliteitscontrole.* Een argument om de patiënt terug te zien is kwaliteitscontrole van eigen handelen (bijvoorbeeld de frequentie van naadstenoses na oesofagusresectie, radiatie-oesofagitis, etc.).
- *Wetenschappelijk onderzoek.* In gerandomiseerde onderzoeken kan het belangrijk zijn om het effect van de behandeling (bijvoorbeeld het effect van chemoradiatie als neo-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 hoofdhalssgebied 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-up schema'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) ⁵¹⁶ en in twee handboeken over de follow-up van patiënten met kanker ^{517 518 519}. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de ervaringen van deskundigen. Voor de Nederlandse situatie kan het follow-up schema in onderstaande tabel worden gehanteerd.

Tabel Follow-up schema

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

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

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

- de behandeling van klachten ten gevolge van de operatie (onder andere problemen met eten waardoor gewichtsverlies, dysfagie ten gevolge van een naadstenose, moeheid, enzovoort);
- de behandeling van klachten ten gevolge van neo-adjuvante behandeling (onder andere odynofagie, vermoeidheid, gewichtsverlies);
- 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.

Niveau 4: D

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

Niveau 4: D

Overwegingen:

De follow-up na een behandeling voor oesofaguscarcinoom is erop gericht de kwaliteit van leven van patiënten zoveel mogelijk te optimaliseren. Voor adviezen met betrekking tot de behandeling van pijn en het bijhouden van pijnscores wordt verwezen naar de [richtlijn Pijn bij Kanker](#).

Postoperatieve vitamine B12 suppletie

Aanbevelingen:

De werkgroep is unaniem van mening dat op basis van de aanwezige evidence niet standaard bij alle patiënten na chirurgie voor oesofaguscarcinoom vitamine B12 suppletie verstrekt dient te worden.

De werkgroep acht het unaniem van belang dat de frequentie van bepalingen van vitamine B12 wordt vastgesteld door middel van een binnenkort te initiëren landelijke studie. Op basis van de resultaten van deze studie dient een behandeladvies geformuleerd te worden.

Literatuurbespreking:

Vitamine B12 deficiëntie wordt enerzijds veroorzaakt door onvoldoende inname via de voeding, bijvoorbeeld bij alcoholisme, ouderen of vegetariërs, maar ook bij maagaandoeningen, pernicieuze anemie of ileale ziekten (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn) ⁷²¹. Anderzijds kan vitamine B12 deficiëntie veroorzaakt worden door een inadequate absorptie, bijvoorbeeld bij (atrofische) gastritis, na een (partiële) gastrectomie, na langdurig gebruik van protonpompremmers of metformine, tijdens *H.pylori* infectie, bij pancreas insufficiëntie, bacteriële overgroei of na vagotomie. Vitamine B12 deficiëntie is geassocieerd met neurologische afwijkingen, megaloblastische anemie en hyperhomocysteinemie. Over de afkapwaarde van vitamine B12 om te kunnen spreken van deficiëntie bestaat onenigheid in de literatuur. Afkapwaarden variëren tussen 120 en 180 pmol/l. Een Cochrane review over de behandeling van vitamine B12 deficiëntie hanteerde een afkappunt van 180 pmol/l (of 240 pg/ml) ⁷⁴².

Observationele studies suggereerden een verband tussen pernicieuze anemie en het optreden van oesofaguscarcinoom ^{685 753}. Het optreden van vitamine B12 deficiëntie na chirurgie voor oesofaguscarcinoom is veel minder bestudeerd. Een zeer klein niet-vergelijkend cohortonderzoek bestudeerde het optreden van vitamine B12 malabsorptie na een oesofagusresectie gevolgd door reconstructie met een buismaag ⁶⁶⁶. Bij 11 patiënten werd de vitamine B12 absorptie postoperatief geëvalueerd door middel van een isotooponderzoek. Bij twee patiënten werd een abnormaal lage vitamine B12 absorptie vastgesteld, maar deze kon niet in verband gebracht worden met een gestoorde *intrinsic factor* productie. Ondanks dit gebrek aan wetenschappelijk bewijsmateriaal lijkt het volgens Hjelms et al. zinvol minstens één- of tweemaal postoperatief een vitamine B12 bepaling te doen, en nadien verder op geleide van klachten en in functie van een eventuele suppletie.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

Het optreden van vitamine B12 deficiëntie kan optreden na chirurgie voor oesofaguscarcinoom. Maar het standaard bepalen van en het nut van postoperatieve vitamine B12 suppletie is niet bewezen in klinische studies.

Niveau 3: C Hjelms ⁶⁶⁶

Overwegingen:

Voor het aantonen of uitsluiten van een vitamine B12 deficiëntie dienen bij een licht verlaagde serumconcentratie van vitamine B12waarde (100-200 pmol/l) ook de methylmalonzuur- (MMA) en homocysteinewaarden in het serum bepaald te worden. Het dient aanbeveling om bij een patiënt met oesofaguscarcinoom met mogelijke symptomen die kunnen wijzen op vitamine B12 deficiëntie een bloedbepaling te verrichten.

Voor de diagnostiek van vitamine B12 deficiëntie verwijzen wij naar: NTvG 2005 ⁷⁴⁵.

Concentratie van (chirurgische) behandeling

Uitgangsvraag

Spreading en concentratie: wat is de beste plek voor diagnostiek en behandeling van oesofaguscarcinoom?

Aanbevelingen:

Aanbevelingen versie 3.1 (2014)

De zorg voor oesofaguscarcinoompatiënten dient geconcentreerd te worden in ziekenhuizen met een hoog volume, de juiste infrastructuur en specialisatiegraad van het medisch en paramedisch team.

Uitvoeren van oesofagusresecties in een ziekenhuis met een volume van meer dan 20 resecties per jaar wordt sterk aanbevolen.

Naast volume wordt transparantie met betrekking tot uitkomsten van zorg geadviseerd.

De werkgroep adviseert - gezien de snel toenemende hoeveelheid literatuur hierover - vóór 1 juli 2016 opnieuw te beoordelen of de dan beschikbare evidence aanleiding geeft tot een volgende revisie van dit onderdeel van de richtlijn.

Literatuurbespreking:

Literatuurbespreking versie 3.0 (2010)

Chirurgische behandeling

Drie 'before-and-after' onderzoeken bestudeerden het effect van centralisatie van chirurgische behandeling van patiënten met een oesofaguscarcinoom [635](#) [644](#) [748](#). Alleen Wouters et al rapporteerden resultaten die rekening hielden met versturende variabelen, namelijk leeftijd, stadium, co-morbiditeit, type chirurgie en neoadjuvante behandeling, maar niet socio-economische status. De hazard ratio voor overlijden na chirurgie (inclusief ziekenhuismortaliteit) was significant lager na de centralisatie (HR 0.61, 95%CI 0.44-0.86).

In een systematische review van goede kwaliteit werden de resultaten van 28 observationele onderzoeken naar de centralisatie van chirurgie samengevat [664](#). Gebaseerd op een meta-analyse van alle studies verminderde de perioperatieve mortaliteit door het verdubbelen van het ziekenhuisvolume (crude OR 0.81, 95%CI 0.77-0.84). Dit resultaat werd echter niet gecorrigeerd voor versturende variabelen. Twee onderzoeken in deze review rapporteerden wel gecorrigeerde resultaten en vonden een significant effect op ziekenhuismortaliteit voor zowel ziekenhuisvolume als chirurgvolume.

Naast deze systematische review werden nog 21 observationele onderzoeken geïdentificeerd [641](#) [685](#) [658](#) [660](#) [661](#) [677](#) [679](#) [695](#) [701](#) [703](#) [702](#) [714](#) [716](#) [717](#) [724](#) [728](#) [729](#) [739](#) [747](#) [749](#) [750](#). Zeven van deze onderzoeken corrigeerden niet voor versturende variabelen, wat de resultaten van deze studies erg onbetrouwbaar maakt [686](#) [694](#) [703](#) [724](#) [728](#) [729](#) [750](#). De overige 14 onderzoeken corrigeerden wel voor versturende variabelen (meestal leeftijd, geslacht en stadium).

Ziekenhuisvolume

Wat betreft het ziekenhuisvolume worden verschillende afkapwaarden gerapporteerd. In Amerikaanse centra met minder dan zes ingrepen per jaar was de ziekenhuismortaliteit significant hoger dan in centra met minstens meer dan zes ingrepen per jaar (OR 1.95, 95%CI 1.03-3.69 in 1995-1999 en OR 1.65, 95%CI 1.01-2.69 in 2000-2004) [658](#). In een Nederlands onderzoek bleek een hoogvolume-centrum met 56 procedures per jaar een significant lagere ziekenhuismortaliteit te hebben dan centra met minder dan zeven procedures per jaar (OR 3.05, 95%CI 1.82-5.11) [747](#). Ook de chirurgische en algemene complicaties waren significant frequenter in de laagvolume-centra met minder dan zeven procedures per jaar. Een ander Amerikaans onderzoek modelleerde de afkapwaarde en vond dat vanaf 15 ingrepen per jaar de ziekenhuismortaliteit verminderde [701](#). Een vergelijkbaar resultaat werd gevonden door Wouters et al., waar men in centra met 10-20 ingrepen per jaar een vergelijkbare ziekenhuismortaliteit vond als in centra met een lager volume, maar een significant lagere ziekenhuismortaliteit in centra met meer dan 20 ingrepen per jaar (OR 0.48, 95%CI 0.30-0.77) [749](#). Een Japans onderzoek vond een significante relatie tussen vijfjaarsoverleving en volume, gecategoriseerd op basis van kwartielen (afkapwaarden niet gerapporteerd). In vergelijking met het hoogste kwartiel hadden alle andere kwartielen een lagere vijfjaarsoverleving.

(medium: HR 1.3, 95%CI 1.2-1.5; laag: HR 1.3, 95%CI 1.2-1.5; zeer laag: HR 1.6, 95%CI 1.4-1.9) [677](#).

Chirurgvolume

Wat betreft het chirurgvolume werden tegenstrijdige resultaten gevonden. Ziekenhuismortaliteit was niet significant verschillend tussen chirurgen met een laag (minder dan twee ingrepen per jaar), een medium (2-6 ingrepen per jaar) en een hoog volume (meer dan zes ingrepen per jaar) in een Zweeds onderzoek [714](#). In een Brits onderzoek echter, werden wel significante verschillen vastgesteld (adjusted OR 4.60, 95%CI 1.55-13.60) voor chirurgen met minder dan zes ingrepen per jaar in vergelijking met chirurgen met meer dan zes ingrepen per jaar [702](#). Deze laatste studie vond geen significant verschil in mediane overleving. Het optreden van chirurgische complicaties was niet significant verschillend tussen laag- (minder dan twee ingrepen per jaar), medium- (2-6) of hoogvolume (> 6) chirurgen in een Zweeds onderzoek [716](#). Ook de kwaliteit van leven zes maanden na de ingreep was vergelijkbaar [717](#).

Behandeling met stents

De enige studie over centralisatie van behandeling met stents hield geen rekening met versturende variabelen [744](#). Hierdoor worden de resultaten van dit onderzoek erg onbetrouwbaar. De studie rapporteert bovendien een paradoxaal resultaat, namelijk een langere overleving na behandeling in een laagvolume-centrum (tien of minder procedures per jaar). Er werd geen significant verschil in het optreden van complicaties gevonden.

Beeldvorming

In vergelijking met radiologen in een regionaal centrum is de sensitiviteit van radiologen in een hoogvolume-centrum significant beter voor de diagnostiek van regionale lymfklieren, lymfklieren op afstand, peri-oesofagale lymfklieren en coeliacale lymfklieren, op basis van een CT-onderzoek. De specificiteit was niet significant verschillend. Ook voor abdominale echografie (coeliacale lymfklieren, levermetastasen), echografie van de hals en radiografie van de thorax was de sensitiviteit beter en de specificiteit vergelijkbaar [735](#) [734](#). Daarnaast werd vastgesteld dat een endoscopist de expertise van de endoechografie (EUS) slechts op niveau kan houden indien er jaarlijks tenminste 50 EUS-procedures worden verricht [734](#).

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Aanvullende literatuurbespreking versie 3.1 (2014)

Sinds 2010 werden 2 systematische reviews en 11 cohort studies gepubliceerd. De 2 reviews [843](#) [845](#) en 6 cohort studies [833](#) [837](#) [838](#) [840](#) [842](#) [844](#) evalueerden de relatie tussen volume en uitkomsten, 3 cohort studies evalueerden het verband tussen specifieke ziekenhuiskenmerken en uitkomsten [834](#) [836](#) [839](#), en 2 cohort studies bestudeerden het effect van centralisatie [835](#) [841](#).

Relatie volume - uitkomst

Wouters et al. zochten studies gepubliceerd tussen 1995 en 2010 die de relatie onderzochten tussen het volume en de uitkomst van patiënten met een oesofaguscarcinoom [845](#). De gevonden afkapwaarden voor de laagste volumecategorie varieerden tussen minder dan 1 en 20 patiënten per jaar versus meer dan 3 tot 87 voor de hoogste volumecategorie. Een laag hospitaalvolume bleek geassocieerd met een significant slechtere postoperatieve mortaliteit (16 studies; odds ratio = 2.30; 95%BI 1.89-2.80) en een slechtere overleving (4 studies; hazard ratio = 1.17; 95%BI 1.05-1.31). De relatie tussen chirurgvolume en postoperatieve mortaliteit (3 studies; odds ratio = 1.55; 95%BI 0.88-8.75) en overleving (2 studies; hazard ratio = 1.16; 95%BI 0.94-1.45) bleek niet statistisch significant.

Markar et al. zochten studies gepubliceerd tussen 2000 en 2011, en hanteerden strengere selectiecriteria, waardoor de uiteindelijke opbrengst lager was [843](#). De gevonden afkapwaarden voor de laagste volumecategorie varieerden tussen minder dan 4 en 78 patiënten per jaar versus meer dan 9 en 346 voor de hoogste volumecategorie. Een hoog hospitaalvolume was geassocieerd met een significant lagere hospitaalsterfte (8 studies; hoog-volume 2,82% versus laag-volume 8,48%; odds ratio = 0.29; 95%BI 0.16-0.53) en 30-dagen mortaliteit (2 studies; hoog-volume 0,73% versus laag-volume 2,09%; odds ratio = 0.31; 95%BI 0.19-0.51). De opnameduur (2 studies; gewogen gemiddelde verschil = -4.33; 95%BI -12.37-3.70) en het aantal postoperatieve verwikkelingen (3 studies; odds ratio = 0.62; 95%BI 0.37-1.05) verschilden niet significant.

Al-Refaie et al. includeerden 3364 patiënten met een oesofaguscarcinoom die chirurgisch behandeld werden tussen 2003 en 2008 in de Verenigde Staten [833](#). De afkapwaarde om laag-volume ziekenhuizen te onderscheiden van hoog-volume ziekenhuizen bedroeg 13 behandelde patiënten per jaar. De uitkomsten

werden gecorrigeerd voor risicofactoren, maar het is onduidelijk welke. De hospitaalsterfte was significant hoger in laag-volume ziekenhuizen (odds ratio = 1.86; 95%BI 1.80-2.47). Ook de opnameduur was significant langer in laag-volume ziekenhuizen (odds ratio = 1.30; 95%BI 1.11-1.56).

In een grote population-based studie in Engeland werden (naast 31179 patiënten met een maagcarcinoom) 31632 patiënten met een oesofaguscarcinoom geïnccludeerd, waarvan er 5403 chirurgie ondergingen ⁸³⁷. Vijf volumecategorieën werden gedefinieerd: <10, 10-19, 20-29, 30-39 en >40 patiënten per jaar. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, socio-economische status, morbiditeit en kankertype. De resultaten voor oesofaguscarcinoom werden apart gerapporteerd in een online appendix. Een volume van 20-29 patiënten per jaar (hazard ratio = 0.83; 95%BI 0.74-0.94) en 30-39 patiënten per jaar (hazard ratio = 0.81; 95%BI 0.70-0.93) waren geassocieerd met een significant lagere mortaliteit na 5 jaar. Voor de andere volumecategorieën werd geen statistisch significant effect gevonden. De p-waarde voor de globale trend was niet significant ($p = 0.06$).

Dikken et al. vergeleken de uitkomsten van 10025 patiënten met een oesofaguscarcinoom die tussen 1989 en 2009 chirurgisch behandeld werden in Nederland ⁸³⁹. Vier volumecategorieën werden gedefinieerd: 1-5, 6-10, 11-20 en >20 patiënten per jaar. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaarlijks hospitaalvolume, jaar van diagnose, socio-economische status, stadium, morfologie, preoperatieve en postoperatieve behandeling. Een volume van 11-20 patiënten per jaar (hazard ratio = 0.78; 95%BI 0.62-0.97) en >20 patiënten per jaar (hazard ratio = 0.48; 95%BI 0.38-0.61) waren geassocieerd met een significant lagere 6-maanden mortaliteit. Ook de 3-jaarsoverleving was significant beter voor deze volumecategorieën (hazard ratio = 0.90 en 0.77 respectievelijk).

Ghaferi et al. includeerden 3443 patiënten met een oesofaguscarcinoom die chirurgisch behandeld werden tussen 2005 en 2007 in de Verenigde Staten ⁸⁴². Alle patiënten waren ouder dan 65 jaar. De uitkomsten van zeer-laag-volume ziekenhuizen (1-4 patiënten per jaar) werden vergeleken met die van hoog-volume ziekenhuizen (>15 patiënten per jaar) en werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, urgentie en comorbiditeit. De hospitaalsterfte was significant hoger in de laagste volumecategorie (odds ratio = 3.7; 95%BI 2.74-4.98). Ook traden er significant meer majeure verwikkelingen op (odds ratio = 1.35; 95%BI 1.11-1.65) en waren er meer overlijdens van patiënten met minstens 1 majeure verwikkeling (odds ratio = 3.18; 95%BI 2.39-4.22).

Sakata et al. rapporteerden de resultaten van een grote Japanse survey bij 493 ziekenhuizen die 24224 patiënten met een oesofaguscarcinoom chirurgisch behandelden tussen 2005 en 2009 ⁸⁴⁴. Zeven verschillende volumecategorieën werden gedefinieerd: 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39 en >40 patiënten per jaar. De resultaten werden niet gecorrigeerd voor risicofactoren. Ten opzichte van de hoogste volumecategorie hadden de laagste vier categorieën een significant hogere 30-dagen mortaliteit (1-4: odds ratio = 3.23; 5-9: 3.59; 10-14: 2.31; 15-19: 2.82). De volumecategorieën 20-29 en 30-39 hadden geen significant hogere mortaliteit.

Tenslotte, Dikken et al. vergeleken de uitkomsten van 10854 patiënten die tussen 2004 en 2009 een oesophagectomie ondergingen in 4 Europese landen: Nederland, Zweden, Denemarken en Engeland ⁸⁴⁰. De Nederlandse en Engelse populatie overlapt deels met de populatie van Dikken et al. ⁸³⁸ en Coupland et al. ⁸³⁷, respectievelijk. Vijf volumecategorieën werden gedefinieerd: 1-10, 11-20, 21-30, 31-40 en >40 patiënten per jaar. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, stadium, morfologie en clustering van patiënten. De volumecategorieën met meer dan 20 chirurgische patiënten per jaar hadden een significant betere 30-dagen mortaliteit dan de volumecategorie van 1-10 patiënten per jaar (21-30: odds ratio = 0.68, 95%BI 0.50-0.93; 31-40: odds ratio = 0.58, 95%BI 0.39-0.85; >40: odds ratio = 0.55, 95%BI 0.42-0.72). De 2-jaarsoverleving was enkel significant beter in de volumecategorieën 31-40 (odds ratio = 0.77, 95%BI 0.63-0.94) en >40 (odds ratio = 0.79, 95%BI 0.66-0.96).

