



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## Oesofaguscarcinoom

# Inhoudsopgave

Oesofaguscarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina richtlijn oesofaguscarcinoom	6
Oesofaguscarcinoom - Algemeen	9
Oesofaguscarcinoom - Epidemiologie	11
Oesofaguscarcinoom - Incidentie	12
Oesofaguscarcinoom - Risicofactoren	16
Oesofaguscarcinoom - Diagnostiek	21
Oesofaguscarcinoom - Vroegsymptomen en de rol van de huisarts	22
Oesofaguscarcinoom - Beeldvormend onderzoek	25
Oesofaguscarcinoom - Pre-operatieve diagnostiek	26
Oesofaguscarcinoom - Herstadiering	36
Oesofaguscarcinoom - Herstadiering na neoadjuvant	39
Oesofaguscarcinoom - Herstadiering responsmanagement	43
Oesofaguscarcinoom - Minimaal invasieve chirurgische stadiering	48
Oesofaguscarcinoom - Diagnostische pathologie/cytologie	51
Oesofaguscarcinoom - Pathologie	52
Oesofaguscarcinoom - Pre-operatieve diagnostiek	54
Oesofaguscarcinoom - Pathologie: postoperatieve classificatie en stadiëring	55
Oesofaguscarcinoom - Resectiepreparaat	56
Oesofaguscarcinoom - Prognostische factoren	58
Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante behandeling	63
Oesofaguscarcinoom - Pathologieverslag	65
Protocollaire verslaglegging PALGA	66
Oesofaguscarcinoom - Behandeling	68
Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante behandelingen	69
Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante chemotherapie	70
Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante chemoradiotherapie	75

Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante chemo- vs. neoadjuvante chemoradiotherapie	78
Oesofaguscarcinoom - Premaligne afwijkingen en kleine tumoren	80
Oesofaguscarcinoom - Chirurgische behandeling	81
Oesofaguscarcinoom - Chirurgische benadering en lymfeklierdissectie	82
Oesofaguscarcinoom - Chirurgisch vs. niet-chirurgisch bij resectabele tumor	84
Oesofaguscarcinoom - Transthoracale versus transhiatale benadering	88
Oesofaguscarcinoom - Oesofaguscardiaresectie versus totale maagresectie	91
Minmaal invasieve chirurgie	93
Oesofaguscarcinoom - Chirurgische technieken	108
Oesofaguscarcinoom - Reconstructie na oesofagusresectie	109
Oesofaguscarcinoom - Type interponaat na oesofagusresectie	111
Oesofaguscarcinoom - Anastomose	113
Oesofaguscarcinoom - Type anastomose	116
Oesofaguscarcinoom - Handgelegde anastomose	118
Oesofaguscarcinoom - Pyloroplastiek	120
Oesofaguscarcinoom - Radiologische naadcontrole	122
Oesofaguscarcinoom - Nervus recurrenslaesie	124
Oesofaguscarcinoom - Chyluslekkage	126
Oesofaguscarcinoom - Naadstenose	130
Oesofaguscarcinoom - Niet chirurgische behandeling van grote tumoren	133
Oesofaguscarcinoom - Preoperatieve radiotherapie	134
Oesofaguscarcinoom - Postoperatieve radiotherapie	136
Oesofaguscarcinoom - Adjuvante chemotherapie	138
Oesofaguscarcinoom - Behandeling niet-resectabel, niet operabel of recidief	140
Oesofaguscarcinoom - Niet-chirurgische, in opzet curatieve behandeling	146
Oesofaguscarcinoom - Gecombineerde chemo- en radiotherapie	149
Adjuvante immuuntherapie	151
Palliatieve immuuntherapie	158
Oesofaguscarcinoom - Specifieke perioperatieve maatregelen	183