Relatie ziekenhuiskenmerken - uitkomst

Bilimoria et al. vergeleken de uitkomsten van 6155 patiënten met een oesofaguscarcinoom die tussen 2003 en 2005 chirurgisch behandeld werden in gespecialiseerde centra, academische centra of openbare ziekenhuizen in de VS ⁸³⁴. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, stadium, inkomen, comorbiditeit en uitgebreidheid van resectie, en gestratificeerd naargelang het *a priori* risico op overlijden. De 60-dagen mortaliteit was significant lager in gespecialiseerde centra versus openbare ziekenhuizen, zowel voor hoog-risico (hazard ratio = 0.48; 95%BI 0.33-0.69) als laag-risico patiënten (hazard ratio = 0.46; 95%BI 0.32-0.67). Het verschil tussen academische centra en openbare ziekenhuizen was niet significant. Volledige regionalisering naar gespecialiseerde centra zou 176 overlijdens vermijden.

Cheung et al. includeerden 5041 patiënten met een oesofaguscarcinoom die tussen 1998 en 2002 in de VS behandeld werden in een opleidingscentrum versus een centrum waar geen opleiding gegeven werd ⁸³⁶. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, roken, alcohol, socio-economische status, tumorlocatie, stadium, gradering, centrum en behandeling. De 90-dagen mortaliteit was significant beter in opleidingscentra, zowel voor de totale populatie (4,1% versus 11,2%,

$p < 0.001$) als voor de chirurgisch behandelde populatie (4,0% versus 12,0%, $p < 0.001$). De mediane overleving was significant langer in opleidingscentra, zowel voor de totale populatie (12,5 versus 9,5 maanden, $p < 0.001$) als voor de chirurgisch behandelde populatie (47,3 versus 20,5 maanden, $p < 0.001$). Multivariate analyse toonde dat lage socio-economische status, gevorderd tumorstadium, geen chirurgische behandeling, geen chemotherapie en behandeling in een niet-opleidingscentrum onafhankelijke risicofactoren waren voor sterfte van adenocarcinomen. Voor plaveiselcelcarcinomen waren roken, gevorderd tumorstadium, geen chirurgische behandeling, geen chemotherapie en geen radiotherapie onafhankelijke risicofactoren voor sterfte.

Dikken et al. vergeleken de uitkomsten van 10025 patiënten met een oesofaguscarcinoom die tussen 1989 en 2009 chirurgisch behandeld werden in universitaire ziekenhuizen, niet-universitaire opleidingscentra of niet-universitaire niet-opleidingscentra in Nederland ⁸³⁹. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaarlijks hospitaalvolume, jaar van diagnose, socio-economische status, stadium, morfologie, preoperatieve en postoperatieve behandeling. De 3-maanden mortaliteit was significant lager in universitaire ziekenhuizen (2,5% versus 4,4% versus 4,1%, $p = 0.006$). De 3-jaarsoverleving was significant hoger (46% versus 42% versus 43%, $p = 0.027$).

Effect van centralisatie

Boddy et al. includeerden retrospectief 224 patiënten met een oesofaguscarcinoom die chirurgisch behandeld werden in Gloucester in het Verenigd Koninkrijk tussen 1996 en 2010 ⁸³⁵. Tussen 1996 en 2006 gebeurden de resecties in 4 ziekenhuizen, terwijl vanaf 2006 de resecties slechts in 1 ziekenhuis meer gebeurden. De mediane overleving verbeterde significant van 1,1 jaar vóór 2006 tot 2,1 jaar sinds 2006 ($p = 0.028$). De 30-dagen (11,1% versus 4,3%, $p = 0.076$) en 90-dagen mortaliteit (13,8% versus 10,3%, $p = 0.539$) vertoonden hooguit een trend tot verbetering. Deze analyses werden niet gecorrigeerd voor risicofactoren.

Finks et al. includeerden 43756 patiënten die een oesophagectomie ondergingen tussen 1999 en 2008 in de Verenigde Staten ⁸⁴¹. Alle patiënten waren ouder dan 65 jaar. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, urgentie, comorbiditeit en socio-economische status. Het mediane hospitaalvolume steeg van 4 in de periode 1999-2000 tot 7 in de periode 2007-2008. Deze centralisatie ging gepaard met een significant verbeterde postoperatieve sterfte van 10,0% in de periode 1999-2000 tot 8,9% in de periode 2007-2008 ($p < 0.001$). De auteurs berekenden dat 32% van dit verschil in mortaliteit toe te schrijven was aan het toegenomen hospitaalvolume.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Conclusies:

Conclusies versie 3.0 (2010)

Centralisatie van oesofagusresecties leidt tot betere uitkomsten van zorg. De mortaliteit na een oesofagusresectie is significant lager en de langetermijnoverleving significant langer in centra met een hoog volume op het gebied van oesofaguschirurgie in vergelijking met ziekenhuizen met een laag volume. Alhoewel het op grond van de literatuur lastig is om een eenduidige minimumgrens aan te geven voor het aantal procedures per jaar, wordt het uitvoeren van oesofagusresecties in een ziekenhuis met een volume van minder dan tien per jaar afgeraden. Gebaseerd op recente literatuurgegevens lijkt een ziekenhuisvolume van meer dan 15-20 oesofagusresecties wenselijker.

Niveau 2: B Gruen ⁶⁶⁴; Gasper ⁶⁵⁸; Wouters ⁷⁴⁷; Wouters ⁷⁴⁸; Meguid ⁷⁰¹; Wouters ⁷⁴⁹

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van CT en echografie van de hals door een ervaren radioloog en EUS door een ervaren MDL-arts in een hoogvolume-centrum hoger is dan in een laagvolume-centrum.

Niveau 3: B van Vliet ⁷³³; van Vliet ⁷³⁴; van Vliet ⁷³⁶

Aanvullende conclusies versie 3.1 (2014)

Ook op basis van recente studies (gepubliceerd sinds 2010) is het aannemelijk dat centralisatie van oesofaguschirurgie leidt tot betere uitkomsten.

Niveau 2: B Boddy 2012 ⁸³⁵; Finks 2011 ⁸⁴¹

Het is aannemelijk dat de mortaliteit lager is en de overleving hoger na een oesofagusresectie in centra met een hoog volume op het gebied van oesofaguschirurgie.

Niveau 2: B Markar 2012 ⁸⁴³; Wouters 2012 ⁸⁴⁵; Al-Refaie 2012 ⁸³³; Coupland 2012 ⁸³⁷; Dikken 2012a ⁸³⁸; Dikken 2013 ⁸⁴⁰; Ghaferi 2011 ⁸⁴²; Sakata 2012 ⁸⁴⁴

Het is aannemelijk dat bij een afkapwaarde van 20 oesofagusresecties per jaar significant betere resultaten worden bereikt.

Niveau 2: B Coupland 2012 [837](#); Dikken 2013 [840](#); Sakata 2012 [844](#)

Er zijn aanwijzingen dat de 2-jaars overleving significant beter is bij een afkapwaarde van 30 oesofagusresecties per jaar.

Niveau 3: B Dikken 2013 [840](#)

Overwegingen:

Overige overwegingen versie 3.0 (2010)

Een acceptabele betrouwbaarheid voor endoscopische ultrasonografie (EUS) is te bereiken na een leercurve van meer dan 100 verrichte onderzoeken [766](#).

Overige overwegingen versie 3.1 (2014)

De literatuur laat geen twijfel dat een hoger jaarlijks ziekenhuisvolume leidt tot betere uitkomsten na oesofagusresectie. De studie van Dikken et al (2013) [840](#) laat zien dat voor de 30-dagen mortaliteit een volumenorm van minimaal 20 het verschil maakt en voor de lange termijn (2-jaars) overleving een volumenorm van minimaal 30. Een recente studie van Henneman, Dikken et al (abstract NVvH chirurgendagen mei 2013)¹, waarbij het volume als een continue variabele is onderzocht, toont een trend naar een verdere verbetering van zowel de 6-maands mortaliteit als 2-jaars overleving bij een ziekenhuisvolume tot 50-60 oesofagusresecties per jaar.

De laatste twee jaar is er een groot aantal nieuwe studies op dit gebied verschenen. Vrijwel alle studies maken gebruik van vooraf vastgestelde definities voor ziekenhuizen met een laag of hoog volume. Deze definities hangen sterk af van de beschikbare data en verschillen daardoor per studie. Dit maakt het moeilijk om uit de verschillende studies het optimale ziekenhuisvolume te bepalen. Er is vooralsnog echter geen overtuigend objectief bewijs voor significant betere resultaten met afkapwaarden hoger dan 20 oesofagusresecties per jaar.

Het literatuuronderzoek heeft zich beperkt tot de relatie volume - uitkomst en de bijbehorende afkapwaardes. Nader onderzoek is nodig naar de invloed van andere facetten (zoals o.a. de rol van de lokale infrastructuur) op uitkomsten van zorg en daarnaast de invloed op andere uitkomstindicatoren zoals het adequaat behandelen van complicaties, weergegeven in de zogenaamde 'failure to rescue' ratio.

Naast evidence uit de literatuur (conclusies) zijn er ook andere overwegingen die kunnen meespelen bij het formuleren van aanbevelingen. De uiteindelijk geformuleerde aanbevelingen zijn het resultaat van de conclusies in combinatie met deze overwegingen, die de conclusies plaatsen in de context van de dagelijkse praktijk. Daarin spelen bijvoorbeeld ook patiëntenpreferenties (of andere aspecten van patiëntenperspectief), organisatie van zorg en doelmatigheid een rol. Op grond van dergelijke overwegingen kan een ander minimum volume geïndiceerd zijn.

Patiëntenperspectief

De patiëntenvertegenwoordigers (namens SPKS en Leven met Kanker Beweging) in de richtlijnwerkgroep geven aan voorstander te zijn van verdere concentratie. Patiënten zijn in het algemeen bereid ver(der) te reizen voor de best mogelijke zorg. In een in mei 2014 verschenen persbericht laat [Slokdarmkanker Nederland](#) (onderdeel van SPKS en Leven met Kanker Beweging) weten dat zij een hogere volumenorm willen nastreven. Tevens pleiten zij voor meer transparantie over ziekenhuiskenmerken en uitkomsten van zorg en voor het samenvoegen van de zorg voor slokdarm- en maagkanker in een klein aantal centra.

¹) Inmiddels gepubliceerd: *Centralization of esophagectomy: how far should we go?*; [Ann Surg Oncol. 2014 Dec;21\(13\):4068-74](#)

Psychosociale Zorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Besluitvorming

Aanbevelingen:

De hierboven genoemde algemene aspecten betreffende de inhoud en het proces van besluitvorming worden in het schema in onderstaande tabel 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.

Literatuurbespreking:

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 besluitvorming 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 [601](#) [602](#).

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 [603](#).

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 actievare 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen [604](#).

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 [605](#).

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 [606](#) [607](#).

Tabel besluitvorming betreffende oesofaguscarcinoom (zie [bijlage 14](#)).

Conclusies:

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.

Niveau 3: C Blanchard ⁶⁰⁶; Cassileth ⁶⁰⁷

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een oesofaguscarcinoom gezamenlijke besluitvorming grotere tevredenheid bij patiënt en naasten bewerkstelligt.

Niveau 2: B Charles ⁶⁰¹; Gattellari ⁶⁰³

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.

Niveau 4: D Koppenol-van Hooijdonk ⁶⁰⁵

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.

Communicatie

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 voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal](#) (SPKS, voorheen st. Doorgang), de [folder](#) van SPKS en de websites www.slokdarmkanker.info en www.herstellenbalans.nl.

Literatuurbespreking:

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 driekwart van de patiënten sprake was van klachten zoals vermoeidheid, een vol gevoel en dysfagie, zowel op vijf weken als drie maanden na de operatie ⁶⁰⁸. 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 ⁶⁰⁹. Leeftijd, sekse en het type behandeling zijn van invloed op de kwaliteit van leven van patiënten met een oesofaguscarcinoom ⁶¹⁰. Van de fysieke klachten blijkt met name dysfagie een negatief effect te hebben op de ervaren kwaliteit van leven ⁶¹¹.

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 ^{612 613}, terwijl 60% van de patiënten klachten van blijvende vermoeidheid heeft ⁶¹⁴.

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) ⁶¹⁵. 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).

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 ⁶¹⁶. De arts is de belangrijkste informatiebron voor patiënten ^{616 617}. Adequate voorlichting draagt bij tot een helder beeld van wat men van de ingreep mag verwachten en vermindert angstgevoelens ⁶¹⁸, terwijl therapietrouw, welbevinden en tevredenheid worden bevorderd ⁶¹⁷. Ook informatief contact met een goed geverifieerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, met name rond een grote chirurgische ingreep ⁶¹⁹.

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 ⁶²⁰.

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 geluidsopname, een dvd of een website) blijkt effectief in het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie ⁶²¹. 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 ⁶²².

De KWF-folder Slokdarmkanker is [hier](#) te downloaden. Op www.slokdarmkanker.info staat veel informatie over oesofaguscarcinoom en omgaan met oesofaguscarcinoom.

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 ⁶²³. 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 ⁶²⁴.

Om de noodzaak tot het consulteren van professionele zorgverleners t.a.v. de psychosociale zorg te objectiveren wordt landelijk een gevalideerd screeningsinstrument ingevoerd. Dit is de zogenaamde [LASTmeter](#). Er zijn verschillende varianten ontwikkeld. Het advies is om de geboden psychosociale zorg inzichtelijk te maken met gebruik van zo'n LASTmeter. Voor meer informatie over de richtlijn detecteren behoefte aan psychosociale ondersteuning [klik hier](#). Voor meer informatie over Ondersteunen bij Verwerken [klik hier](#).

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.⁶²⁵ In een meta-analyse werden significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot emotioneel welbevinden, functioneren in dagelijks leven en lichamelijke symptomen ⁶²⁶. 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.⁶²⁷ Daarnaast neemt de vermoeidheid af ⁶²⁸ ⁶²⁹. Meer informatie over reïntegratie in de richtlijn Kanker en Werk [klik hier](#). Meer informatie zie de richtlijn Herstel na Kanker [klik hier](#). Meer informatie over het programma Herstel en Balans [klik hier](#). Meer over Look good .. Feel Better (voorheen Goed verzorgd Beter gevoel) [klik hier](#).

Conclusies:

Bij een deel van de oncologische patiënten treden klachten als gevolg van ziekte en behandeling op. Bij eenderde van de patiënten bestaan deze klachten één à twee jaar na de diagnose nog steeds.

Niveau 3: C Irvine ⁶¹²; Schrameijer ⁶¹³; Sweed ⁶⁰⁹

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.

Niveau 3: C McLarty ⁶¹⁰; Sprangers ⁶¹⁵

Standaardgebruik van een screeningsinstrument (zoals de EORTC OES-18) kan opsporing en bespreking van relevante psychosociale klachten bij patiënten met een oesofaguscarcinoom bevorderen.

Niveau 3: C Blazeby ⁶²⁴; Dettmar ⁶²³

Het is aangetoond dat psychologische interventies bij mensen met kanker een positief effect kunnen hebben op de kwaliteit van leven.

Niveau 1: A1 Meyer ⁶²⁶; Trijsburg ⁶²⁵

Een multidisciplinair revalidatieprogramma kan mogelijk bijdragen tot verbetering van het fysiek, psychisch en relationeel welbevinden van (ex-)kankerpatiënten.

Niveau 3: C Harten ⁶²⁷; Mock ⁶²⁸; Schwartz ⁶²⁹

Lotgenotencontact

Aanbevelingen:

Artsen en verpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van de verwijzingsmogelijkheden naar gespecialiseerde psychosociale nazorg, multidisciplinaire revalidatie en lotgenotencontact: [Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal](#) (SPKS, voorheen st. Doorgang), de [folder](#) van SPKS en de websites www.slokdarmkanker.info en www.herstelenbalans.nl.

Literatuurbespreking:

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 ⁶³⁰.

Lotgenoten bieden elkaar (h)erkenning, aandacht en emotionele en praktische steun. Ze zijn ook een belangrijke bron van informatie voor de naasten ⁶³¹. Door deze steun krijgt men meer greep op de eigen situatie en heeft men minder het gevoel overgeleverd te zijn aan de ziekte.

De Stichting voor patiënten met kanker aan het spijsverteringskanaal ([SPKS](#) voorheen 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, download hier de [folder](#) van SPKS). Hieronder vallen dus ook de patiënten met een oesofaguscarcinoom. Ook partners en naasten van kankerpatiënten kunnen bij de SPKS terecht. Op de website www.slokdarmkanker.info staat ook informatie voor naasten.

Conclusies:

Contact met lotgenoten biedt (h)erkenning, aandacht en emotionele en praktische steun voor patiënten en hun naasten.

[Niveau 3](#): B Helgeson ⁶³⁰; C Van den Borne ⁶³¹

Palliatieve zorg

Literatuurbespreking:

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. Meer informatie zie www.pallialine.nl.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voor het bekijken van de evidencetabel [klik hier](#).

Medisch technisch

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.

Literatuurbespreking:

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

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 [521](#) [522](#) [523](#).

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 [524](#). 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 [525](#). 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 [526](#).

Er is lange tijd controversie geweest over de vraag of chemotherapie en/of radiotherapie voorafgaand aan stentplaatsing tot meer complicaties zou leiden. Er is 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 [527](#). 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 proximale gelokaliseerde oesofaguscarcinomen nabij de bovenste oesofagusfincter en bij recidieven na eerdere oesofagusresectie [528](#) [529](#) [530](#).

Radiotherapie

Uitwendige radiotherapie

Een aantal onderzoeken vergeleek combinatiebehandelingen van uitwendige radiotherapie met andere behandelingsmodaliteiten, zoals stents, chemotherapie en laser [531](#) [532](#) [533](#) [534](#). Naast dysfagie als belangrijkste eindpunt [531](#) [532](#) [533](#) werden ook respons en overleving in één onderzoek [534](#) als eindpunt gebruikt. Het betrof echter onderzoeken met geringe aantallen patiënten [531](#), of er werd bij patiënten eerst een endoprothese in de oesofagus geplaatst [532](#), of de patiënten ondergingen eerst laserbehandeling waarna randomisatie plaatsvond naar al dan niet radiotherapie [533](#), of het betrof een observationeel onderzoek zonder randomisatie [534](#). In de meeste onderzoeken werd bovendien geen kwaliteit van leven-onderzoek verricht [531](#) [532](#) [533](#) [534](#). 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 [534](#). De in totaal gegeven radiotherapiedoses in de verschillende onderzoeken waren equivalent aan 30-60 Gy in vijf tot zes weken.

Uitwendige en intraluminaire 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 [535](#) [536](#) [537](#). 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 [538](#) [539](#) [540](#).

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 persistente 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 ⁵³⁸.

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 ^{541 542 543 544}. 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 3x 7 Gy).^{545 546} 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) ⁵⁴⁵. 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 ⁵⁴⁶. In dit onderzoek werden geen patiënten met een plaveiselcelcarcinoom geïncludeerd.

In twee gerandomiseerde onderzoeken werden laserbehandeling en stentplaatsing met elkaar vergeleken ^{547 548}. 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 ⁵⁴⁷. 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 ⁵⁴⁸. 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 op korte termijn, 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 ⁵⁴⁹. 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 ⁵⁵⁰. In twee gerandomiseerde onderzoeken werd PDT vergeleken met laser ^{551 552}. In beide onderzoeken was het antitumoreffect uitgebreider ⁵⁵² en duurde langer met PDT in vergelijking met laser ⁵⁵¹. 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 ⁵⁵².

Conclusies:

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.

Niveau 3: A2 Homs ⁵²⁷

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.

Niveau 3: C Flores ⁵³⁵; Hishikawa ⁵³⁶; Taal ⁵³⁷

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 gelokaliseerde oesofaguscarcinomen nabij de bovenste oesofagusfincter en bij recidieven na eerdere oesofagusresectie.

Niveau 3: C Dumonceau ⁵²⁸; May ⁵²⁹; Siersema ⁵²⁵

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) ⁵²⁷.

Verpleegkundige zorg

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

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^{553 554 555 556 557 558 559} gebaseerd op protocollen in diverse Nederlandse ziekenhuizen.

Palliatief redeneren

Een werkwijze die momenteel gebruikt wordt binnen de besluitvorming in de palliatieve fase maakt gebruik van het zogenaamde palliatief redeneren. Hierbij wordt gewerkt met twee instrumenten, de beslisschijf en samenvattingkaarten. In de beslisschijf wordt met behulp van vier te onderscheiden fases de zorgvraag vastgesteld en geëvalueerd. De samenvattingkaarten bieden een overzicht van de elf meest voorkomende symptomen. Het is aan te bevelen bij het verlenen van zorg in de palliatieve fase gebruik te maken van deze werkwijze. Zie ook www.pallialine.nl.