Oesofaguscarcinoom - Preoperatieve screening	184
Oesofaguscarcinoom - Voeding	186
Oesofaguscarcinoom - Preventie ondervoeding in de preoperatieve fase	187
Oesofaguscarcinoom - Insuline- en glucosetoediening pre- en postoperatieve fase	189
Oesofaguscarcinoom - Orale bijvoeding in de perioperatieve fase	191
Oesofaguscarcinoom - Immunonutritie in de perioperatieve fase	193
Oesofaguscarcinoom - Eiwit-, energiebehoefte en overvoeding postoperatief	195
Oesofaguscarcinoom - Voedingsgerelateerde klachten in de postoperatieve fase	197
Oesofaguscarcinoom - Enterale voeding algemeen, pre- en postoperatief	199
Oesofaguscarcinoom - Parenterale voeding algemeen, pre- en postoperatief	202
Oesofaguscarcinoom - SDD	204
Oesofaguscarcinoom - Normotherapie	206
Oesofaguscarcinoom - Glucoseregulatie	209
Oesofaguscarcinoom - Vochtbeleid	211
Oesofaguscarcinoom - Analgesie	214
Oesofaguscarcinoom - Pulmonale complicaties	217
Oesofaguscarcinoom - Extubatie	221
Oesofaguscarcinoom - Follow-up	223
Nacontrole na definitieve chemoradiatie	224
Oesofaguscarcinoom - Postoperatieve vitamine B12 suppletie	235
Oesofaguscarcinoom - Concentratie van (chirurgische) behandeling	237
Oesofaguscarcinoom - Psychosociale Zorg	246
Oesofaguscarcinoom - Besluitvorming	247
Oesofaguscarcinoom - Communicatie	250
Oesofaguscarcinoom - Lotgenotencontact	255
Oesofaguscarcinoom - Palliatieve zorg	257
Palliatie van dysfagie	258
Palliatieve immuuntherapie	265
Oesofaguscarcinoom - Verpleegkundige zorg	290

Oesofaguscarcinoom - Voeding	294
Oesofaguscarcinoom - Implementatie en richtlijnevaluatie	296
Oesofaguscarcinoom - TNM	298

## Startpagina richtlijn oesofaguscarcinoom

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met oesofaguscarcinoom. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Epidemiologie van oesofaguscarcinoom
- Diagnostiek van oesofaguscarcinoom
- Pathologie van oesofaguscarcinoom
- Neoadjuvante behandeling
- Chirurgische behandeling en technieken
- Niet chirurgische behandeling van grote tumoren
- Perioperatieve maatregelen zoals voeding, selectieve darmdecontaminatie (SDD), normotherapie, glucoseregulatie, vochtbeleid en analgesie
- Nacontrole en nazorg
- De rol van psychosociale zorg bij patiënten met oesofaguscarcinoom
- Palliatieve zorg
- De organisatie van zorg rondom patiënten met oesofaguscarcinoom

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede (en derde) lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met oesofaguscarcinoom.

### Voor patiënten

Oesofaguscarcinoom is kanker van de slokdarm ofwel slokdarmkanker. Er zijn twee typen slokdarmkanker die vaak voorkomen: Adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom. Een adenocarcinoom is een tumor die ontstaat in klierweefsel en een plaveiselcelcarcinoom ontstaat in cellen van het slijmvlies. In Nederland krijgen per jaar ongeveer 2000 mensen slokdarmkanker waarbij de meeste patiënten tussen de 50 en 70 jaar zijn. Bij mannen komt de ziekte driemaal vaker voor als bij vrouwen.

- Meer informatie over slokdarmkanker is te vinden op Thuisarts: <https://www.thuisarts.nl/slokdarmkanker>
- Meer informatie over slokdarmkanker is ook te vinden op de website van de Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS): <https://spks.nl/>
- Bij deze richtlijn is een keuzekaart ontwikkeld. Een keuzekaart kan helpen bij het maken van keuzes over screening, diagnose en behandeling in het kader van samen beslissen. Meer informatie over palliatieve opties bij slokdarmkanker kunt u vinden op de [keuzekaart slokdarmkanker](#)

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVM DL) en wordt vanaf 2022 modulair herzien door het cluster Oesofagus- en maagcarcinoom.

De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit internisten, maag-darm-leverartsen, medisch-oncologen, chirurgen, anesthesiologen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, oncologen, nucleair geneeskundigen en keel-neus-oorartsen. De samenstelling van het

cluster kunt u hier (link) vinden. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging SPKS.

### Onderhoudsplan

De richtlijnen in het cluster oesofagus- en maagcarcinoom worden modulair onderhouden. Het cluster oesofagus- en maagcarcinoom omvat de richtlijn oesofaguscarcinoom en de richtlijn maagcarcinoom. In onderstaande tabel is te zien wat de geldigheid is van de richtlijnmodules voor oesofaguscarcinoom. Tevens zijn de aandachtspunten vermeld die van belang zijn voor een herziening. Het cluster Oesofagus- en maagcarcinoom is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn.

Richtlijn oesofaguscarcinoom	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in <sup>1</sup>	Geplande herbeoordeling <sup>2</sup>	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina – Oesofaguscarcinoom	2024	2024	1 jaar	Geüpdatet
2. Algemeen	2015	2021	2023	n.v.t.
3. Epidemiologie	2010	2021	2023	n.v.t.
4. Diagnostiek	2018	2021	2023	n.v.t.
5. Pathologie	2010	2021	2023	n.v.t.
6. Behandeling	2010	2021	2023	
6.3.5 Nieuwe update module: Minimaal invasieve chirurgie	2024	2024	1 jaar	Update module vervangt oude module 6.3.5
7. Specifieke perioperatieve maatregelen	2010	2021	2023	n.v.t.
8. Follow-up	2010	2021	2023	
8.1 Nieuwe update module: Nacontrole na definitieve chemoradiatie	2024	2024	1 jaar	Update module vervangt oude module 8.1
8.2 Nieuwe update module: Nacontrole na resectie <i>[volgende commentaarfase]</i>	2024	2024	1 jaar	Update module vervangt oude module 8.1
8.3 Nieuwe update module: Nazorg <i>[volgende commentaarfase]</i>	2024	2024	1 jaar	Update module vervangt oude module 8.1

9. Spreiding, concentratie en infrastructuur	2015	2021	2023	n.v.t.
10. Psychosociale zorg	2005	2021	2023	Links naar verwijsmogelijkheden geüpdatet
11. Palliatieve zorg	2005	2021	2023	
11.1 Nieuwe update module: Palliatie van dysfagie	2024	2024	1 jaar	Update module vervangt oude module 11.1
11.2 Nieuwe module: Palliatieve immuuntherapie	2024	2024	1 jaar	Nieuwe module
12. Implementatie en richtlijnevaluatie	2005	2021	2023	n.v.t.
13. TNM	2010	2021	2023	n.v.t.

<sup>1</sup> Jaartal waarin de richtlijnmodule is meegenomen in de need-for-update.

<sup>2</sup> Jaartal waarin de richtlijnmodule weer moet worden meegenomen in de need-for-update.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-09-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.



## Oesofaguscarcinoom - Algemeen

### 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 Integrale 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 aanverwant) zijn de basis geweest voor uitgangsvragen (zie aanverwant) 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.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Oesofaguscarcinoom - Epidemiologie

Een beschrijving van de epidemiologie van patiënten met een oesofaguscarcinoom bij de Nederlandse bevolking is te vinden in de submodules "Incidentie" en "Risicofactoren".