Dysfagie

De term dysfagie omvat alle passageproblemen voor voedsel.⁵⁵³ 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 ⁵⁵⁴.

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 (zie ook hoofdstuk [psychosociale zorg](#)).

Stentplaatsing

Het plaatsen van een stent vindt plaats onder doorlichting. De patiënt wordt gesedeerd. 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 herkegen comfort, wat mogelijk belangrijker wordt gevonden dan de mogelijkheid van het weer kunnen eten [555](#).

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

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

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

Fistel tussen oesofagus en bronchus, wat blijkt uit hoesten bij inname van voedsel of vocht. Hierbij is het plaatsen van een nieuwe stent noodzakelijk. Bij verdenking op perforatie of fistelvorming is het belangrijk dat de patiënt geen orale intake meer heeft tot dat het probleem verholpen is.

Verstopping

Verstopping van de stent door voedsel. Door middel van een gastroscopie kan de stent worden gereinigd.

Zuurbranden

Zuurbranden door een verminderde klepfunctie ter plaatse van de onderste slokdarmsfincter. De toediening van zuurremmende medicatie is hierbij effectief.

Aandachtspunten:

- Voorlichting, instructie en begeleiding van de patiënt tijdens en na de ingreep. Hierdoor wordt een betere coöperatie van de patiënt verkregen [556](#)
- 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.

Omdat eten en eetpatronen een sterk sociale functie hebben zal verstoring hiervan doorwerken in de dagelijkse omgang van de patiënt en zijn naasten. Het is belangrijk naast de patiënt ook de mantelzorger goede voorlichting te geven. Met name de termijn (eerder maanden dan weken) waarin deze problemen zich kunnen voordoen verdient aandacht. De verwachtingen moeten blijven passen bij de mogelijkheden.

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.

Aandachtspunten:

- Het instrueren, voorlichten over de procedure en het begeleiden van de patiënt en familie. Hierdoor wordt coöperatie en reductie van angst verkregen [557](#) [558](#) [559](#).
- Tijdens de procedure wordt de patiënt bewaakt door video en worden tensie, pols en saturatie gecontroleerd.

Conclusies:

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.

[Niveau 4](#): D

Voeding

Aanbevelingen:

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

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.

Literatuurbespreking:

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 [560](#) [561](#). Zie ook richtlijn [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#).

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 [521](#) [522](#) [562](#). Vrijwel direct na plaatsing van de stent is inname van voedsel weer mogelijk [522](#)

Conclusies:

Adequate voeding bij patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom is gericht op het handhaven van de voedingstoestand.

Niveau 4: D Doornink [560](#) [561](#)

Palliatieve voeding bij patiënten met een inoperabel oesofaguscarcinoom is gericht op maximaal welbevinden.

Niveau 4: D Doornink [560](#) [561](#)

Palliatieve behandeling met stent en de gevolgen voor de voedselinname

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

Niveau 1: A2 Knyrim [522](#); Siersema [523](#); B De Palma [521](#); Rosevaere [562](#); O'Donnell [563](#)

Overwegingen:

Palliatieve behandeling met stent en de gevolgen voor de voedselinname

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.

Implementatie

Literatuurbespreking:

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid naar alle ziekenhuizen en oncologiecommissies, wetenschappelijke verenigingen en regionale werkgroepen en netwerken IKNL. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn beschikbaar gesteld op www.oncoline.nl. Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal de werkgroep in een volgende stap een implementatieplan opstellen en een lijst van indicatoren ontwikkelen aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker en wetenschappelijke verenigingen, waarbij ook visitaties zullen worden georganiseerd.

Indicatoren en richtlijnevaluatie

Literatuurbespreking:

Aanleiding

De indicatorenset oesofaguscarcinoom is opgesteld ter ondersteuning van de implementatie van aanbevelingen uit de richtlijn oesofaguscarcinoom (3.0) en voor de evaluatie van het richtlijngebruik. Registratie van de indicatoren *oesofaguscarcinoom* vindt plaats bij de richtlijnimplementatie vanaf 2012. Deze wordt projectmatig ingezet door IKNL en bij voorkeur met online monitoring. Met als uiteindelijk overstijgend doel dat elke oncologische patiënt die daarvoor op basis van signalering in aanmerking komt tijdig en 'op maat', conform de aanbevelingen in de richtlijn, zorg aangeboden krijgt.

Methodiek

De indicatorset oesofaguscarcinoom is opgesteld door de werkgroep indicatorenset oesofaguscarcinoom. Dit is een subwerkgroep van de gehele richtlijnwerkgroep oesofaguscarcinoom (3.0) aangevuld met een expert vanuit het IKNL op het gebied van de Nederlandse Kankerregistratie. Nadat de richtlijn oesofaguscarcinoom (landelijke richtlijn, versie 3.0) was ontwikkeld, is er een start gemaakt met de evaluatie van de implementatie van deze richtlijn door middel van indicatoren. Op basis van de literatuur is een lijst met potentiële indicatoren opgesteld. Uit deze lijst is vervolgens door experts een vijftal definitieve indicatoren geselecteerd op basis van onder andere praktische relevantie en de mogelijkheid gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) te gebruiken voor de berekening. Na verdere uitwerking van deze set door de procesbegeleiders is de set vastgesteld door de werkgroep indicatorenset oesofaguscarcinoom en vervolgens door de gehele richtlijnwerkgroep.

Indicatorset oesofaguscarcinoom

De vijf definitieve indicatoren luiden als volgt :

1. Aantal chirurgische oesofaguscardiaresecties per jaar
2. Sterfte binnen 30 dagen en 60 dagen na de operatie
3. Percentage patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscardiacarcinoom dat voorafgaand aan de operatie neoadjuvant wordt behandeld
4. Percentage T4b patiënten (inoperabel en irresectabel) behandeld met hemoradiatie
5. Patiënten besproken in het multidisciplinaire overleg (MDO)

Deze indicatoren worden in de volgende [bijlage](#) nader beschreven.

TNM

Aanbevelingen:

TNM 7th edition by UICC:

Rules for classification

The classification applies only to carcinomas and includes adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. There should be histological confirmation of the disease and division of cases by topographic localization and histological type. A tumour the epicentre of which is within 5 cm of the oesophagogastric junction and also extends into the oesophagus is classified and staged using the oesophageal scheme. Tumours with an epicentre in the stomach greater than 5 cm from the oesophagogastric junction or those within 5 cm of the oesophagogastric junction without extension in the oesophagus are classified and staged using the gastric carcinoma scheme.

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
 - ◆ 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.
 - ◆ 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.
 - ◆ 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.
3. Oesophagogastric junction (C16.0)

Regional lymph nodes

The regional lymph nodes, irrespective of the site of the primary tumour, are those in the oesophageal drainage areas including coeliac axis nodes and paraoesophageal nodes in the neck, but not supraclavicular nodes.

TNM Clinical Classification

T - Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ/high grade dysplasia

T1 Tumour invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa

T1a Tumour invades lamina propria or muscularis mucosae

T1b Tumour invades submucosa

T2 Tumour invades muscularis propria

T3 Tumour invades adventitia

T4 Tumour invades adjacent structures

T4a Tumour invades pleura, pericardium, or diaphragm

T4b Tumour invades other adjacent structures such as aorta, vertebral body, or trachea

N - Regional lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastases in 1-2 regional lymph nodes

N2 Metastases in 3-6 regional lymph nodes

N3 Metastases in 7 or more regional lymph nodes

M - Distant metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

If the pathologist does not have knowledge of the clinical M, MX should NOT be recorded. It has been deleted from TNM.

pMX: does not exist; pM0: does not exist (except at autopsy)

pM1= distant metastasis proven microscopically, e.g., needle biopsy

pTNM Pathological classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories.

pN0

Histological examination of a regional 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 pN0.

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	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage 1B	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1, T2	N1	M0
Stage IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stage IIIB	T3	N2	M0
Stage IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Summary

Oesophagus (includes oesophagogastric junction) T1 Lamina propria (pT1a), submucosa (pT1b)

T2 Muscularis propria

T3 Adventitia

T4a Pleura, pericardium, diaphragm

T4b Aorta, vertebral body, trachea

N1 1-2 regional

N2 3-6 regional

N3 7 or more regional

M1 Distant metastasis

In 1996, Siewert *et al* proposed a classification of gastro-oesophageal junction adenocarcinomas based upon their location relative to the gastro-oesophageal junction identified by the proximal margin of the gastric folds. Gastro-oesophageal junction cancers were considered to be those whose centre lay between 5 cm proximal to and 5 cm distal to the gastro-oesophageal junction. Siewert *et al* subdivided these gastro-oesophageal junction cancers into type I if the tumour centre lay 1-5 cm proximal to the gastro-oesophageal junction, type II if between 1 cm proximal and 1 cm distal to the junction and type III if 1-5 cm distal to the junction. This classification has been internationally recognised and is used by surgeons to plan management of the tumour.

Referenties

1 - Lerut T

Lerut T, Coosemans W, Decker G, Leyn P de, Naftoux P, Raemdonck D van. Cancer of the esophagus and gastro- esophageal junction: potentially curative therapies. [Surg Oncol 2001;10:113-22.](#)

2 - Wijnhoven BP

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.](#)

3 - Visser O

Visser O. Incidence of cancer in the Netherlands 1998: tenth report of the Netherlands cancer registry. 2002.

4 - Bollschweiler E

Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH. Demographic variations in the rising incidence of eso- phageal adenocarcinoma in white males. [Cancer 2001;92:549-55.](#)

5 - Vizcaino AP

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.](#)

6 - Wijnhoven BP

Wijnhoven BP, 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.](#)

7 - Botterweck AA

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.](#)

8 - Devesa SS

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.](#)

9 - Powell J

Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. [Int J Cancer 2002;102:422-7.](#)

10 - Siesling S

Siesling S, Dijck JAAM van, Visser O, Coebergh JWW. [Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998.](#)

11 - Adami HO

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.](#)

12 - Baron AE

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.](#)

13 - Brown LM

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.](#)

14 - Castellsague X

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.](#)

15 - [Gao YT](#)

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.](#)

16 - [Tavani A](#)

Tavani A, Negri E, Franceschi S, Vecchia C la. Risk factors for esophageal cancer in women in northern Italy. [Cancer 1993;72:2531-6.](#)

17 - [Wu CH](#)

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.](#)

18 - [Launoy G](#)

Launoy G, Milan C, Faivre J, Pienkowski P, Gignoux M. Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the oeso- phagus in males: a French multicentre case-control study. [Int J Epidemiol 2000;29:36-42.](#)

19 - [Zambon P](#)

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.](#)

20 - [Zhang ZF](#)

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.](#)

21 - [Menke-Pluymers MB](#)

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.](#)

22 - [Engel LS](#)

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.](#)

23 - [Bosetti C](#)

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.](#)

24 - [Bosetti C](#)

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.](#)

25 - [Brown LM](#)

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.](#)

26 - [Brown LM](#)

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.](#)

27 - [Castellsague X](#)

Castellsague X, Munoz N, Stefani E de, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on oesophageal cancer risk in South America. [Int J Cancer 2000;88:658-64.](#)

28 - [Sharp L](#)

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.](#)

29 - [Cheng KK](#)

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.](#)

30 - [Lagergren J](#)

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.](#)

31 - [Vaughan TL](#)

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.](#)

32 - [Brucher BL](#)

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.](#)

33 - [Dunaway PM](#)

Dunaway PM, Wong RK. Risk and surveillance intervals for squamous cell carcinoma in achalasia. [Gastrointest Endosc Clin N Am 2001;11:425-34.ix.](#)

34 - [Sandler RS](#)

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.](#)

35 - [Ahsan H](#)

Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. [Ann Intern Med 1998;128:114-7.](#)

36 - [Ellis A](#)

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.](#)

37 - [Marger RS](#)

Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis. A lethal genetic combination. [Cancer 1993;72:17-9.](#)

38 - [Kok TC](#)

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 esophagus in a low-risk area. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. [Eur J Cancer 1997;33:1865-8.](#)

39 - [Shen ZY](#)

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.](#)

40 - [Syrjanen KJ](#)

Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. [J Clin Pathol 2002;55:721-8.](#)

41 - [Shaheen NJ](#)

Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? [Gastroenterology 2000;119:333-8.](#)

42 - [Iftikhar SY](#)

Iftikhar SY, James PD, Steele RJ, Hardcastle JD, Atkinson M. Length of Barrett's esophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. [Gut 1992;33:1155-8.](#)

43 - Lagergren J

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.](#)

44 - Adang RP

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.](#)

45 - Canga C

Canga C, III, Vakil N. Upper GI malignancy, uncomplicated dyspepsia, and the age threshold for early endoscopy. [Am J Gastroenterol 2002;97:600-3.](#)

46 - Gillen D

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.](#)

47 - Meineche-Schmidt V

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.](#)

48 - Melleney E-MA

Melleney E-MA, Willoughby CP. Audit of a nurse endoscopist based one stop dyspepsia clinic. [Postgrad Med J 2002;78:161-4.](#)

49 - Numans ME

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.](#)

50 - Sung JJ

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.](#)

51 - Wallace MB

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.](#)

52 - Dores GM

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.](#)

53 - Leeuwen FE van

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.](#)

54 - Wit NJ de

Wit NJ de, Folmer H, Barneveld TA van, et al. Multidisciplinaire richtlijn Maagklachten. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications BV, 2004.

55 - Numans ME

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.

56 - Alexander JA

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.](#)

57 - Geisinger KR

Geisinger KR. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. [Am J Clin Pathol 1995;103:295-9.](#)

58 - Roth MJ

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.](#)

59 - Stockeld D

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.](#)

60 - Lal N

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.](#)

61 - Hamilton SR

Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO classification of tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the digestive system. 2000.

62 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. 2002.

63 - Kato H

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.](#)

64 - Nishimaki T

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.](#)

65 - Siewert JR

Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. [Br J Surg 1998;85:1457-9.](#)

66 - Paraf F

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.](#)

67 - Robey-Cafferty SS

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.](#)

68 - Sagar PM

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.](#)

69 - Eloubeidi MA

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.](#)

70 - Kawahara K

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.](#)

71 - Korst RJ

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.](#)

72 - Roder JD

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.](#)

73 - Tachibana M

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.](#)

74 - Tachibana M

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.](#)

75 - Glickman JN

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.](#)

76 - Izbicki JR

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.](#)

77 - Komukai S

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.](#)

78 - Nakamura T

Nakamura T, Ide H, Eguchi R, Hayashi K, Ota M, Takasaki K. Clinical implications of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative (pN0) esophageal carcinoma. [J Surg Oncol 2002;79:224-9.](#)

79 - Natsugoe S

Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Hofier 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.](#)

80 - Sato F

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.](#)

81 - Boyce GA

Boyce GA. Endoscopic evaluation of the patient with esophageal carcinoma. [Chest Surg Clin N Am 1994;4:257-68.](#)

82 - Dooley CP

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.](#)

83 - Whyte RI

Whyte RI. Advances in the staging of intrathoracic malignancies. [World J Surg 2001;25:167-73.](#)

84 - Eloubeidi MA

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.](#)

85 - Reed CE

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.](#)

86 - Fockens P

Fockens P, Brande JH van den, Dullemen HM van, Lanschot JJ van, Tytgat GN. Endosonographic T-staging of esophageal carcinoma: a learning curve. [Gastrointest Endosc 1996;44:58-62.](#)

87 - Rasanen JV

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.](#)

88 - Romagnuolo J

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.](#)

89 - Wallace MB

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.](#)

90 - Wakelin SJ

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.](#)

91 - Botet JF

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.](#)

92 - Dittler HJ

Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. [Endoscopy 1993;25:156-61.](#)

93 - Catalano MF

Catalano MF, Dam J van, Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. [Gastrointest Endosc 1995;41:535-9.](#)

94 - Chak A

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.](#)

95 - Giovannini M

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.](#)

96 - Gress FG

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.](#)

97 - Hiele M

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.](#)

98 - Vilgrain V

Vilgrain V, Mompont 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.](#)

99 - Yoshikane H

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.](#)

100 - Tio TL

Tio TL, Coene PP, Schouwink MH, Tytgat GN. Esophagogastric carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. [Radiology 1989;173:411-7.](#)

101 - Chak A

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.](#)

102 - Grimm H

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.](#)

103 - Mallery S

Mallery S, Dam J van. EUS in the evaluation of esophageal carcinoma. [Gastrointest Endosc 2000;52\(suppl\):S6-11.](#)

104 - Vazquez-Sequeiros E

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.](#)

105 - Vickers J

Vickers J, Alderson D. Oesophageal cancer staging using endoscopic ultrasonography. [Br J Surg 1998;85:994-8.](#)

106 - Lightdale CJ

Lightdale CJ. Staging of esophageal cancer. I: Endoscopic ultrasonography. [Semin Oncol 1994;21:438-46.](#)

107 - Rice TW

Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. [Chest Surg Clin N Am 2000;10:471-85.](#)

108 - Heidemann J

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.](#)

109 - Catalano MF

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.](#)

110 - Fockens P

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.](#)

111 - Pfau PR

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.](#)

112 - Dam J van

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.](#)

113 - Wallace MB

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.](#)

114 - Binmoeller KE

Binmoeller KE, 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.](#)

115 - Bowrey DJ

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.](#)

116 - Hawes RH

Hawes RH. Indications for EUS-directed FNA. [Endoscopy 1998;30\(suppl 1\):A155-7.](#)

117 - Wiersema MJ

Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. [Gastroenterology 1997;112:1087-95.](#)

118 - Williams DB

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.](#)

119 - Lightdale CJ

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.](#)

120 - Noh HM

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.](#)

121 - Izbicki JR

Izbicki JR, Hosch SB. Minimal dissemination of solid epithelial tumours: impact on staging and therapeutic strategy. [Br J Surg 1997;84:897-8.](#)

122 - Keene SA

Keene SA, Demeure MJ. The clinical significance of micrometastases and molecular metastases. [Surgery 2001;129:1-5.](#)

123 - Saunders HS

Saunders HS, Wolfman NT, Ott DJ. Esophageal cancer. Radiologic staging. [Radiol Clin North Am 1997;35:281-94.](#)

124 - Kumbasar B

Kumbasar B. Carcinoma of esophagus: radiologic diagnosis and staging. [Eur J Radiol 2002;42:170-80.](#)

125 - Flanagan FL

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.](#)

126 - Fukunaga T

Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, Isono K, Imazeki K. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxy-glucose PET. [J Nucl Med 1998;39:1002-7.](#)

127 - Pham KH

Pham KH, Ramaswamy MR, Hawkins RA. Advances in positron emission tomography imaging for the GI tract. [Gastrointest Endosc 2002;55\(7 suppl\):S53-63.](#)

128 - Skehan SJ

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.](#)

129 - Luketich JD

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.](#)

130 - Yoon YC

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.](#)

131 - Luketich JD

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.](#)

132 - Flamen P

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.](#)

133 - Doldi SB

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.](#)

134 - Bonvalot S

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.](#)

135 - Griffith JF

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.](#)

136 - Natsugoe S

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.](#)

137 - Overhagen H van

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.](#)

138 - Giovagnoni A

Giovagnoni A, Valeri G, Ferrara C. MRI of esophageal cancer. [Abdom Imaging 2002;27:361-6.](#)

139 - Takashima S

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.](#)

140 - Thompson WM

Thompson WM, Halvorsen RA Jr. Staging esophageal carcinoma II: CT and MRI. [Semin Oncol 1994;21:447-52.](#)

141 - Hoed RD van den

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.](#)

142 - Wu LF

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.](#)

143 - Baisi A

Baisi A, Bonavina L, Peracchia A. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. [Arch Surg 1999;134:140-3.](#)

144 - Choi TK

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.](#)

145 - Riedel M

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.](#)

146 - Nishimura Y

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.](#)

147 - Westreenen HL van

Westreenen HL van, Westterterp M, Bossuyt PM, Pruim 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.](#)

148 - Liberale G

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.](#)

149 - Heeren PA

Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, Dulleman 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.](#)

150 - Block MI

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.](#)

151 - Kole AC

Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastro- esophageal malignancy. [Br J Cancer 1998;78:521-7.](#)

152 - Rankin SC

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.](#)

153 - Kobori O

Kobori O, Kiriara 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.](#)

154 - Kato H

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.](#)

155 - Choi JY

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.](#)

156 - Junginger T

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.](#)

157 - Wren SM

Wren SM, Stijns P, Srinivas S. Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer. [Arch Surg 2002;137:1001-6.](#)

158 - Meltzer CC

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.](#)

159 - Flamen P

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.](#)

160 - Jager PL

Jager PL, Que TH, Vaalburg W, Pruim J, Elsinga P, Plukker JT. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? [Eur J Nucl Med 2001;28:1845-9.](#)

161 - Yoon YC

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.](#)

162 - Krasna MJ

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.](#)

163 - Krasna MJ

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.](#)

164 - Whyte RI

Whyte RI. Advances in the staging of intrathoracic malignancies. [World J Surg 2001;25:167-73.](#)

165 - Nguyen NT

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.](#)

166 - O'Brien MG

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.](#)

167 - Hunerbein M

Hunerbein M, Rau B, Schlag PM. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of upper gastrointestinal tumours. [Eur J Surg Oncol 1995;21:50-5.](#)

168 - Mortensen MB

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.](#)

169 - Dijkum EJ van

Dijkum EJ van, Wit LT de, Delden OM van, Kruij 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.](#)

170 - Wakelin SJ

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.](#)

171 - Bemelman WA

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.](#)

172 - Romijn MG

Romijn MG, Overhagen H van, Spillenaar Bilgen EJ, IJzermans JN, Tilanus HW, Lameris JS. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of oesophageal and cardiac carcinoma. [Br J Surg 1998;85:1010-2.](#)

173 - Smith A

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.](#)

174 - Luketich JD

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.](#)

175 - Schlemper RJ

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.](#)

176 - Schlemper RJ

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastro- intestinal epithelial neoplasia. [Gut 2000;47:251-5.](#)

177 - Buttar NS

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.](#)

178 - Weston AP

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.](#)

179 - Bouquot JE

Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. [Head Neck 1991;13:488-97.](#)

180 - Crissman JD

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.](#)

181 - Montgomery E

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.](#)

182 - Skacel M

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.](#)

183 - Hulscher JB

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.](#)

184 - Dawsey SM

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.](#)

185 - Canto MI

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.](#)

186 - Dave U

Dave U, Shousha S, Westaby D. Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus? [Gastrointest Endosc 2001;53:333-5.](#)

187 - Endo T

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.](#)

188 - Guelrud M

Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. [Gastrointest Endosc 2001;53:559-65.](#)

189 - Sharma P

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.](#)

190 - Reid BJ

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.](#)

191 - Bergman JJ

Bergman JJ, Fockens P. Endoscopic ultrasonography in patients with gastro-esophageal cancer. [Eur J Ultrasound 1999;10:127-38.](#)

192 - Scotiniotis IA

Scotiniotis 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.](#)

193 - Hasegawa N

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.](#)

194 - [Natsugoe S](#)

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.](#)

195 - [Shimizu Y](#)

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.](#)

196 - [Endo M](#)

Endo M, Kawano T. Detection and classification of early squamous cell esophageal cancer. Dis [Esophagus 1997;10:155-8.](#)

197 - [Fujita H](#)

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.](#)

198 - [Inoue H](#)

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.](#)

199 - [Katada C](#)

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.](#)

200 - [Kodama M](#)

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.](#)

201 - [Narahara H](#)

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.](#)

202 - [Nijhawan PK](#)

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.](#)

203 - [Yoshinaka H](#)

Yoshinaka H, Shimazu H, Fukumoto T, Baba M. Superficial esophageal carcinoma: a clinicopathological review of 59 cases. [Am J Gastroenterol 1991;86:1413-8.](#)

204 - [Schnell TG](#)

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.](#)

205 - [Buttar NS](#)

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.](#)

206 - [May A](#)

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 esophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:1085-91.](#)

207 - [Ell C](#)

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](#).

208 - Overholt BF

Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. [Gastrointest Endosc 1999;49:1-7](#).

209 - Overholt BF

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](#).

210 - Ackroyd R

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](#).

211 - Gossner L

Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, 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](#).

212 - Hage M

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](#).

213 - Araki K

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](#).

214 - Bonavina L

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](#).

215 - Matsubara T

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](#).

216 - Nabeya K

Nabeya K, Hanaoka T, Li S, Nyumura T. What is the ideal treatment for early esophageal cancer? [Endoscopy 1993;25:670-1](#).

217 - Nagawa H

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](#).

218 - Nakajima Y

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](#).

219 - Nishimaki T

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](#).

220 - Tachibana M

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](#).

221 - Tajima Y

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](#) .

222 - Fernando HC

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](#).

223 - Nigro JJ

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](#).

224 - Nigro JJ

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](#).

225 - Peters JH

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](#).

226 - Rice TW

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](#) .

227 - Ruol A

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](#).

228 - Stein HJ

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](#).

229 - Sandick JW van

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](#) .

230 - Ormsby AH

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](#) .

231 - Hulscher JB

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](#) .

232 - Leonard GD

Leonard GD, McCaffrey JA, Maher M. Optimal therapy for oesophageal cancer. [Cancer Treat Rev 2003;29:275-82](#).

233 - Wu PC

Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. [Lancet Oncol 2003;4:481-8](#).

234 - Hulscher JB

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.](#)

235 - [Lanschoot JJ van](#)

Lanschoot JJ van, Tilanus HW, Obertop H. Surgical treatment of esophageal cancer [2] (multiple letters). *N Engl J Med* 2003;(0028-4793):1177-9.

236 - [Lanschoot JJB van](#)

Lanschoot 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 Geneeskd 2003;147\(43\):2128-33.](#)

237 - [Sagar PM](#)

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.](#)

238 - [Urschel JD](#)

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.](#)

239 - [Lanschoot JJ van](#)

Lanschoot 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.](#)

240 - [Roder JD](#)

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.](#)

241 - [Akiyama H](#)

Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. [Ann Surg 1994;220:364-72.](#)

242 - [Nishihira T](#)

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.](#)

243 - [Matsubara T](#)

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.](#)

244 - [Altorki N](#)

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.](#)

245 - [Urschel JD](#)

Urschel JD. Does the interponat affect outcome after esophagectomy for cancer? [Dis Esophagus 2001;2:124-30.](#)

246 - [Collard JM](#)

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.](#)

247 - [Chasseray VM](#)

Chasseray VM, Kiroff GK, Buard JL, Launois B. Cervical or thoracic anastomosis for esophagectomy for carcinoma. [Surg Gynecol Obstet 1989;169:55-62.](#)

248 - [Ribet M](#)

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.](#)

249 - Goldminc M

Goldminc M, Maddern G, Prise E le, Meunier B, Champion JP, Launois B. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. [Br J Surg 1993;80:367-70.](#)

250 - Chu KM

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.](#)

251 - Bardini R

Bardini R, Asolati M, Ruol A, Bonavina L, Baseggio S, Peracchia A. Anastomosis. [World J Surg 1994;18:373-8.](#)

252 - Moorehead RJ

Moorehead RJ, Wong J. Gangrene in esophageal substitutes after resection and bypass procedures for carcinoma of the esophagus. [Hepatogastroenterology 1990;37:364-7.](#)

253 - Pierie JP

Pierie JP, Graaf PW de, Poen H, Tweel I van der, Obertop H. Incidence and management of benign anastomotic stricture after cervical oesophagogastronomy. [Br J Surg 1993;80:471-4.](#)

254 - Urschel JD

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.](#)

255 - Craig SR

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.](#)

256 - Valverde A

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.](#)

257 - Law S

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.](#)

258 - Orringer MB

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.](#)

259 - Zieren HU

Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H. Prospective randomized study of one- or two-layer anastomosis following esophageal resection and cervical oesophagogastronomy. [Br J Surg 1993;80:608-11.](#)

260 - Bardini R

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.](#)

261 - Muller JM

Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. [Surgical therapy of esophageal carcinoma. Br J Surg 1990;77:845-57.](#)

262 - Zieren HU

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.](#)

263 - [Mannell A](#)

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.](#)

264 - [Fok M](#)

Fok M, Cheng SW, Wong J. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus. [Am J Surg 1991;162:447-52.](#)

265 - [Sauvanet A](#)

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.](#)

266 - [Tanomkiat W](#)

Tanomkiat W, Galassi W. Barium sulfate as contrast medium for evaluation of postoperative anastomotic leaks. [Acta Radiol 2000;41:482-5.](#)

267 - [Hulscher JB](#)

Hulscher JB. Vocal cord paralysis after subtotal oesophagectomy. [Br J Surg 1999;12:1583-7.](#)

268 - [Bonavina L](#)

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.](#)

269 - [Cope C](#)

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.](#)

270 - [Gier HH de](#)

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.](#)

271 - [Jensen GL](#)

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.](#)

272 - [Rubin JW](#)

Rubin JW, Moore HV, Ellison RG. Chylothorax: therapeutic alternatives. [Am Surg 1977;43:292-7.](#)

273 - [Wemyss-Holden SA](#)

Wemyss-Holden SA, Launois B, Maddern GJ. Management of thoracic duct injuries after oesophagectomy. [Br J Surg 2001;88:1442-8.](#)

274 - [Bolger C](#)

Bolger C, Walsh TN, Tanner WA, Keeling P, Hennessy TP. Chylothorax after oesophagectomy. [Br J Surg 1991;78:587-8.](#)

275 - [Dougenis D](#)

Dougenis D, Walker WS, Cameron EW, Walbaum PR. Management of chylothorax complicating extensive esophageal resection. [Surg Gynecol Obstet 1992;174:501-6.](#)

276 - [Martin IC](#)

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.](#)

277 - [Dugue L](#)

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.](#)

278 - Orringer MB

Orringer MB, Bluett M, Deeb GM. Aggressive treatment of chylothorax complicating transhiatal esophagectomy without thoracotomy. [Surgery 1988;104:720-6.](#)

279 - Honkoop P

Honkoop P, Siersema PD, Tilanus HW, Stassen LP, Hop WC, Blankenstein M van. Benign anastomotic strictures after transhiatal esophagectomy and cervical esophagogastrostomy: risk factors and management. [J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1141-6.](#)

280 - Urschell JD

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.](#)

281 - Briel JW

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.](#)

282 - Marks RD Jr

Marks RD Jr, Scruggs HJ, Wallace KM. Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. [Cancer 1976;38:84-9.](#)

283 - Nakayama K

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.](#)

284 - Parker EF

Parker EF, Gregorie HB. Carcinoma of the esophagus. Long-term results. [JAMA 1976;235:1018-20.](#)

285 - Lanschot JJ van

Lanschot JJ van, Tilanus H, Obertop H. Surgical treatment of esophageal cancer [2] (multiple letters). *N Engl J Med* 2003;(0028-4793):1177-9.

286 - Arnott SJ

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.](#)

287 - Gignoux M

Gignoux M, Roussel A, Paillet 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.](#)

288 - Launois B

Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. [Surg Gynecol Obstet 1981;153:690-2.](#)

289 - Nygaard K

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.](#)

290 - Wang M

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.](#)

291 - [Arnott SJ](#)

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.](#)

292 - [Kelsen DP](#)

Kelsen DP, Ilson DH. Chemotherapy and combined-modality therapy for esophageal cancer. [Chest 1995;107:6-232S.](#)

293 - [Hilgenberg AD](#)

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.](#)

294 - [Kok TC](#)

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.

295 - [Law S](#)

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.](#)

296 - [Roth JA](#)

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.](#)

297 - [Schlag PM](#)

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.](#)

298 - [Maipang T](#)

Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S, et al. Induction chemo- therapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. [J Surg Oncol 1994;56:191-7.](#)

299 - [Kelsen DP](#)

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.](#)

300 - [Ancona E](#)

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.](#)

301 - [Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group](#)

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.](#)

302 - [Malthaner R](#)

Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2003\(4\):CD001556. Review.](#)

303 - Urschel JD

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.](#)

304 - Apinop C

Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. [Hepato-gastroenterology 1994;41:391-3.](#)

305 - Bosset JF

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.](#)

306 - Prise E le

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.](#)

307 - Urba SG

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.](#)

308 - Walsh TN

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.](#)

309 - Fok M

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.](#)

310 - Teniere P

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.](#)

311 - Zieren HU

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.](#)

312 - Xiao ZF

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.](#)

313 - Ando N

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.](#)

314 - Pouliquen X

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.](#)

315 - Kelly S

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.](#)

316 - Fockens P

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.](#)

317 - Chak A

Chak A, Canto M, Gerdes H, Lightdale CJ, Hawes RH, Wiersema MJ, et al. Prognosis of esophageal cancers pre- operatively staged to be locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound (EUS): a multicenter retrospective cohort study. [Gastrointest Endosc 1995;42:501-6.](#)

318 - Kaneko K

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.](#)

319 - Nishimura Y

Nishimura Y, Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Yagyu Y, Shigeoka H. Prospective trial of concurrent chemoradio- therapy 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.](#)

320 - Raemdonck D van

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.](#)

321 - Andersen AP

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.](#)

322 - Araujo CM

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.](#)

323 - Cooper JS

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.](#)

324 - Earle JD

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.](#)

325 - Hatlevoll R

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 ran- domized multicentre study: the second Scandinavian trial in esophageal cancer. [Radiother Oncol 1992;24:114-6.](#)

326 - Hukku S

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 .](#)

327 - Kaneta T

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.](#)

328 - Hishikawa Y

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.

329 - Kolaric K

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.

330 - Lu XJ

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.

331 - Roussel A

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.

332 - Roussel A

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.](#)

333 - Slabber CF

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.](#)

334 - Zhang ZF

Zhang ZF. [Radiation combined with bleomycin in esophageal carcinoma a randomized study of 99 patients]. [Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1984;6:372-4.](#)

335 - Zhou JC

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.](#)

336 - Wong R

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

337 - Wong RK

Wong RK, Malthaner 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.](#)

338 - Minsky BD

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.](#)

339 - Jeremic B

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.](#)

340 - Safran H

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.](#)

341 - Bozzetti F

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.](#)

342 - Sikora SS

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.](#)

343 - Flores AD

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.](#)

344 - Loder RE

Loder RE. Routine pre-operative chest radiography. 1977 compared with 1955 at Peterborough District General Hospital. [Anaesthesia 1978;33:972-4.](#)

345 - Roizen MF

Roizen MF. More preoperative assessment by physicians and less by laboratory tests. [N Engl J Med 2000;342:204-5.](#)

346 - Sagel SS

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.](#)

347 - Kaplan EB

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.](#)

348 - Macario A

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.](#)

349 - Velanovich V

Velanovich V. The value of routine preoperative laboratory testing in predicting postoperative complications: a multivariate analysis. [Surgery 1991;109\(3 Pt 1\):236-43.](#)

350 - Narr BJ

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.](#)

351 - Schein OD

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.](#)

352 - Preoperative tests

Preoperative tests, the use of routine preoperative tests for elective surgery. NICE (National Institute for Clinical Excellence) (ed). [Guideline 3. 2003. Report.](#)

353 - Garcia-Miguel FJ

Garcia-Miguel FJ, Serrano-Aguilar PG, Lopez-Bastida J. Preoperative assessment. [Lancet 2003;362:1749-57.](#)

354 - CBO

Toetsing van het preoperatief onderzoek. [CBO. 1986.](#)

355 - Bozzetti F

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.](#)

356 - [Dunne-Daly CF](#)

Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. [Semin Oncol Nurs 1999;15:250-9.](#)

357 - [Kelley DJ](#)

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.](#)

358 - [Mercer CD](#)

Mercer CD, Mungara A. Enteral feeding in esophageal surgery. [Nutrition 1996;12:200-1.](#)

359 - [Poroch D](#)

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.](#)

360 - [Quinn KL](#)

Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. [Semin Oncol Nurs 1999;15:17-25.](#)

361 - [Parshad R](#)

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.](#)

362 - [Steyn RS](#)

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.](#)

363 - [Meunier B](#)

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.](#)

364 - [Postma B](#)

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.

365 - [Baldwin C](#)

Baldwin C, Parsons T, Logan S. Dietary advice for illness-related malnutrition in adults. [Cochrane Database Syst Rev 2004;\(3\).](#)

366 - [Bruun LI](#)

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.](#)

367 - [Meguid MM](#)

Meguid MM, Campos AC, Hammond WG. Nutritional support in surgical practice: [Part I. Am J Surg 1990;159:345-58.](#)

368 - [Blazeby JM](#)

Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer. [Gut 2001;49:227-30.](#)

369 - [ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines](#)

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.](#)

370 - [Jolliet P](#)

Jolliet P, Pichard C, Biolo G, Chiolerio R, Grimble G, Leverve X, et al. Enteral nutrition in intensive care

patients: a practical approach. [Clin Nutr 1999;18:47-56.](#)

371 - [Khaodhiar L](#)

Khaodhiar L, McCowen K, Bistrian B. Perioperative hyperglycemia, infection or risk? [Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999;2:79-82.](#)

372 - [Thorell A](#)

Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. [Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999;2:69-78.](#)

373 - [Nygren J](#)

Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. [Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001;4:255-9.](#)

374 - [Soop M](#)

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.](#)

375 - [Ljungqvist O](#)

Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. [Surgery 2000;128:757-60.](#)

376 - [MacFie J](#)

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.](#)

377 - [Tepaske R](#)

Tepaske R. Immunonutritie bij intensive care patiënten. Ned Ver Intensive Care Monitor 2001;4:19-29.

378 - [Beale RJ](#)

Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. [Crit Care Med 1999;27:2799-805.](#)

379 - [Heyland DK](#)

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.](#)

380 - [Heys SD](#)

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.](#)

381 - [Senkal M](#)

Senkal M, Zumbob 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.](#)

382 - [Atkinson S](#)

Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immu- nonutrition in the critically ill. Guy s Hospital Intensive Care Group. [Crit Care Med 1998;26:1164-72.](#)

383 - [Bertolini G](#)

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.](#)

384 - [Bruce DM](#)

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).

385 - Riboli EB

Riboli EB, Bertoglio S, Arnulfo 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.](#)

386 - Sauerwein HP

Sauerwein HP, Romijn JA, Soeters PB. Kunstmatige voeding bij door ziekte veranderde stofwisseling. 2e ed. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1998.

387 - Sato N

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.](#)

388 - Baba M

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.](#)

389 - Boer AG de

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.](#)

390 - Gawad KA

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.](#)

391 - McLarty AJ

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.](#)

392 - Brooks JA

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.](#)

393 - Baba M

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.](#)

394 - Akkersdijk WL

Akkersdijk WL, Vos A, Werken C van der. [Feeding tubes for tube feeding]. [Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:557-61.](#)

395 - Mathus-Vliegen EMH

Mathus-Vliegen EMH, Hackmann R. Aspecten van klinische voeding. Utrecht: Lemma, 1995.