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

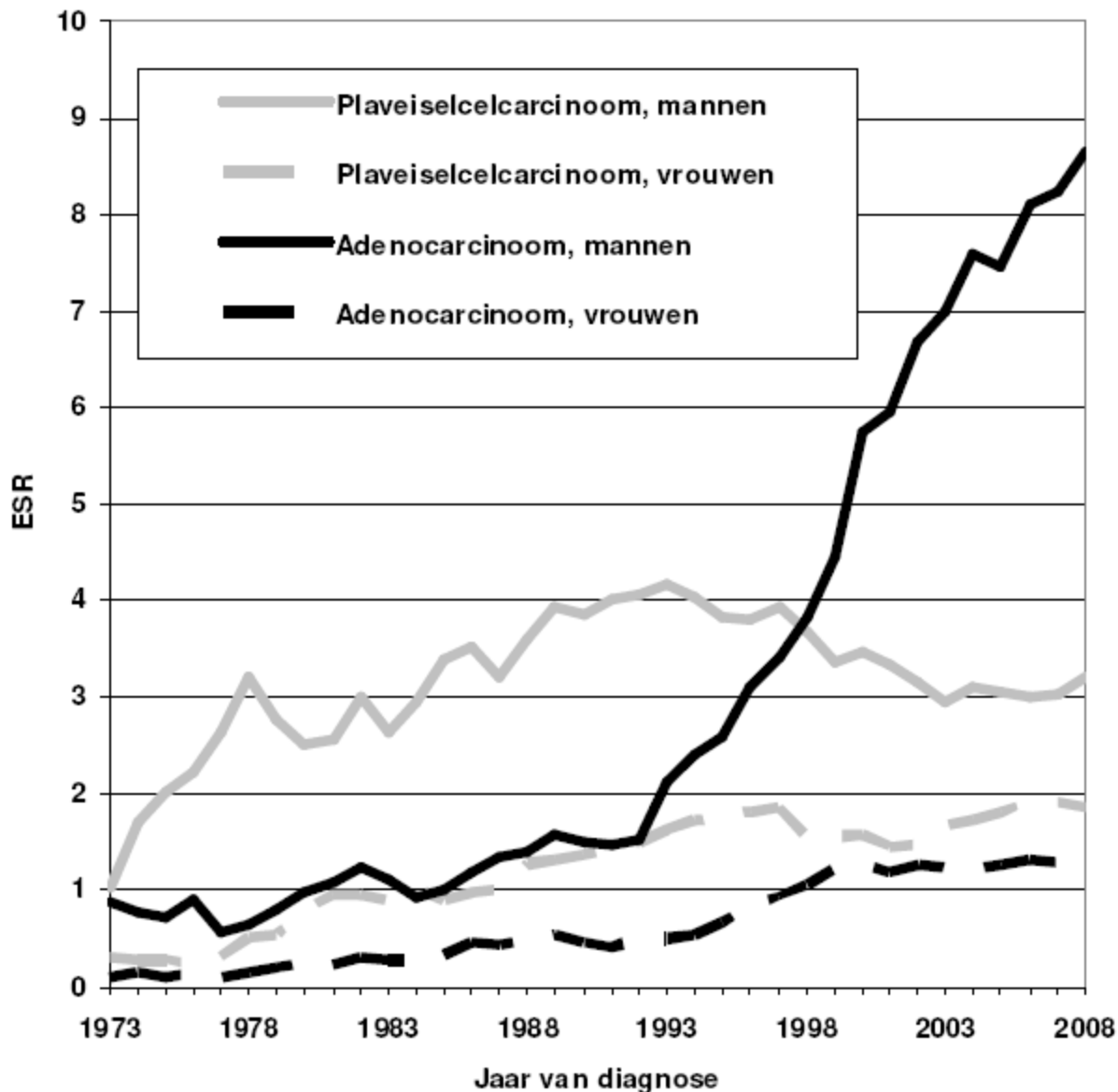
Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Oesofaguscarcinoom - Incidentie

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 ([NKR cijfers](#)).

Ook het leeftijdgestandaardiseerde 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 (1). 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 (2).

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](http://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](http://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 mesotheliom, Kaposisarcoom, glottis-, en blaascarcinoom). 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](http://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 (3) (4).