396 - Layon AJ

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.](#)

397 - Russell MK

Russell MK, Charney P. Is there a role for specialized enteral nutrition in the intensive care unit? [Nutr Clin Pract 2002;17:156-68.](#)

398 - Tapia J

Tapia J, Murguia R, Garcia G, los Monteros PE, Onate E. Jejunostomy: techniques, indications, and complications. [World J Surg 1999;23:596-602.](#)

399 - Wakefield SE

Wakefield SE, Mansell NJ, Baigrie RJ, Dowling BL. Use of a feeding jejunostomy after oesophagogastric surgery. [Br J Surg 1995;82:811-3.](#)

400 - Brock MV

Brock MV, Venbrux AC, Heitmiller RF. Percutaneous replacement jejunostomy after esophagogastric surgery. [J Gastrointest Surg 2000;4:407-10.](#)

401 - Aiko S

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.](#)

402 - Braga M

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.](#)

403 - Eyer SD

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.](#)

404 - Heyland D

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.](#)

405 - Marik PE

Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. [Crit Care Med 2001;29:2264-70.](#)

406 - Oudemans-van Straaten HM

Oudemans-van Straaten HM. Maatregelen ter bevordering van maagontlediging bij enterale voeding. [Neth J Crit Care 2004;6:18-27.](#)

407 - Bell SJ

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.](#)

408 - Salasidis R

Salasidis R, Fleiszer T, Johnston R. Air insufflation technique of enteral tube insertion: a randomized, controlled trial. [Crit Care Med 1998;26:1036-9.](#)

409 - Schwartz DB

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.](#)

410 - Heyland DK

Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence. [Crit Care Clin 1998;14:423-40.](#)

411 - Bozzetti F

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.](#)

412 - Bricard H

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.](#)

413 - Giercksky KE

Giercksky KE, Danielsen S. Antimicrobial prophylaxis in upper gastrointestinal, biliary, stomach and oesophageal surgery. [Scand J Infect Dis Suppl 1990;70:45-51.](#)

414 - Riedl S

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.](#)

415 - Sharpe DA

Sharpe DA, Renwick P, Mathews KH, Moghissi K. Antibiotic prophylaxis in oesophageal surgery. [Eur J Cardiothorac Surg 1992;6:561-4.](#)

416 - Tetteroo GW

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.](#)

417 - Jonge E de

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.](#)

418 - D Amico R

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.](#)

419 - Kollef MH

Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. [Chest 1994;105:1101-8.](#)

420 - Nathens AB

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.](#)

421 - Nieuwenhoven CA van

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.](#)

422 - Bock M

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.](#)

423 - Caldwell MT

Caldwell MT, Murphy PG, Page R, Walsh TN, Hennessy TP. Timing of extubation after oesophagectomy. [Br J Surg 1993;80:1537-9.](#)

424 - Kurz A

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.](#)

425 - Lenhardt R

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.](#)

426 - Macario A

Macario A, Dexter F. What are the most important risk factors for a patient's developing intraoperative hypothermia? [Anesth Analg 2002;94:215-20.](#)

427 - Schmied H

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.](#)

428 - Nieuwenhoven CA van

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.](#)

429 - Winkler M

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.](#)

430 - Mitchell AM

Mitchell AM, Kennedy RR. Preoperative core temperatures in elective surgical patients show an unexpected skewed distribution. [Can J Anaesth 2001;48:850-3.](#)

431 - Sessler DI

Sessler DI. Perioperative heat balance. [Anesthesiology 2000;92:578-96.](#)

432 - Stoneham M

Stoneham M, Howell S, Neill F. Heat loss during induction of anaesthesia for elective aortic surgery. [Anaesthesia 2000;55:79-82.](#)

433 - Joris J

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.](#)

434 - Kongsayreepong S

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.](#)

435 - Kurz A

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.](#)

436 - Frank SM

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.](#)

437 - Motamed S

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.](#)

438 - Forstot RM

Forstot RM. The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia. [J Clin Anesth 1995;7:657-74.](#)

439 - Ng SF

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.](#)

440 - Berghe G van den

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.](#)

441 - Gan TJ

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.](#)

442 - Moretti EW

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.](#)

443 - [Allen DB](#)

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.](#)

444 - [Hopf HW](#)

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.](#)

445 - [Arkilic CF](#)

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.](#)

446 - [Brandstrup B](#)

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.](#)

447 - [Lobo DN](#)

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.](#)

448 - [Holte K](#)

Holte K, Kehlet H. Compensatory fluid administration for preoperative dehydration does it improve outcome? [Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:1089-93.](#)

449 - [Holte K](#)

Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. [Br J Anaesth 2002;89:622-32.](#)

450 - [Bunn F](#)

Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. [Cochrane Database Syst Rev 2003;\(1\): CD001319.](#)

451 - [Waters JH](#)

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.](#)

452 - [Lang K](#)

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.](#)

453 - [Huttner I](#)

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.](#)

454 - [Treib J](#)

Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. [Intensive Care Med 1999;25:258-68.](#)

455 - [Huraux C](#)

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.](#)

456 - Aken WG van

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.

457 - Beattie WS

Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. [Anesth Analg 2001;93:853-8.](#)

458 - Rodgers A

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.](#)

459 - Ballantyne JC

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.

460 - Block BM

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.](#)

461 - Rigg JR

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.](#)

462 - Peyton PJ

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.](#)

463 - Park WY

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.](#)

464 - Terai T

Terai T, Yukioka H, Fujimori M. Administration of epidural bupivacaine combined with epidural morphine after esophageal surgery. [Surgery 1997;121:359-65.](#)

465 - Kahn L

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.](#)

466 - Chandrashekar MV

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.](#)

467 - Tsui SL

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.](#)

468 - Brodner G

Brodner G, Pogatzki E, van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, et al. A multimodal approach to control post-operative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. [Anesth Analg 1998;86:228-34.](#)

469 - Avendano CE

Avendano CE. Pulmonary complications after esophagectomy. [Ann Thorac Surg 2002;3:922-6.](#)

470 - Bartels H

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](#) .

471 - Bollschweiler E

Bollschweiler 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](#) .

472 - Karl RC

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](#).

473 - Patti MG

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](#).

474 - Sato N

Sato N, Koeda K, Ikeda K, Kimura Y, Aoki K, Iwaya T, et al. Randomized study of the benefits of preoperative cortico- steroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. [Ann Surg 2002;236:2-190](#).

475 - Fagevik OM

Fagevik OM, Hahn I, Nordgren S, Lonroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physio- therapy in major abdominal surgery. [Br J Surg 1997;84:1535-8](#).

476 - Gosselink R

Gosselink R, Schreier 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](#).

477 - Caldwell MT

Caldwell MT, Murphy PG, Page R, Walsh TN, Hennessy TP. Timing of extubation after oesophagectomy. [Br J Surg 1993;80:1537-9](#).

478 - Nieuwenhoven CA van

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](#).

479 - Yap FH

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](#) .

480 - Bartels H

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](#).

481 - Chandrashekar MV

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](#).

482 - Kita T

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](#).

483 - Kinugasa S

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.](#)

484 - [Brooks-Brunn JA](#)

Brooks-Brunn JA. Esophageal cancer: an overview. [Medsurg Nurs 2000;9:248-54.](#)

485 - [Mills ME](#)

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.](#)

486 - [Quinn KL](#)

Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. [Semin Oncol Nurs 1999;15:17-25.](#)

487 - [Held JL](#)

Held JL, Peahota A. Nursing care of patients with esophageal cancer. [Oncol Nurs Forum 1992;19:627-34.](#)

488 - [Bousamra M](#)

Bousamra M, Haasler GB, Parviz M. A decade of experience with transthoracic and transhiatal esophagectomy. [Am J Surg 2002;183:162-7.](#)

489 - [Marmuse JP](#)

Marmuse JP, Koka VN, Guedon C, Benhamou G. Surgical treatment of carcinoma of the proximal esophagus. [Am J Surg 1995;169:386-90.](#)

490 - [Cope C](#)

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.](#)

491 - [Fujiwara Y](#)

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.](#)

492 - [Gier HH de](#)

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.](#)

493 - [Rubin JW](#)

Rubin JW, Moore HV, Ellison RG. Chylothorax: therapeutic alternatives. [Am Surg 1977;43:292-7.](#)

494 - [Sauvanet A](#)

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.](#)

495 - [Vandermeulen E](#)

Vandermeulen E, Aken H van. Acute postoperatieve pijntherapie. Ned Tijdschr Geneesk 1994;50:1067-78.

496 - [Dorrepaal KL](#)

Dorrepaal KL, Aaronson NK, Dam FS van. Pain experience and pain management among hospitalized cancer patients. A clinical study. [Cancer 1989;63:593-8.](#)

497 - [Yates P](#)

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.](#)

498 - [Chapman PJ](#)

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.](#)

499 - Hiele M

Hiele M. De acute buik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;56:1459-63.

500 - Rubin GJ

Rubin GJ, Hotopf M. Systematic review and meta-analysis of interventions for postoperative fatigue. *Br J Surg* 2002;89:971-84.

501 - Servaes P

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.

502 - Bachmann MO

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.

503 - Birkmeyer JD

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.

504 - Birkmeyer JD

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.

505 - Dickson GH

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.

506 - Dimick JB

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.

507 - Dudley RA

Dudley RA. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *JAMA* 2000;283:1159-66.

508 - Finlayson EV

Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. *Arch Surg* 2003;138:721-5.

509 - Halm EA

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.

510 - Kuo EY

Kuo EY, Chang Y, Wright CD. Impact of hospital volume on clinical and economic outcomes for esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1118-24.

511 - McCulloch P

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.

512 - Obertop H

Obertop H. [Practice makes perfect. The favourable effect of experience on the outcome of care]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1327-9.

513 - Swisher SG

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.

514 - Lanschot JJ van

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.](#)

515 - Dimick JB

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.](#)

516 - Virgo KS

Virgo KS, Johnson FE, Naunheim KS. Follow-up of patients with thoracic malignancies. [Surg Oncol Clin N Am 1999;8:355-69.](#)

517 - Goodnight J

Goodnight J, Venook A, Ames M, Taylor C, Gilden R, Figlin RA. Practice Guidelines for Esophageal Cancer. [Cancer J Sci Am 1996;2:S37.](#)

518 - Johnson FE

Johnson FE, Virgo KS. Cancer patient follow up. St. Louis: Mosby, 1997.

519 - Marsh JC

Marsh JC. Esophageal cancer. In: Fischer DS (ed). Follow up of cancer: a handbook for physicians. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:34-5.

520 - Wiggers T

Wiggers T. [Follow-up after oncological surgery]. [Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:2261-4.](#)

521 - Palma GD de

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.](#)

522 - Knyrim K

Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakili 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.](#)

523 - Siersema PD

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.](#)

524 - Vakili N

Vakili 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.](#)

525 - Siersema PD

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.](#)

526 - Sabharwal T

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.](#)

527 - Homs MY

Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJA, Barteldsman 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.](#)

528 - Dumonceau JM

Dumonceau JM, Cremer M, Lalmand B, Deviere J. Esophageal fistula sealing: choice of stent, practical management, and cost. [Gastrointest Endosc 1999;49:70-8](#) .

529 - May A

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](#).

530 - Siersema PD

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](#).

531 - Reed CE

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](#).

532 - Schmid EU

Schmid EU, Alberts AS, Greeff F, Terblanche AP, Schoeman L, Burger W, et al. The value of radiotherapy or chemo- therapy after intubation for advanced esophageal carcinoma a prospective randomized trial. [Radiother Oncol 1993;28:27-30](#).

533 - Sargeant IR

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](#).

534 - Kharadi MY

C. 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](#).

535 - Flores AD

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](#).

536 - Hishikawa Y

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](#).

537 - Taal BG

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](#).

538 - Homs MY

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](#) .

539 - Jager J

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](#).

540 - Sur RK

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](#).

541 - Carter R

Carter R, Smith JS, Anderson JR. Palliation of malignant dysphagia using the Nd:YAG laser. [World J Surg](#)

[1993;17:608-13.](#)

542 - [Fleischer D](#)

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](#) .

543 - [Mason RC](#)

Mason RC, Bright N, McColl I. Palliation of malignant dysphagia with laser therapy: predictability of results. [Br J Surg 1991;78:1346-7.](#)

544 - [Pietrafitta JJ](#)

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.](#)

545 - [Sander R](#)

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.](#)

546 - [Spencer GM](#)

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.](#)

547 - [Adam A](#)

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.](#)

548 - [Dallal HJ](#)

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.](#)

549 - [Prosst RL](#)

Prosst RL, Wolfsen HC, Gahlen J. Photodynamic therapy for esophageal diseases: a clinical update. [Endoscopy 2003;35:1059-68.](#)

550 - [Hage M](#)

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.](#)

551 - [Heier SK](#)

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.](#)

552 - [Lightdale CJ](#)

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.](#)

553 - [Stringer S](#)

Stringer S. Managing dysphagia in palliative care. [Prof Nurse 1999;14:489-92.](#)

554 - [Grant MM](#)

Grant MM, Rovera LM. Anorexia, cachexia, and dysphagia: the symptom experience. [Semin Oncol Nurs 1995;11:266-71.](#)

555 - Huber D

Huber D. Perspectives. My introduction to metallic esophageal stents with case reviews. [Gastroenterol Nurs 1997;20\(2\):61-2.](#)

556 - Ragsdale JA

Ragsdale JA. Expandable esophageal wire stents. [Gastroenterol Nurs 1996;19:44-52.](#)

557 - Dunne-Daly CF

Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. [Semin Oncol Nurs 1999;15:250-9.](#)

558 - Poroch D

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.](#)

559 - Quinn KL

Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. [Semin Oncol Nurs 1999;15:17-25.](#)

560 - Doornik N

Doornik N, Vogel J, Wipkink A, Beijer S. Van wensdieet 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.](#)

561 - Doornik N

Doornik N. Leidraad voor voedingsdeskundigen bij kanker. 3e ed. Haarlem: De Toorts, 2003.

562 - Roseveare CD

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.](#)

563 - O'Donnell CA

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.](#)

564 - Levard H

Levard H, Pouliquen 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.](#)

565 - Mannell A

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.](#)

566 - Webb A

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.](#)

567 - Ross P

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.](#)

568 - Bleiberg H

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.](#)

569 - [Homs MY](#)

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.](#)

570 - [Hulscher JB](#)

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.](#)

571 - [Marmuse JP](#)

Marmuse JP, Koka VN, Guedon C, Benhamou G. Surgical treatment of carcinoma of the proximal esophagus. [Am J Surg 1995;169:386-90.](#)

572 - [Peracchia A](#)

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.](#)

573 - [Triboulet JP](#)

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.](#)

574 - [Hilgers FJ](#)

Hilgers FJ, Ackerstaff AH. Comprehensive rehabilitation after total laryngectomy is more than voice alone. [Folia Phoniatr Logop 2000;52:65-73.](#)

575 - [Bidoli P](#)

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.](#)

576 - [Burmeister BH](#)

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.](#)

577 - [Yu L](#)

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.](#)

578 - [Bonavina L](#)

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.](#)

579 - [Holscher AH](#)

Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. [Br J Surg 1997;84:1470-3.](#)

580 - [Sandick JW van](#)

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.](#)

581 - [Buttar NS](#)

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.](#)

582 - May A

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.](#)

583 - Orringer MB

Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. [Ann Surg 1999;230:392-400.](#)

584 - Lerut T

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.](#)

585 - Siewert JR

Siewert JR, Roder JD. Lymphadenectomy in oesophageal cancer surgery. *Dis Esophagus* 1992;2:91-7.

586 - Akiyama H

Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. [Ann Surg 1994;220:364-72.](#)

587 - Malthaner R

Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. [The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003. Issue 4. Art. No.: CD001556.](#)

588 - Turnbull AD

Turnbull AD, Ginsberg RJ. Options in the surgical treatment of esophageal carcinoma. [Chest Surg Clin N Am 1994;4:315-29.](#)

589 - May A

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.](#)

590 - Nelson DB

Nelson DB, Axelrad AM, Fleischer DE, Kozarek RA, Silvis SE, Freeman ML, et al. Silicone-covered Wallstent pro- types for palliation of malignant esophageal obstruction and digestive-respiratory fistulas. [Gastrointest Endosc 1997;45:31-7.](#)

591 - Siersema PD

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.](#)

592 - Ilson DH

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.](#)

593 - Gaast A van der

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.

594 - Flores AD

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.](#)

595 - Hishikawa Y

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.](#)

596 - Taal BG

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](#) .

597 - Urba SG

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](#)

598 - Walsh TN

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](#) .

599 - Cooper JS

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](#).

600 - Wong R

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](#).

601 - Charles C

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](#).

602 - Jansen SJT. Dokter

Jansen SJT. Dokter, wat vindt u? , de patiënt helpen beslissen. Kanker bij de oudere patiënt: wat is er anders. Boerhaave cursus, 2002:21-36.

603 - Gattellari M

Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. [Soc Sci Med 2001;52:1865-78](#).

604 - Arora NK

Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? [Med Care 2000;38:335-41](#).

605 - Koppenol-van Hooijdonk M

Koppenol-van Hooijdonk M, Bostel R van. De bespreekbaarheid van ziekte en een naderende dood bij niet-westerse patiënten. Ned Tijdschr Palliat Zorg 2002;3:65-9.

606 - Blanchard CG

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](#).

607 - Cassileth BR

Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. [Ann Intern Med 1980;92:832-6](#).

608 - Boer AG de

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](#).

609 - Sweed MR

Sweed MR, Schiech L, Barsevick A, Babb JS, Goldberg M. Quality of life after esophagectomy for cancer. [Oncol Nurs Forum 2002;29:1127-31](#) .

610 - McLarty AJ

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.](#)

611 - Watt E

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.](#)

612 - Irvine D

Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. [Cancer 1991;67:1097-117.](#)

613 - Schrameijer F

Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kankerpatiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. Utrecht: Nederlands Centrum Geestelijke Volksgezondheid, 1992.

614 - Nisso X

Nisso X. Verlost van kanker, nog altijd vermoeid. Tijdschr Kanker 2002;26:32-3.

615 - Sprangers MA

Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. [Acta Oncol 2002;41:229-37.](#)

616 - Jenkins V

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.](#)

617 - Ong LJM

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.

618 - Glavashevich M

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.](#)

619 - Ackerstaff AH

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.

620 - Ontwikkeling van een informatieprotocol

Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.

621 - Tattersall MH

Tattersall MH, Buton PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. [Hematol Oncol Clin North Am 2002;16:731-43.](#)

622 - Klein Poelhuis EH

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.

623 - Detmar SB

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.](#)

624 - Blazeby JM

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.](#)

625 - Trijsburg RW

Trijsburg RW, Knippenberg FC van, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. [Psychosom Med 1992;54:489-517](#).

626 - Meyer TJ

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. [Health Psychol 1995;14:101-8](#).

627 - Harten WH van

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](#).

628 - Mock V

Mock V, Olsen M. Current management of fatigue and anemia in patients with cancer. [Semin Oncol Nurs 2003;19\(4 suppl 2\):36-41](#).

629 - Schwartz AL

Schwartz AL. Physical activity after a cancer diagnosis: psychosocial outcomes. [Cancer Invest 2004;22:82-92](#).

630 - Helgeson VS

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](#).

631 - Borne HW van den

Borne HW van den, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: Van Gorcum, 1985.

632 - Abrams JA

Abrams JA, Buono DL, Strauss J, McBride RB, Hershman DL, Neugut AI. Esophagectomy compared with chemoradiation for early stage esophageal cancer in the elderly. [Cancer. 2009;115\(21\):4924-33](#).

633 - Alibakhshi A

Alibakhshi A, Aminian A, Mirsharifi R, Jahangiri Y, Dashti H, Karimian F. The effect of age on the outcome of esophageal cancer surgery. [Ann. Thorac. Med. 2009;4\(2\):71-4](#).

634 - Allum WH

Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. [J Clin Oncol. 2009;27\(30\):5062-7](#).

635 - Al-Sarira AA

Al-Sarira AA, David G, Willmott S, Slavin JP, Deakin M, Corless DJ. Oesophagectomy practice and outcomes in England. [British Journal of Surgery. 2007;94\(5\):585-91](#).

636 - Barbour AP

Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. [Ann. Surg. 2007;246\(1\):1-8](#).

637 - Barbour AP

Barbour AP, Lagergren P, Hughes R, Alderson D, Barham CP, Blazeby JM. Health-related quality of life among patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction treated by gastrectomy or oesophagectomy. [Br J Surg. 2008;95\(1\):80-4](#).

638 - Bedenne L

Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. [J Clin Oncol. 2007;25\(10\):1160-8](#).

639 - Bier SS

Bier SS, van Weyenberg SJ, Verheul HM, Mulder CJ, Cuesta MA, van der Peet DL. Niet-gemetastaseerd slokdarmcarcinoom; de chirurgische behandeling. [Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A820.](#)

640 - Biere SSAY

Biere SSAY, Cuesta MA, van der Peet DL. Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. [Minerva Chir. 2009;64\(2\):121-33.](#)

641 - Birkmeyer NJO

Birkmeyer NJO, Goodney PP, Stukel TA, Hillner BE, Birkmeyer JD. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? [Cancer. 2005;103\(3\):435-41.](#)

642 - Bonavina L

Bonavina L, Incarbone R, Saino G, Clesi P, Peracchia A. Clinical outcome and survival after esophagectomy for carcinoma in elderly patients. [Dis. Esophagus. 2003;16\(2\):90-3.](#)

643 - Bonnetain F

Bonnetain F, Bouche O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D, et al. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. [Ann. Oncol. 2006;17\(5\):827-34.](#)

644 - Branagan G

Branagan G, Davies N. Early impact of centralization of oesophageal cancer surgery services. [British Journal of Surgery. 2004;91\(12\):1630-2.](#)

645 - Cao Y

Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. [Endoscopy. 2009;41\(9\):751-7.](#)

646 - Cao XF

Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. [Dis Esophagus. 2009;22\(6\):477-81.](#)

647 - Chiu PWY

Chiu PWY, Chan ACW, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MKW, et al. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). [J Gastrointest Surg. 2005;9\(6\):794-802.](#)

648 - Chou S-H

Chou S-H, Chuang H-Y, Huang M-F, Lee C-H, Yau HM-P. A prospective comparison of transthoracic and transhiatal resection for esophageal carcinoma in Asians. [Hepatogastroenterology. 2009;56\(91-92\):707-10.](#)

649 - Conio M

Conio M, Repici A, Battaglia G, De Pretis G, Ghezzi L, Bittinger M, et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. [American Journal of Gastroenterology. 2007;102\(12\):2667-77.](#)

650 - Cunningham D

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. [N Engl J Med. 2006;355\(1\):11-20.](#)

651 - de Boer AGEM

de Boer AGEM, van Lanschot JJB, van Sandick JW, Hulscher JBF, Stalmeier PFM, de Haes JCJM, et al. Quality of life after transhiatal compared with extended transthoracic resection for adenocarcinoma of the esophagus. [J Clin Oncol. 2004;22\(20\):4202-8.](#)

652 - Facey K

Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. [Health technology assessment \(Winchester, England\). 2007 Oct;11\(44\):iii-iv, xi-267.](#)

653 - Fang W

Fang W, Igaki H, Tachimori Y, Sato H, Daiko H, Kato H. Three-field lymph node dissection for esophageal cancer in elderly patients over 70 years of age. [Ann. Thorac. Surg. 2001;72\(3\):867-71.](#)

654 - Ferlay J

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. [Eur J Cancer. 2010;46:765-81.](#)

655 - Ferlay J

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. [Eur J Cancer. 2010;46:765-81](#)

656 - Fiorica F

Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. [Gut. 2004;53\(7\):925-30.](#)

657 - Gao F

Gao F, Jia L, Du H, Kuang X, Wang Y, Han J. A clinical study of combination of radiotherapy and IP regimen in the treatment of patients with local advanced esophageal cancer. Chinese-German Journal of Clinical Oncology. 2009;8(9):506-9.

658 - Gasper WJ

Gasper WJ, Glidden DV, Jin C, Way LW, Patti MG. Has recognition of the relationship between mortality rates and hospital volume for major cancer surgery in California made a difference?: A follow-up analysis of another decade. [Annals of Surgery. 2009;250\(3\):472-83.](#)

659 - Gebski V

Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. [Lancet Oncology. 2007;8\(3\):226-34.](#)

660 - Gomi K

Gomi K, Oguchi M, Hirokawa Y, Kenjo M, Ogata T, Takahashi Y, et al. Process and preliminary outcome of a patterns-of-care study of esophageal cancer in Japan: Patients treated with surgery and radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56\(3\):813-22.](#)

661 - Goodney PP

Goodney PP, Stukel TA, Lucas FL, Finlayson EVA, Birkmeyer JD. Hospital volume, length of stay, and readmission rates in high-risk surgery. [Ann Surg 2003;238\(2\):161-7.](#)

662 - Graham AJ

Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, Manns BJ, Grondin SC, Finley RJ, et al. Defining the Optimal Treatment of Locally Advanced Esophageal Cancer: A Systematic Review and Decision Analysis. [Ann Thorac Surg. 2007;83\(4\):1257-64.](#)

663 - Green S

Green S, Tawil A, Barr H, Bennett C, Bhandari P, Decaestecker J, et al. Surgery versus radical endotherapies for early cancer and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus. [Cochrane Database Syst Rev. 2009;2\(2\):CD007334.](#)

664 - Gruen RL

Gruen RL, Pitt V, Green S, Parkhill A, Campbell D, Jolley D. The effect of provider case volume on cancer mortality: systematic review and meta-analysis. [CA Cancer J Clin. 2009;59\(3\):192-211.](#)

665 - Guo J-H

Guo J-H, Teng G-J, Zhu G-Y, He S-C, Fang W, Deng G, et al. Self-expandable esophageal stent loaded with 125I seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer. [Radiology. 2008 May;247\(2\):574-81.](#)

666 - [Hjelms E](#)

Hjelms E, Thirup P, Schou L. Gastric intrinsic factor production and vitamin B12 absorption after oesophageal resection using stomach as substitute. [Eur J Cardiothorac Surg. 1999;16\(3\):273-5.](#)

667 - [Hogan BA](#)

Hogan BA, Winter DC, Broe D, Broe P, Lee MJ Prospective trial comparing contrast swallow, computed tomography and endoscopy to identify anastomotic leak following oesophagogastric surgery. [Surg Endosc. 2008 Mar;22\(3\):767-71. Epub 2007 Dec 11.](#)

668 - [Hongo M](#)

Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. [J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:729-35.](#)

669 - [Homs MYV](#)

Homs MYV, v d Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. [Cochrane database of systematic reviews \(Online\). 2006;4\(4\):CD004063.](#)

670 - [Homs MY](#)

Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. [Lancet 2004 Oct 23-29;364\(9444\):1497-504.](#)

671 - [Hulscher JBF](#)

Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. [N Engl J Med. 2002;347\(21\):1662-9.](#)

672 - [Ikcnet](#)

www.ikcnet.nl/uploaded/docs/Landelijk/cijfers/incidentie%202007/A01_NL.xls.

673 - [Ikcnet](#)

<http://www.ikcnet.nl/nieuws/index.php?id=5917>).

674 - [Ikcnet](#)

http://www.ikcnet.nl/page.php?id=2616&nav_id=114).

675 - [Ikcnet](#)

http://www.ikcnet.nl/uploaded/docs/Landelijk/cijfers/incidentie%202007/A03_NL.xls).

676 - [Ikcnet](#)

<http://www.ikcnet.nl/uploaded/FILES/Landelijk/cijfers/overleving/4.xls>).

677 - [Ioka A](#)

Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Hospital procedure volume and survival of cancer patients in Osaka, Japan: A population-based study with latest cases. [Jpn J Clin Oncol. 2007;37\(7\):544-53.](#)

678 - [Ito H](#)

Ito H, Clancy TE, Osteen RT, Swanson RS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: What is the optimal surgical approach? [J Am. Coll. Surg. 2004;199\(6\):880-6.](#)

679 - [Janssen-Heijnen ML](#)

Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, Louwman MW, Maas HA, Coebergh JW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. [Crit Rev Oncol Hematol. 2005;55:231-40.](#)

680 - Jeganathan R

Jeganathan R, Kinnear H, Campbell J, Jordan S, Graham A, Gavin A, et al. A surgeon's case volume of oesophagectomy for cancer does not influence patient outcome in a high volume hospital. [Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;9\(1\):66-9.](#)

681 - Jin H-L

Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. [World J Gastroenterol. 2009;15\(47\):5983-91.](#)

682 - Johansson J

Johansson J, Djerf P, Oberg S, Zilling T, Von Holstein CS, Johnsson F, et al. Two different surgical approaches in the treatment of adenocarcinoma at the gastroesophageal junction. [World J. Surg. 2008;32\(6\):1013-20.](#)

683 - Jones R

Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. [BMJ. 2007 May 19;334\(7602\):1040. Epub 2007 May 10.](#)

684 - Jones R

Jones R, Wolfson, Charlton J, Latinovic R, Gulliford M. Alarm symptoms and identification of non-cancer diagnoses in primary care: cohort study. [BMJ 2009;339:b3094](#)

685 - Karlson BM

Karlson BM, Ekblom A, Wacholder S, McLaughlin JK, Hsing AW. Cancer of the upper gastrointestinal tract among patients with pernicious anemia: a case-cohort study. [Scand J Gastroenterol. 2000;35\(8\):847-51.](#)

686 - Kazui T

Kazui T, Osada H, Fujita H. An attempt to analyze the relation between hospital surgical volume and clinical outcome. [Gen Thorac Cardiovasc Surg 2007;55\(12\):483-92.](#)

687 - Kelsen DP

Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. [J Clin Oncol. 2007;25\(24\):3719-25.](#)

688 - Kim ES

Kim ES, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, et al. Comparison of double-layered and covered Niti-S stents for palliation of malignant dysphagia. [J Gastroenterol Hepatol 2009;24\(1\):114-9.](#)

689 - Kinugasa S

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\(2\):414-8.](#)

690 - Koppert LB

Koppert LB, Janssen-Heijnen ML, Louwman MW, Lemmens VE, Wijnhoven BP, Tilanus HW et al. Comparison of comorbidity prevalence in oesophageal and gastric carcinoma patients: a population-based study. [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:681-8\).](#)

691 - Kosugi S-I

Kosugi SI, Sasamoto R, Kanda T, Matsuki A, Hatakeyama K. Retrospective review of surgery and definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus aged 75 years or older. [Jpn J Clin Oncol. 2009;39\(6\):360-6.](#)

692 - Kumar S

Kumar S, Dimri K, Khurana R, Rastogi N, Das KJM, Lal P. A randomised trial of radiotherapy compared with cisplatin chemo-radiotherapy in patients with unresectable squamous cell cancer of the esophagus. [Radiother Oncol 2007;83\(2\):139-47.](#)

693 - Lagarde SM

Lagarde SM, ten Kate FJ, de Boer DJ, Busch OR, Obertop H, van Lanschot JJ. Extracapsular lymph node involvement in node-positive patients with adenocarcinoma of the distal esophagus or gastroesophageal junction. [Am J Surg Pathol. 2006;30:171-6.](#)

694 - Lorenzen S

Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: A randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. [Ann Oncol 2009;20\(10\):1667-73.](#)

695 - Leigh Y

Leigh Y, Goldacre M, McCulloch P. Surgical specialty, surgical unit volume and mortality after oesophageal cancer surgery. [Eur J Surg Oncol 2009;35\(8\):820-5.](#)

696 - Lv J

Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. [World J Gastroenterol. 2009;15\(39\):4962-8.](#)

697 - Malthaner RA

Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2006;Jul 19:3:CD001556.](#)

698 - Mandard AM

Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. [Cancer 1994 Jun 1;73\(11\):2680-6.](#)

699 - de Manzoni G

de Manzoni G, Pedrazzani C, Verlato G, Roviello F, Pasini F, Pugliese R, Cordiano C. Comparison of old and new TNM systems for nodal staging in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. [Br J Surg. 2004;91:296-303.](#)

700 - Mattioli S

Mattioli S, Di Simone MP, Ferruzzi L, D'Ovidio F, Pilotti V, Carella R, et al. Surgical therapy for adenocarcinoma of the cardia: modalities of recurrence and extension of resection. [Dis Esophagus. 2001;14\(2\):104-9.](#)

701 - Meguid RA

Meguid RA, Weiss ES, Chang DC, Brock MV, Yang SC. The effect of volume on esophageal cancer resections: what constitutes acceptable resection volumes for centers of excellence? [J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137\(1\):23-9.](#)

702 - Migliore M

Migliore M, Choong CK, Lim E, Goldsmith KA, Ritchie A, Wells FC. A surgeon's case volume of oesophagectomy for cancer strongly influences the operative mortality rate. [Eur J Cardiothorac Surg 2007;32\(2\):375-80.](#)

703 - Milne AA

Milne AA, Skinner J, Browning G. Centralisation of oesophageal cancer services; the view from the periphery. [J Col Surg Edinb 2000;45\(3\):164-7.](#)

704 - Minsky BD

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\(5\):1167-74.](#)

705 - Morita M

Morita M, Egashira A, Yoshida R, Ikeda K, Ohgaki K, Shibahara K, et al. Esophagectomy in patients 80 years of age and older with carcinoma of the thoracic esophagus. [J. Gastroenterol. 2008;43\(5\):345-51.](#)

706 - Nigro JJ

Nigro JJ, DeMeester SR, Hagen JA, DeMeester TR, Peters JH, Kiyabu M, et al. Node status in transmural esophageal denocarcinoma and outcome after en bloc esophagectomy. [J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117:960-8.](#)

707 - Omloo JMT

Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. [Ann Surg. 2007;246\(6\):992-1000; discussion -1.](#)

708 - Omloo JM

Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal oesophagus. [Ann Surg. 2007;246:992-1001\).](#)

709 - Omloo JM

Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal oesophagus. [Ann Surg. 2007;246:992-1001\).](#)

710 - Pan L

Pan L, Gu P, Huang G, Xue H, Wu S. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. [Eur j Gastroenterol Hepatol 2009;21\(9\):1008-15.](#)

711 - Post PN

Post PN, Siersema PD, van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in the Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. [Scand J Gastroenterol. 2007;42:17-22.](#)

712 - Power C

Power C, Byrne PJ, Lim K, Ravi N, Moore J, Fitzgerald T, et al. Superiority of anti-reflux stent compared with conventional stents in the palliative management of patients with cancer of the lower esophagus and esophago-gastric junction: Results of a randomized clinical trial. [Dis Esophagus. 2007;20\(6\):466-70.](#)

713 - Rebollo Aguirre AC

Rebollo Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, Cook GJR, Llamas Elvira JM, Tabares AR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of neoadjuvant therapy response in esophageal cancer: systematic review of the literature. [Ann Surg. 2009;250\(2\):247-54.](#)

714 - Rouvelas I

Rouvelas I, Jia C, Viklund P, Lindblad M, Lagergren J. Surgeon volume and postoperative mortality after oesophagectomy for cancer. [Eur J Surg Oncol. 2007;33\(2\):162-8.](#)

715 - Royal college of Pathologists

[Royal college of Pathologists](#)

716 - Rutegard M

Rutegard M, Lagergren J, Rouvelas I, Lagergren P. Surgeon volume is a poor proxy for skill in esophageal cancer surgery. [Ann Surg 2009;249\(2\):256-61.](#)

717 - Rutegard M

Rutegard M, Lagergren P. No influence of surgical volume on patients' health-related quality of life after esophageal cancer resection. [Ann Surg Oncol. 2008;15\(9\):2380-7.](#)

718 - Sabel MS

Sabel MS, Smith JL, Nava HR, Mollen K, Douglass HO, Gibbs JF. Esophageal resection for carcinoma in patients older than 70 years. [Ann Surg Oncol. 2002;9\(2\):210-4.](#)

719 - Sabharwal I

Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N, Dourado R, Botha A, Mason R, et al. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent: Proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction. [J Gastroenterol Hepatol. 2008;23\(5\):723-8.](#)

720 - Sasako M

Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. [Lancet Oncol. 2006;7\(8\):644-51.](#)

721 - Sharma N

Sharma N, Trope B, Lipman TO. Vitamin supplementation: what the gastroenterologist needs to know. [J Clin Gastroenterol. 2004;38\(10\):844-54.](#)

722 - Siewert JR

Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann. Surg.* 2000;232(3):353-61.

723 - Siewert JR

Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. [Br J Surg 1998;85:1457-9.](#)

724 - Smith BR

Smith BR, Hinojosa MW, Reavis KM, Nguyen NT. Outcomes of esophagectomy according to surgeon's training: general vs. thoracic. [J Gastrointest Surg. 2008;12\(11\):1907-11.](#)

725 - Sreedharan A

Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;\(4\):CD005048.](#)

726 - Stahl M

Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. [J Clin Oncol. 2009;27\(6\):851-6.](#)

727 - Stahl M

Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus.[Erratum appears in J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):531]. [J Clin Oncol. 2005;23\(10\):2310-7.](#)

728 - Stitzenberg KB

Stitzenberg KB, Sigurdson ER, Egleston BL, Starkey RB, Meropol NJ. Centralization of cancer surgery: implications for patient access to optimal care. [J Clin Oncol. 2009;27\(28\):4671-8.](#)

729 - Sundelof M

Sundelof M, Lagergren J, Ye W. Surgical factors influencing outcomes in patients resected for cancer of the esophagus or gastric cardia. [World J Surg. 2008;32\(11\):2357-65.](#)

730 - Thirion PG

Thirion PG, Michiels S, Le Maitre A, Tierney J, on behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25(18suppl):4512.

731 - Vakil N

Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. [Gastroenterology 2006;131:390-401.](#)

732 - van Soest EM

van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. [Gut. 2005;54:1062-6.](#)

733 - van Vliet EPM

van Vliet EPM, Eijkemans MJC, Kuipers EJ, Hermans JJ, Steyerberg EW, Tilanus HW, et al. A comparison between low-volume referring regional centers and a high-volume referral center in quality of preoperative metastasis detection in esophageal carcinoma. [Am J Gastroenterol. 2006;101\(2\):234-42.](#)

734 - van Vliet EPM

van Vliet EPM, Eijkemans MJC, Poley J-W, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. [Gastrointest Endosc. 2006;63\(7\):938-47.](#)

735 - van Vliet EPM

van Vliet EPM, Hermans JJ, De Wever W, Eijkemans MJC, Steyerberg EW, Faasse C, et al. Radiologist experience and CT examination quality determine metastasis detection in patients with esophageal or gastric cardia cancer. [Eur Radiol. 2008;18\(11\):2475-84.](#)

736 - Van Vliet EPM

Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. [Br J Cancer. 2008;98\(3\):547-57.](#)

737 - Van Westreenen HL

Van Westreenen HL, Westerterp M, Sloof GW, Groen H, Bossuyt PM, Jager PL et al. Limited additional value of positron emission tomography in staging oesophageal cancer. [Br J Surg. 2007 Dec;94\(12\):1515-20.](#)

738 - Verhage RJJ

Verhage RJJ, Hazebroek EJ, Boone J, Van Hillegersberg R. Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature. [Minerva Chirurgica. 2009;64\(2\):135-46.](#)

739 - Verhoef C

Verhoef C, van de Weyer R, Schaapveld M, Bastiaannet E, Plukker JTM. Better survival in patients with esophageal cancer after surgical treatment in university hospitals: a plea for performance by surgical oncologists. [Ann Surg Oncol. 2007;14\(5\):1678-87.](#)

740 - Verschuur EML

Verschuur EML, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: A randomized trial. [Am J Gastroenterol. 2008;103\(2\):304-12.](#)

741 - Verschuur EM

Verschuur EM, Steyerberg EW, Tilanus HW, Polinder S, Essink-Bot ML, Tran KT, van der Gaast A, Stassen LP, Kuipers EJ, Siersema PD. Nurse-led follow-up of patients after oesophageal or gastric cardia cancer surgery: a randomised trial. [Br J Cancer 2009;100:70-6.](#)

742 - Vidal-Alaball J

Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. [Cochrane Database Syst Rev. 2005\(3\):CD004655.](#)

743 - Wenger U

Wenger U, Johnsson E, Bergquist H, Nyman J, Ejnell H, Lagergren J, et al. Health economic evaluation of stent or endoluminal brachytherapy as a palliative strategy in patients with incurable cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction: Results of a randomized clinical trial. [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17\(12\):1369-77.](#)

744 - Wenger U

Wenger U, Luo J, Lundell L, Lagergren J. A nationwide study of the use of self-expanding stents in patients

with esophageal cancer in Sweden. [Endoscopy. 2005;37\(4\):329-34.](#)

745 - [Wiersinga WJ](#)

Wiersinga WJ, de Rooij SE, Huijmans JGM, Fischer C, Hoekstra JBL. Diagnosis of vitamin B12 deficiency revised. [Ned Tijdschr Geneesk. 2005 Dec 10;149\(50\):2789-94.](#)

746 - [Wong R](#)

Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. [Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;1\(1\):CD002092.](#)

747 - [Wouters MW](#)

Wouters MW, Wijnhoven BP, Karim-Kos HE, Blaauwgeers HG, Stassen LP, Steup W-H, et al. High-volume versus low-volume for esophageal resections for cancer: the essential role of case-mix adjustments based on clinical data. [Ann Surg Oncol. 2008;15\(1\):80-7.](#)

748 - [Wouters MWJM](#)

Wouters MWJM, Karim-Kos HE, le Cessie S, Wijnhoven BPL, Stassen LPS, Steup WH, et al. Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? [Ann Surg Oncol. 2009;16\(7\):1789-98. \(a\)](#)

749 - [Wouters MWJM](#)

Wouters MWJM, Krijnen P, Le Cessie S, Gooiker GA, Guicherit OR, Marinelli AWKS, et al. Volume- or outcome-based referral to improve quality of care for esophageal cancer surgery in The Netherlands. [J Surg Oncol. 2009;99\(8\):481-7. \(b\)](#)

750 - [Wright CD](#)

Wright CD, Kucharczuk JC, O'Brien SM, Grab JD, Allen MS, Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery D. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. [J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137\(3\):587-95; discussion 96.](#)

751 - [Yadav BS](#)

Yadav BS, Kapoor R, Sharma SC, Kochhar R, Patel FD. Radiation schedules for palliation in carcinoma esophagus. *JK Science*. 2007;9(3):127-31.