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 - Leeftijdsspecifieke incidentie van oesofaguscarcinoom (per 100.000 personen)

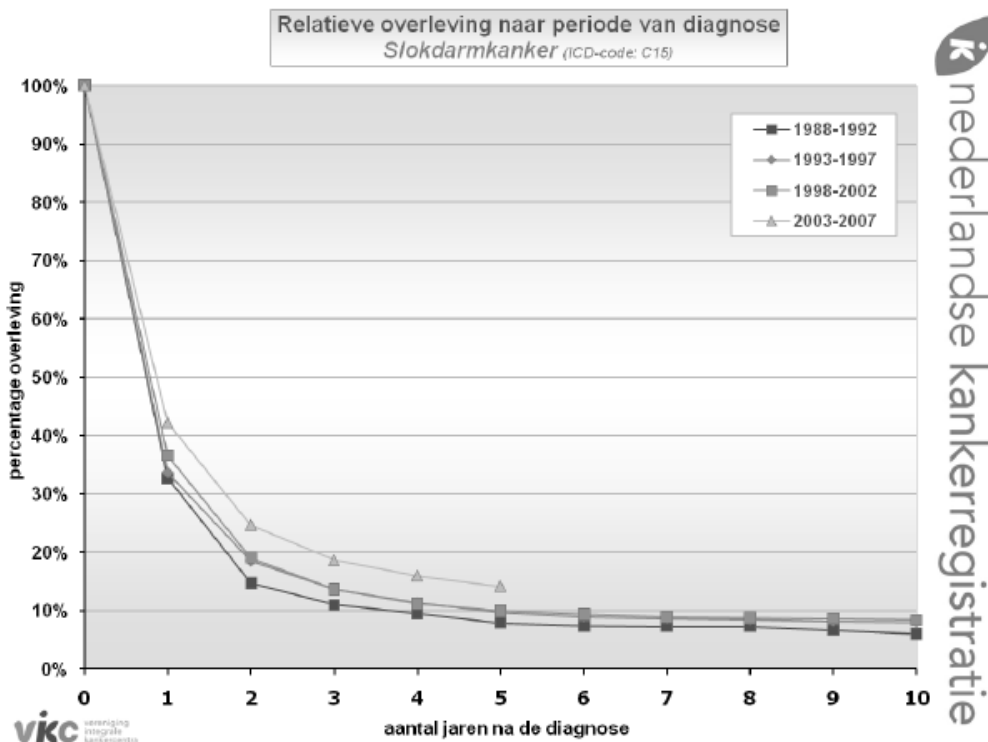
Leeftijd	Mannen	Vrouwen
25-29	0	0
30-34	0,3	0,2
35-39	0,2	0,9
40-44	2,7	1,8
45-49	5,4	1,8
50-54	14,6	5,6
55-59	16,7	6,2
60-64	28,3	9,3
65-69	47,2	11,8
70-74	53,1	14,2
75-79	58,4	22,3
80-84	60,3	22,9
85+	62,3	27,1