752 - [Yakoub D](#)

Yakoub D, Fahmy R, Athanasiou T, Alijani A, Rao C, Darzi A, et al. Evidence-based choice of esophageal stent for the palliative management of malignant dysphagia. [World Journal of Surgery. 2008 Sep 32\(9\):1996-2009.](#)

753 - [Ye W](#)

Ye W, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. [Gut. 2003;52\(7\):938-41.](#)

754 - [Enzinger PC](#)

Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. [N Engl J Med. 2003 Dec 4;349\(23\):2241-52.](#)

755 - [Le Pris  EL](#)

Le Pris  EL. Cancer of the esophagus: outcome of neoadjuvant therapy on surgical morbidity and mortality. [Cancer Radiother. 1998 Dec;2\(6\):763-70.](#)

756 - [Boone J](#)

Boone J, Rinkes IB, van Leeuwen M, van Hilliegersberg R. Diagnostic value of routine aqueous contrast swallow examination after oesophagectomy for detecting leakage of the cervical oesophagogastric anastomosis. [ANZ J Surg. 2008 Sep;78\(9\):784-90](#)

757 - Tirnaksiz MB

Tirnaksiz MB, Deschamps C, Allen MS, Johnson DC, Pairlero PC. Effectiveness of screening aqueous contrast swallow in detecting clinically significant anastomotic leaks after esophagectomy. [Eur Surg Res. 2005 Mar-Apr;37\(2\):123-8.](#)

758 - Chau I

Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, Nicolson M, Harper P, Seymour M, Hickish T. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma--individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. [Ann Oncol. 2009 May;20\(5\):885-91. Epub 2009 Jan 22.](#)

759 - Polee MB

Polee MB, Hop WC, Kok TC, Eskens FA, van der Burg ME, Splinter TA, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced oesophageal cancer treated with cisplatin-based combination chemotherapy. [Br J Cancer. 2003 Dec 1;89\(11\):2045-50](#)

760 - Buise M

Buise M, Van Bommel J, Mehra M, Tilanus HW, Van Zundert A, Gommers D. Pulmonary morbidity following esophagectomy is decreased after introduction of a multimodal anesthetic regimen. [Acta Anaesthesiol Belg. 2008;59\(4\):257-61](#)

761 - Hafidh SA

Hafidh SA, Reuter MD, Chassels LJ, Aradhyula S, Bhutto SS, Alpert MA. Effect of intravenous insulin therapy on clinical outcomes in critically ill patients. [Am J Med Sci. 2007 Jun;333\(6\):354-61](#)

762 - Kao LS

Kao LS, Perioperative glycaemic control regimens for preventing surgical site infections in adults. [Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;\(3\):CD006806.](#)

763 - Nishimori M

Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. [Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD005059.](#)

764 - Pöpping DM

Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. [Arch Surg. 2008 Oct;143\(10\):990-9; discussion 1000.](#)

765 - de Smet

de Smet, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. [NEJM 2009 Jan 1;360\(1\):20-31](#)

766 - Fockens P

Fockens P, van den Brande JHM, van Dullemen HM, van Lanschot JJB, Tytgat GNJ. Endosonographic T-staging of Esophageal carcinoma: a learning curve. [Gastrointest Endosc 1996;44:58-62.](#)

767 - Boonstra JJ

Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. BMC Cancer. 2011 May 19;11:181. doi: 10.1186/1471-2407-11-181.

768 - Burmeister

Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients

receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. [Eur J Cancer. 2011 Feb;47\(3\):354-60. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.009.](#)

769 - [Lv J 2010](#)

Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, et al. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma.

[World J Gastroenterol. 2010 Apr 7;16\(13\):1649-54.](#)

770 - [van Hagen P 2012](#)

van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. [N Engl J Med. 2012 May 31;366\(22\):2074-84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.](#)

771 - [Vogt 2006](#)

Vogt K, Fenlon D et al. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews(3) 2006.

772 - [Xu XH 2012](#)

Xu XH, Peng XH, Yu P, Xu XY, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. [Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13\(1\):103-10.](#)

773 - [Ychou M 2011](#)

Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. [J Clin Oncol. 2011 May 1;29\(13\):1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28.](#)

774 - [Al-Refaie WB 2012](#)

Al-Refaie WB, Muluneh B, Zhong W, Parsons HM, Tuttle TM, Vickers SM, et al. Who receives their complex cancer surgery at low-volume hospitals? [J Am Coll Surg. 2012 Jan;214\(1\):81-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.10.003. Epub 2011 Nov 23.](#)

775 - [Bilimoria KY 2010](#)

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Talamonti MS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY. Risk-based selective referral for cancer surgery: A potential strategy to improve perioperative outcomes. [Ann. Surg. 2010;251\(4\):708-16.](#)

776 - [Boddy AP 2012](#)

Boddy AP, Williamson JML, Vipond MN. The effect of centralisation on the outcomes of oesophagogastric surgery - A fifteen year audit. [Int J Surg. 2012;10\(7\):360-3. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.05.012. Epub 2012 May 30.](#)

777 - [Cheung MC 2010](#)

Cheung MC, Koniaris LG, Yang R, Zhuge Y, Mackinnon JA, Byrne MM, et al. Do all patients with carcinoma of the esophagus benefit from treatment at teaching facilities? [J Surg Oncol. 2010 Jul 1;102\(1\):18-26. doi: 10.1002/jso.21509.](#)

778 - [Coupland VH 2013](#)

Coupland VH, Lagergren J, Luchtenborg M, Jack RH, Allum W, Holmberg L, et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from esophageal and gastric cancer: A population-based study in England, 2004-2008. [Gut. 2013 Jul;62\(7\):961-6. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303008. Epub 2012 Oct 19..](#)

[Epub ahead of print]

779 - Dikken JL 2012

Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VEP, Putter H, Krijnen P, Van Der Geest L, et al. Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. [Eur J Cancer. 2012 May;48\(7\):1004-13.](#) doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.064. Epub 2012 Mar 27.

780 - Dikken JL 2012

Dikken JL, Wouters MWJM, Lemmens VEP, Putter H, van der Geest LGM, Verheij M, et al. Influence of hospital type on outcomes after oesophageal and gastric cancer surgery. [Br J Surg. 2012 Jul;99\(7\):954-63.](#) doi: 10.1002/bjs.8787. Epub 2012 May 9.

781 - Dikken JL 2013

Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, Johansson J, Jensen LS, Putter H, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. [Br J Surg. 2013 Jan;100\(1\):83-94.](#) doi: 10.1002/bjs.8966. Epub 2012 Nov 23.

782 - Finks JF 2011

Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. [N Engl J Med. 2011 Jun 2;364\(22\):2128-37.](#) doi: 10.1056/NEJMsa1010705.

783 - Ghaferi AA 2011

Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. [Med Care. 2011 Dec;49\(12\):1076-81.](#) doi: 10.1097/MLR.0b013e3182329b97.

784 - Markar SR 2012

Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Low DE. Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and meta-analysis 2000-2011. [J Gastrointest Surg. 2012;16\(5\):1055-63.](#) doi: 10.1007/s11605-011-1731-3. Epub 2011 Nov 17.

785 - Sakata R 2012

Sakata R, Kuwano H, Yokomise H. Hospital volume and outcomes of cardiothoracic surgery in Japan: 2005-2009 National survey. Gen. Thorac. [Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Oct;60\(10\):625-38.](#) doi: 10.1007/s11748-012-0128-x.

786 - Wouters MWJM 2012

Wouters MWJM, Gooiker GA, Van Sandick JW, Tollenaar RAEM. The volume-outcome relation in the surgical treatment of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. [Cancer. 2012 Apr 1;118\(7\):1754-63.](#) doi: 10.1002/cncr.26383. Epub 2011 Aug 25.

787 - Chao YK 2012

Chao YK, Chuang WY, Yeh CJ, et al. Prognostic significance of high podoplanin expression after chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma patients. [J Surg Oncol. 2012 Feb;105\(2\):183-8.](#) doi: 10.1002/jso.22068. Epub 2011 Aug 30.

788 - Chao YK 2011

Chao YK, Yeh CJ, Chang HK, Tseng CK, Chu YY, Hsieh MJ et al. Impact of circumferential resection margin distance on locoregional recurrence and survival after chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. [Ann Surg Oncol 2011 February;18\(2\):529-34.](#)

789 - Deeter M 2009

Deeter M, Dorer R, Kuppusamy MK, Koehler RP, Low DE. Assessment of criteria and clinical significance of circumferential resection margins in esophageal cancer. [Arch Surg. 2009 Jul;144\(7\):618-24.](#) doi: 10.1001/archsurg.2009.115.

790 - Dexter SP 2001

Dexter SP, Sue-Ling H, McMahon MJ, Quirke P, Mapstone N, Martin IG. Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. [Gut 2001 May;48\(5\):667-70](#)

791 - [Griffiths EA](#)

Griffiths EA, Brummell Z, Gorthi G, Pritchard SA, Welch IM. The prognostic value of circumferential resection margin involvement in oesophageal malignancy. [Eur J Surg Oncol 2006 May;32\(4\):413-9.](#)

792 - [Han D 2012](#)

Han D, Yu J, Zhong X, Fu Z, Mu D, Zhang B, et al. Comparison of the diagnostic value of 3-deoxy-3-(18) F-fluorothymidine and (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of regional lymph node in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a pilot study. [Dis Esophagus. 2012;25\(5\):416-26.](#)

793 - [Hu Q 2009](#)

Hu Q, Wang W, zhong X, Yuan S, Fu Z, Guo H, et al. Dual-time-point FDG PET for the evaluation of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer. [Eur J Radiol. 2009 May;70\(2\):320-4.](#)

794 - [Noble F 2009](#)

Noble F, Bailey D, Panel SUGT, Tung K, Byrne JP. Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. [Clin Radiol. 2009;64\(7\):699-705.](#)

795 - [Okada M 2009](#)

Okada M, Murakami T, Kumano S, Kuwabara M, Shimono T, Hosono M, et al. Integrated FDG-PET/CT compared with intravenous contrast-enhanced CT for evaluation of metastatic regional lymph nodes in patients with resectable early stage esophageal cancer. [Ann Nucl Med. 2009 Jan;23\(1\):73-80.](#)

796 - [Wong R 2012](#)

Wong R, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based Guideline Recommendations on the use of Positron Emission Tomography Imaging in Oesophageal Cancer. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\). 2012 Mar;24\(2\):86-104.](#)

797 - [Yu W 2011](#)

Yu W, Fu X-L, Zhang Y-J, Xiang J-Q, Shen L, Chang JY. A prospective evaluation of staging and target volume definition of lymph nodes by 18FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81\(5\):e759-65](#)

798 - [Agarwal B 2004](#)

Agarwal B, Swisher S, Ajani J, Kelly K, Fanning C, Komaki RR, et al. Endoscopic ultrasound after preoperative chemoradiation can help identify patients who benefit maximally after surgical esophageal resection. [Am J Gastroenterol. 2004;99\(7\):1258-66.](#)

799 - [Blom 2011](#)

Blom RLGM, Schreurs WMJ, Belgers HJ, Oostenbrug LE, Vliegen RFA, Sosef MN. The value of post-neoadjuvant therapy PET-CT in the detection of interval metastases in esophageal carcinoma. [Eur J Surg Oncol. 2011 Sep;37\(9\):774-8](#)

800 - [Chen 2011](#)

Chen YM, Pan XF, Tong LJ, Shi YP, Chen T. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. [Nucl Med Commun. 2011 Nov;32\(11\):1005-10.](#)

801 - [gillies 2012](#)

Gillies RS, Middleton MR, Blesing C, Patel K, Warner N, Marshall REK, et al. Metabolic response at repeat PET/CT predicts pathological response to neoadjuvant chemotherapy in oesophageal cancer. [Eur Radiol. 2012 Sep;22\(9\):2035-43.](#)

802 - Griffin 2012

Griffin JM, Reed CE, Denlinger CE. Utility of restaging endoscopic ultrasound after neoadjuvant therapy for esophageal cancer. [Ann Thorac Surg. 2012;93\(6\):1855-9; discussion 60.](#)

803 - Kalha 2004

Kalha I, Kaw M, Fukami N, Patel M, Singh S, Gagneja H, et al. The accuracy of endoscopic ultrasound for restaging esophageal carcinoma after chemoradiation therapy. [Cancer. 2004 Sep 1;101\(5\):940-7.](#)

804 - Kauppa 2012

Kauppi JT, Oksala N, Salo JA, Helin H, Karhumaki L, Kempainen J, et al. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: Response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by 18F FDG-PET/CT. [Acta Oncol. 2012;51\(5\):636-44.](#)

805 - Kwee 2010

Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. [Radiology 2010;254\(3\):707-17.](#)

806 - Misra S 2012

Misra S, Choi M, Livingstone AS, Franceschi D. The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. [Surg Endosc. 2012 Feb;26\(2\):518-22](#)

807 - Ngamruengphong S 2010

Ngamruengphong S, Sharma VK, Nguyen B, Das A. Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: An updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. [Dis Esophagus. 2010 Apr;23\(3\):216-31](#)

808 - Owaki T 2012

Owaki T, Matsumoto M, Okumura H, Uchicado Y, Kita Y, Setoyama T, et al. Endoscopic ultrasonography is useful for monitoring the tumor response of neoadjuvant chemoradiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. [Am J Surg. 2012 Feb;203\(2\):191-7.](#)

809 - Ribeiro A. 2006

Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, Livingstone A, Lima M, Hamilton-Nelson K, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. [Am J Gastroenterol. 2006 Jun;101\(6\):1216-21.](#)

810 - Schneider PM 2008

Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, Baumgarten F, Vallbohmer D, Brabender J, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. [Ann Surg. 2008 Dec;248\(6\):902-8.](#)

811 - Van Heijl M 2011

Van Heijl M, Omluo JM, Van Berge Henegouwen MI, Hoekstra OS, Boellaard R, Bossuyt PM, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer. [Ann Surg. 2011 Jan;253\(1\):56-63.](#)

812 - Van Heijl M. 2011

Van Heijl M, Phoa SSKS, Van Berge Henegouwen MI, Omluo JMT, Mearadji BM, Sloof GW, et al. Accuracy and reproducibility of 3D-CT measurements for early response assessment of chemoradiotherapy in patients with oesophageal cancer. [Eur J Surg Oncol. 2011 Dec;37\(12\):1064-71](#)

813 - Westerterp M 2005

Westerterp M, Van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopy US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systematic review. [Radiology. 2005 Sep;236\(3\):841-51.](#)

814 - Yen TJ 2012

Yen TJ, Chung CS, Wu YW, Yen RF, Cheng MF, Lee JM, et al. Comparative study between endoscopic ultrasonography and positron emission tomography-computed tomography in staging patients with esophageal squamous cell carcinoma. [Dis Esophagus. 2012 Jan;25\(1\):40-7.](#)

815 - Zum Buschenfelde CM 2011

Zum Buschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T, Geinitz H, Langer R, Becker K, et al. 18F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: The MUNICON II trial. [J Nucl Med. 2011 Aug;52\(8\):1189-96.](#)

816 - Chao YK 2011

Chao YK, Yeh CJ, Chang HK, Tseng CK, Chu YY, Hsieh MJ et al. Impact of circumferential resection margin distance on locoregional recurrence and survival after chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. [Ann Surg Oncol 2011 February;18\(2\):529-34.](#)

817 - Deeter M 2009

Deeter M, Dorer R, Kuppusamy MK, Koehler RP, Low DE. Assessment of criteria and clinical significance of circumferential resection margins in esophageal cancer. [Arch Surg 2009 July;144\(7\):618-24.](#)

818 - Dexter SP

Dexter SP, Sue-Ling H, McMahon MJ, Quirke P, Mapstone N, Martin IG. Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. [Gut 2001 May;48\(5\):667-70](#)

819 - Harvin JA 2012

Harvin JA, Lahat G, Correa AM, Lee J, Maru D, Ajani J et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for esophageal adenocarcinoma: significance of microscopically positive circumferential radial margins. [J Thorac Cardiovasc Surg 2012 February;143\(2\):412-20](#)

820 - Khan OA 2003

Khan OA, Fitzgerald JJ, Soomro I, Beggs FD, Morgan WE, Duffy JP. Prognostic significance of circumferential resection margin involvement following oesophagectomy for cancer. [Br J Cancer 2003 May 19;88\(10\):1549-52.](#)

821 - Mirnezami R 2010

Mirnezami R, Rohatgi A, Sutcliffe RP, Hamouda A, Chandrakumaran K, Botha A et al. Multivariate analysis of clinicopathological factors influencing survival following esophagectomy for cancer. [Int J Surg 2010;8\(1\):58-63.](#)

822 - Rao VS 2012

Rao VS, Yeung MM, Cooke J, Salim E, Jain PK. Comparison of circumferential resection margin clearance criteria with survival after surgery for cancer of esophagus. [J Surg Oncol 2012 June 15;105\(8\):745-9.](#)

823 - Reid TD 2012

Reid TD, Chan DS, Roberts SA, Crosby TD, Williams GT, Lewis WG. Prognostic significance of circumferential resection margin involvement following oesophagectomy for cancer and the predictive role of endoluminal ultrasonography. [Br J Cancer 2012 December 4;107\(12\):1925-31.](#)

824 - Sagar PM

Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, Dixon MF, Quirke P. Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. [Br J Surg 1993 November;80\(11\):1386-8.](#)

825 - Saha AK 2009

Saha AK, Sutton C, Rotimi O, Dexter S, Sue-Ling H, Sarela AI. Neoadjuvant chemotherapy and surgery for esophageal adenocarcinoma: prognostic value of circumferential resection margin and stratification of N1

category. [Ann Surg Oncol 2009 May;16\(5\):1364-70.](#)

826 - [Salih T 2013](#)

Salih T, Jose P, Mehta SP, Mirza A, Udall G, Pritchard SA et al. Prognostic significance of cancer within 1 mm of the circumferential resection margin in oesophageal cancer patients following neo-adjuvant chemotherapy. [Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Mar;43\(3\):562-7](#)

827 - [Scheepers JJ 2009](#)

Scheepers JJ, van der Peet DL, Veenhof AA, Cuesta MA. Influence of circumferential resection margin on prognosis in distal esophageal and gastroesophageal cancer approached through the transhiatal route. [Dis Esophagus 2009;22\(1\):42-8.](#)

828 - [Sillah K 2009](#)

Sillah K, Pritchard SA, Watkins GR, McShane J, West CM, Page R et al. The degree of circumferential tumour involvement as a prognostic factor in oesophageal cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 2009 August;36\(2\):368-73.](#)

829 - [Sujendran V 2008](#)

Sujendran V, Wheeler J, Baron R, Warren BF, Maynard N. Effect of neoadjuvant chemotherapy on circumferential margin positivity and its impact on prognosis in patients with resectable oesophageal cancer. [Br J Surg 2008 February;95\(2\):191-4](#)

830 - [Suttie SA 2012](#)

Suttie SA, Nanthakumaran S, Mofidi R, Rapson T, Gilbert FJ, Thompson AM et al. The impact of operative approach for oesophageal cancer on outcome: the transhiatal approach may influence circumferential margin involvement. [Eur J Surg Oncol 2012 February;38\(2\):157-65.](#)

831 - [Verhage RJ 2011](#)

Verhage RJ, Zandvoort HJ, ten Kate FJ, van HJ. How to define a positive circumferential resection margin in T3 adenocarcinoma of the esophagus. [Am J Surg Pathol 2011 June;35\(6\):919-26.](#)

832 - [Zafirellis K 2002](#)

Zafirellis K, Dolan K, Fountoulakis A, Dexter SP, Martin IG, Sue-Ling HM. Multivariate analysis of clinical, operative and pathologic features of esophageal cancer: who needs adjuvant therapy? [Dis Esophagus 2002;15\(2\):155-9.](#)

833 - [Al-Refaie WB 2012](#)

Al-Refaie WB, Muluneh B, Zhong W, Parsons HM, Tuttle TM, Vickers SM, et al. Who receives their complex cancer surgery at low-volume hospitals? [J Am Coll Surg. 2012 Jan;214\(1\):81-7](#)

834 - [Bilimoria KY 2010](#)

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Talamonti MS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY. Risk-based selective referral for cancer surgery: A potential strategy to improve perioperative outcomes. [Ann Surg. 2010 Apr;251\(4\):708-16.](#)

835 - [Boddy AP 2012](#)

Boddy AP, Williamson JML, Vipond MN. The effect of centralisation on the outcomes of oesophagogastric surgery - A fifteen year audit. [Int J Surg. 2012;10\(7\):360-3.](#)

836 - [Cheung MC 2010](#)

Cheung MC, Koniaris LG, Yang R, Zhuge Y, Mackinnon JA, Byrne MM, et al. Do all patients with carcinoma of the esophagus benefit from treatment at teaching facilities? [J Surg Oncol. 2010 Jul 1;102\(1\):18-26.](#)

837 - [Coupland VH 2013](#)

Coupland VH, Lagergren J, Luchtenborg M, Jack RH, Allum W, Holmberg L, et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: A population-based study in England, 2004-2008. [Gut. 2013 Jul;62\(7\):961-6.](#) [Epub ahead of print]

838 - [Dikken 2012](#)

Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VEP, Putter H, Krijnen P, Van Der Geest L, et al. Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. [Eur. J. Cancer. 2012;48\(7\):1004-13.](#)

839 - Dikken JL 2012

Dikken JL, Wouters MWJM, Lemmens VEP, Putter H, van der Geest LGM, Verheij M, et al. Influence of hospital type on outcomes after oesophageal and gastric cancer surgery. [Br J Surg. 2012;99\(7\):954-63.](#)

840 - Dikken JL 2013

Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, Johansson J, Jensen LS, Putter H, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. [Br J Surg. 2013 Jan;100\(1\):83-94.](#)

841 - Finks JF 2011

Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. [N Engl J Med. 2011 Jun 2;364\(22\):2128-37](#)

842 - Ghaferi AA 2011

Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. [Med Care. 2011 Dec;49\(12\):1076-81.](#)

843 - Markar DR 2012

Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Low DE. Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and meta-analysis 2000-2011. [J Gastrointest Surg. 2012;16\(5\):1055-63.](#)

844 - Sakata R 2012

Sakata R, Kuwano H, Yokomise H. Hospital volume and outcomes of cardiothoracic surgery in Japan: 2005-2009 National survey. [Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Oct;60\(10\):625-38.](#)

845 - Wouters MWJM 2012

Wouters MWJM, Gooiker GA, Van Sandick JW, Tollenaar RAEM. The volume-outcome relation in the surgical treatment of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. [Cancer. 2012 Apr 1;118\(7\):1754-63](#)

Bijlagen

1. Knelpunten

1. De keuze welk diagnostisch traject (technieken en volgorde) gevolgd dient te worden bij de stadiëring van het oesofaguscarcinoom?
2. Wat de voorkeur is van neoadjuvante behandeling bij het oesofaguscarcinoom: chemotherapie of chemo-radiotherapie?
3. Welke chirurgische en niet chirurgische behandelopties er zijn voor resectabele oesofaguscarcinomen?
4. Welke operatieve techniek (transthoracaal, transhiataal, totale maag) geadviseerd wordt in welke situatie (bijv. lokatie en stadium) en bij welk type patiënt (conditie, leeftijd)?
5. Hoe perioperatieve naadlekkage en postoperatieve naadstricturen kunnen worden voorkomen en hoe stricturen kunnen worden behandeld?
6. Wat de incidentie is van vitamine B12 deficiëntie na de operatie?
7. Welke behandeling geadviseerd wordt bij patiënten met co-morbiditeit en/of op oudere leeftijd?
8. Welke behandeling geadviseerd wordt voor patiënten met een T4NxMx of TxN1M1 of recidief oesofaguscarcinoom?
9. Welke kwaliteitseisen gelden bij regionalisatie en centralisatie van patiënten met oesofaguscarcinoom?

2. Uitgangsvragen

- Is preoperatieve (neoadjuvante) behandeling zinvol bij het oesofaguscarcinoom? En zo ja, wat is de voorkeurs-neoadjuvante behandeling: chemotherapie of chemoradiotherapie?
- Welke chirurgische en niet chirurgische behandelopties zijn er voor resectabele oesofaguscarcinomen?
- Welke operatieve techniek (transthoracaal, transhiataal, totale maag) wordt geadviseerd in welke situatie (bijv. lokatie en stadium) en bij welk type patiënt (conditie, leeftijd)?
- Welke behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met co-morbiditeit en/of oudere leeftijd?
- Wat is prevalentie B12 en is het zinvol om te suppleren?
- Welke behandeling wordt geadviseerd voor patiënten met een niet resectabel (T4 M1) of recidief oesofaguscarcinoom?
- Welke kwaliteitseisen gelden bij regionalisatie en centralisatie van patiënten met oesofaguscarcinoom?
- Er is tevens voor de up-date van de diagnostiek literatuuronderzoek gedaan (2005-2010) naar de waarde van PET, CT en EUS bij patiënten met verdenking op oesofaguscarcinoom.

Door het combineren van knelpunten in de uitgangsvragen zijn alle knelpunten m.u.v. de perioperatieve naadlekkage (knelpunt 5) in dit revisie traject opgenomen.

3. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. De patiëntenvereniging NFK en de Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS - voorheen Stichting Doorgang) waren eveneens vertegenwoordigd.

4. Leden van de werkgroep

Leden

Prof.dr. P.D. Siersema, MDL arts, UMC Utrecht (voorzitter)
Dr. M.I. van Berge Henegouwen, chirurg, AMC Amsterdam
Prof. dr. W.F. Böhre, anesthesioloog, UMC Utrecht
Dr. H. M. Dulleman, gastro-enteroloog, UMCG Groningen
Dr. A. van der Gaast, internist-oncoloog, Erasmus MC Rotterdam
Mw. dr. M. Hage, patholoog, Pathan, Rotterdam
Prof. dr. R. van Hillegersberg, chirurg, UMC Utrecht
Dr. M. C.C.M. Hulshof, radiotherapeut, AMC Amsterdam
Dhr. G.J.B. Hurenkamp, huisarts, Julius Centrum Utrecht

Mw. M. Jager, regiovertegenwoordiger Stichting Voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (v.h. St. Doorgang), Utrecht
Prof. dr. E.J. van der Jagt, radioloog, UMCG Groningen
Prof. dr. F. J. W. ten Kate, patholoog, UMC Utrecht
Mw. J.H.F. Leemhuis, regiovertegenwoordiger, NFK, Utrecht
Dr. G.A.P. Nieuwenhuijzen, chirurg, Catharina ziekenhuis Eindhoven
Prof. dr. J.Th. Plukker, chirurg, UMCG Groningen
Prof. dr. D.J. Richel, internist-oncoloog, AMC Amsterdam
Dhr. T. Rozema, radiotherapeut, Verbeeten Instituut Tilburg
Dhr. C.C.G. Schippers, verpleegkundige, nurse practitioner, UMC Utrecht
Dr. G. W. Sloof, nucleair geneeskundige, Groene Hart ziekenhuis Gouda
Dr. M. Sosef, chirurg, Atrium MC Heerlen
Mw. M. Spaander, MDL arts, Erasmus MC Rotterdam
Mw. dr. E. Verschuur, verpleegkundige, verplegingswetenschapper en onderzoeker-docent, HAN Hogeschool Nijmegen
Dr. M. Wouters, LUMC Leiden en NKI Amsterdam
Dr. B. P.L. Wijnhoven, chirurg, Erasmus MC Rotterdam

Betrokken experts-auteurs

Dr. J.J.G.H.M. Bergman, MDL-arts, AMC Amsterdam
Dr. V.E.P.P. Lemmens, epidemioloog, afdeling Onderzoek IKZ Eindhoven

Procesbegeleiding

Mw. M.M. de Boer-Dennert, VIKC Utrecht

Update 2015

Bij de revisie van 2014 bleef de werkgroep grotendeels in tact. Nieuwe werkgroepleden waren:
Drs. A.C. Kroese, anesthesioloog, UMC Utrecht (i.p.v. de heer Bühre)
Dr. H.H. Hartgrink, chirurg, LUMC Leiden en mw. dr. J.W. van Sandick, chirurg, Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam (i.p.v. de heren Plukker en Wouters)
Mw. dr. N. van Grieken, klinisch patholoog, Vumc Amsterdam (i.p.v. mw. Hage)

Procesbegeleiding 2015

Drs. J.J.F. de Groot (IKNL) fungeerde als procesbegeleider, mw. S. Janssen-van Dijk (IKNL) als secretaresse

5. Onafhankelijkheid werkgroepleden

6. Betrokken verenigingen

Initiatief

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL, voorheen VIKC)

Mandaterende verenigingen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlands Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Leven met Kanker Beweging (voorheen NFK - Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS - voorheen Stichting Doorgang)
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

Afvaardiging

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

7. Autoriserende verenigingen

Autoriserende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlands Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Update 2014

Bovenstaande verenigingen alsmede Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) hebben de gereviseerde onderdelen geautoriseerd. De NVvR heeft daarbij laten weten (zie ook [Beeldvormend onderzoek. Pre-operatieve diagnostiek. Overige overwegingen 2012](#)) het eens te zijn met de aanvullende literatuurbespreking, conclusies en aanbevelingen (2012), maar heeft tegelijkertijd kanttekeningen geplaatst bij de oorspronkelijke richtlijntekst uit 2010. Deze kanttekeningen hebben voor een belangrijk deel betrekking op de literatuurbespreking (2010) van - de rol van de - Endoscopische ultrasonografie (EUS) bij de pre-operatieve diagnostiek:

- Bij uitgebreide tumoren is EUS niet mogelijk doordat de tumor niet gepasseerd kan worden.
- Bij grote tumoren is de exacte uitbreiding in omgevende structuren niet zichtbaar voor EUS, gezien de beperkte penetratie (EUS niet beter dan CT)
- De complementaire waarde van beide onderzoeken (EUS en CT) geldt alleen voor de locoregionale situatie, maar zeker niet voor afstandsmetastasen. Zoals het hier omschreven wordt, vindt er een onderwaardering plaats van CT.
- De hier gesuggereerde work-up van afstandsmetastasen is geen reflectie van standaard dagelijkse praktijk. In sommige centra worden bijniemetastasen nooit middels EUS aangeprikt. Dit wordt altijd onder CT geleide gedaan. En hetzelfde geldt ook voor levermetastasen, altijd onder echogeleide. Alleen geheel perifeer in de linker leverkwab (segment 2/3) kunnen de metastasen opgepikt worden met EUS, maar de punctie wordt daarna middels echo verricht.

Overige kanttekeningen:

- Literatuurbespreking 2010 Fluorodeoxyglucose-positron-emissietomografie (FDG-PET): in plaats van "conventionele work-up (met name EUS en CT)" is het beter te spreken van klassieke work-up.
- Literatuurbespreking 2010 Skeletscintigrafie: heeft skeletscintigrafie nog wel een plaats na PET-CT?

De kanttekeningen van de NVvR zijn aanleiding om de paragraaf beeldvormend onderzoek bij de eerstvolgende revisie van de richtlijn opnieuw te herzien.

Verenigingen die instemmen met de inhoud van de richtlijn

Leven met Kanker Beweging (voorheen NFK - Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS - voorheen Stichting Doorgang)
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Update 2014

Bij de revisie van 2014 heeft de NHG laten weten de revisies voor kennisgeving te hebben aangenomen: "Vanwege de beperkte relevantie voor de huisarts vinden wij het niet opportuun om een uitspraak te doen over instemming. Wel spreken wij het vertrouwen uit dat de werkgroep de juiste keuzes heeft gemaakt. Leven met Kanker beweging (voorheen NFK/SPKS) hebben ingestemd met de inhoud van de gereviseerde onderdelen.

8. Wetenschappelijke onderbouwing

Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Literatuursearches en evidence tabellen

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gecodeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
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 gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, 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

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van bewijs van de daarop gebaseerde conclusies	
1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

9. Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn

voor de richtlijn (maximaal vijf jaar na vaststelling) wordt vanuit het IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zonodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

10. Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

11. Verantwoording

Het Integraal Kankercentra Nederland (IKNL) bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. Het IKNL is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het IKNL een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn, de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

12. Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

13. Implementatie

Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt de richtlijn gepubliceerd op de [Richtlijndatabase](#), [Oncoline](#) en/of [Pallialine](#). Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de regionale werkgroepen en netwerken.

In principe worden tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. Middels een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input bij de revisie van richtlijn.

14. Tabel Besluitvorming

Tabel Besluitvorming betreffende oesofaguscarcinoom

	Curatieve fase	Palliatieve fase	Terminale fase
Behandeling	Keuze therapie in hoge mate 'evidenced-based', geeft groot gewicht aan advies arts	• Behandelingsopties minder 'evidence-based' • Proportionaliteit van de behandeling meewegen • Preferenties patiënt toenemend van belang	• Symptoomcontrole • Zinloze medicatie staken • Anticiperen op te verwachten ontwikkeling symptomen (bijvoorbeeld vroegtijdig starten met subcutane toediening van medicatie als orale route niet meer lukt)
Samenstelling multidisciplinair team	Specialisten vanuit verschillende vakgebieden, gespecialiseerde verpleegkundigen en andere ziekenhuisdisciplines	• 'Ziekenhuisteam', met meer op begeleiding gerichte disciplines • Huisarts en thuiszorg spelen grotere rol in follow-up	• Huisarts, thuiszorg en pastor • Zo nodig palliatief consultatieteam • Specialist als consulent
Doel 'supportive care'	Gericht op doorstaan behandeling en leren leven met kanker	• Begeleiding bij leren omgaan met eindigend levensperspectief • Bevorderen kwaliteit van leven • Stimuleren van het opstellen van een wilsverklaring	• Gelegenheid bieden patiënt te laten overlijden op plek waar hij dat wenst • Ondersteuning bij voltooien leven • Ondersteuning naasten
Kunstmatige toediening voeding	Behandelingondersteunend	Indien overwogen: • Doel? • Proportionaliteit? • Preferenties patiënt? • Realistisch verwachtingspatroon patiënt/naasten? • 'Stopping rules' besproken? • Evaluatiemomenten afgesproken?	• Aanbiedend beleid • Afbouwen voeding indien nodig conform eerder in het ziekteproces gemaakte afspraken

15. Leeftijdsspecifieke incidentie

Tabel 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

16. Tumorclassificatie

Histologische classificatie van epitheliale oesofaguscarcinomen

(WHO classification of tumours, Pathology & Genetics, Tumours of the digestive system, Hamilton & Aaltonen (2000) ⁶¹

Benigne

Papilloma

Intrepitheliale 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

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 2009, 7^{de} editie) worden het oesofagus- en de gastro-oesofageale overgang als volgt gestadieerd:

Oesophagus including oesophagogastric junction (ICD-O C15)

Including oesophagogastric junction (C16.0)

Rules for classification

The classification applies only to carcinomas and includes adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. There should be histological confirmation of the disease and division of cases by topographic localization and histological type. A tumour the epicentre of which is within 5 cm of the oesophagogastric junction and also extends into the oesophagus is classified and staged using the oesophageal scheme. Tumours with an epicentre in the stomach greater than 5 cm from the oesophagogastric junction or those within 5 cm of the oesophagogastric junction without extension in the oesophagus are classified and staged using the gastric carcinoma scheme.

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.
- 3. Oesophagogastric junction (C16.0)

Regional lymph nodes

The regional lymph nodes, irrespective of the site of the primary tumour, are those in the oesophageal drainage areas including coeliac axis nodes and paraoesophageal nodes in the neck, but not supraclavicular nodes.

TNM Clinical Classification

T - Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ/high grade dysplasia

T1 Tumour invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa

T1a Tumour invades lamina propria or muscularis mucosae

T1b Tumour invades submucosa

T2 Tumour invades muscularis propria

T3 Tumour invades adventitia

T4 Tumour invades adjacent structures

T4a Tumour invades pleura, pericardium, or diaphragm

T4b Tumour invades other adjacent structures such as aorta, vertebral body, or trachea

N - Regional lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastases in 1-2 regional lymph nodes

N2 Metastases in 3-6 regional lymph nodes

N3 Metastases in 7 or more regional lymph nodes

M - Distant metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

If the pathologist does not have knowledge of the clinical M, MX should NOT be recorded. It has been deleted from TNM.

pMX: does not exist; pM0: does not exist (except at autopsy)

pM1= distant metastasis proven microscopically, e.g., needle biopsy

pTNM Pathological classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories.

pN0

Histological examination of a regional 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 pN0.

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	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage 1B	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1, T2	N1	M0
Stage IIIA	T4a	N0	M0
T3 N1	M0		
T1,T2 N2	M0		
Stage IIIB	T3	N2	M0
Stage IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Any N	M0
	Ant T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Summary

Oesophagus (includes oesophagogastric junction)

T1 Lamina propria (pT1a), submucosa (pT1b)

T2 Muscularis propria

T3 Adventitia

T4a Pleura, pericardium, diaphragm

T4b Aorta, vertebral body, trachea

N1 1-2 regional

N2 3-6 regional

N3 7 or more regional

M1 Distant metastasis

In 1996, Siewert *et al* proposed a classification of gastro-oesophageal junction adenocarcinomas based upon their location relative to the gastro-oesophageal junction identified by the proximal margin of the gastric folds. Gastro-oesophageal junction cancers were considered to be those whose centre lay between 5 cm proximal to and 5 cm distal to the gastro-oesophageal junction. Siewert *et al* subdivided these gastro-oesophageal junction cancers into type I if the tumour centre lay 1-5 cm proximal to the

gastro-oesophageal junction, type II if between 1 cm proximal and 1 cm distal to the junction and type III if 1-5 cm distal to the junction. This classification has been internationally recognised and is used by surgeons to plan management of the tumour.

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, 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, patiënt-controle-onderzoek);
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 gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, 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 A1 of 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.

Indeling van bewijs

Uniforme indeling van de literatuur naar mate van bewijs en bepaling van het niveau van het advies:

Tabel 1a Mate van bewijs bij studies betreffende interventies en behandeling

A1	Meta-analyses die ten minste enkele gerandomiseerde 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, cohortstudies, case-controlstudies).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

Tabel 1b: Mate van bewijs bij diagnostische tests

A1	Onderzoek naar effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goedgedefinieerde patientengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis wordt gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij vooraf 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 patienten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden, en de resultaten van de test en de gouden standaard moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple 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 van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

Tabel 1c: Niveau en formulering van conclusies

Niveau	Niveau van onderzoek moet minstens zijn	Voorbeeld conclusie (C) en advies (A)
1	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A.	C: het is aangetoond dat' A: men dient'
2	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.	C: het is aannemelijk' A: men zou 'moeten'
3	Niet ondersteund door voldoende onderzoek van niveau A of B	C: er zijn aanwijzingen dat' A: men kan'
4	Advies op grond van de mening van de werkgroepleden, niveau D	C, A: de werkgroep is van mening dat'

Tabel 2: Literatuurclassificatie

Zoekvolgorde van artikelen:

- 1 meta-analyse van prospectieve RCT's
- 2 prospectief onderzoek in RCT
- 3 prospectief opgezette cohort

a: multicenter-dataverzameling
b: monocenter-dataverzameling
case control studies
4 retrospectieve case pooling
a: multicenter
b: monocenter
case reports (en kleine aantallen patienten)
expert opinion

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.