**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

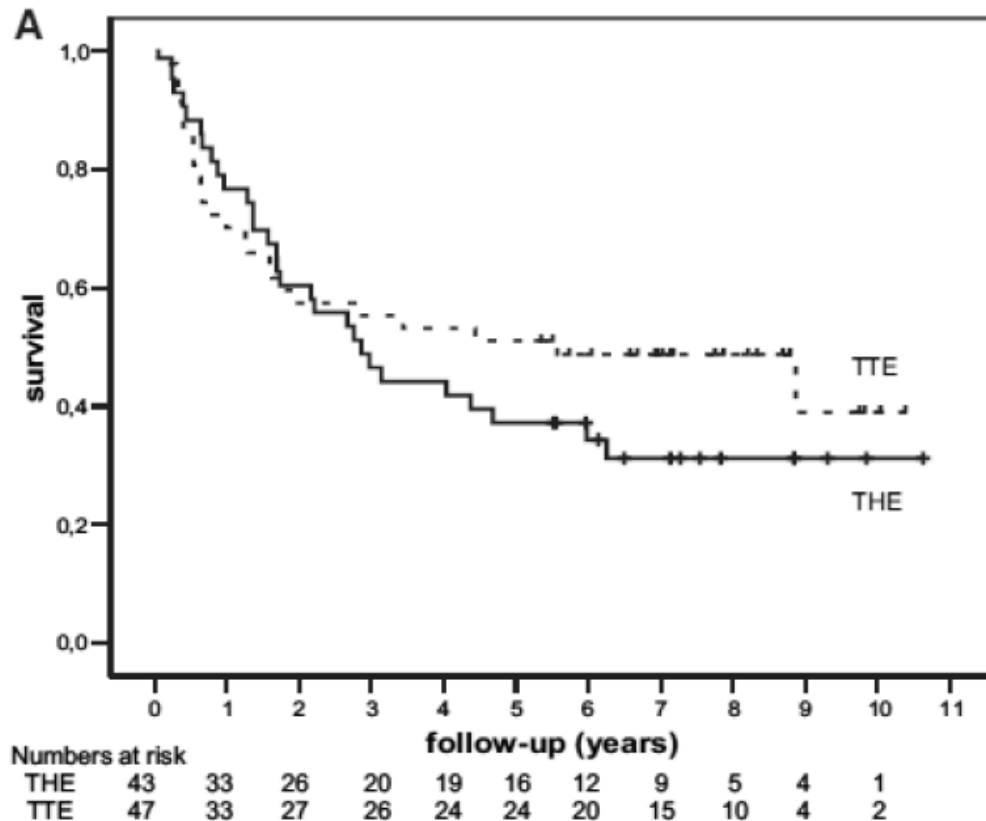
17%, en een toename van het aandeel patiënten met op afstand gemetastaseerde ziekte (van 30% naar 40%). Deze veranderingen hebben waarschijnlijk te maken met de verbeterde (beeldvormende) diagnostiek.

**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) (2). 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) (5).

*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)) (5)*



## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46:765-81
- 3 - 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.
- 4 - 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).
- 5 - 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).

# Oesofaguscarcinoom - Risicofactoren

## Uitgangsvraag

Wat zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van een oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

Diverse risicofactoren worden beschreven bij 'Onderbouwing'.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 3: C Adami (1); Baron (2); Brown (3); Castellsague (4); Gao (5); Tavani (6); Wu<sup>17</sup>; Launoy (8); Zambon (9); Zhang (10)

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

Niveau 3: C Launoy (8) ; Menke (37); Zambon (9); Zhang (10)

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

Niveau 3: C Zambon (9); Engel (11); Bosetti (12)

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 (24); Dunaway (25); Sandler (26); Ahsan (27)

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

Niveau 3: C Ellis (30); Marger (31)

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

Niveau 3: C Lagergren (38); Iftikar (15)

## Samenvatting literatuur

### 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 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7). 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 (8) (9) (10). 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 (11), 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 (9) (10) (12).

### **Gastro-oesofageale refluxziekte**

Bij 6-14% van de patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte ontstaat een Barrett-oesofagus. De incidentie van de barret-oesofagus neemt toe (13) (14).

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 (15). Vaker voorkomende, ernstigere en langer aanhoudende klachten van reflux zijn eveneens geassocieerd met een hoger risico op het ontstaan van een oesofaguscarcinoom (16).

### **Dieet**

Verscheidene patiëntcontroleonderzoeken geven aan dat diëten met weinig fruit en groente geassocieerd zijn met plaveiselcelcarcinoom (tweevoudig verhoogd risico) (17) (18) (19) (20). Bij gebruik van voeding rijk aan nitrosamine (met name in gepekeld groente) wordt ook een verhoogd risico gevonden (21).

### **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 (18) (22) (23).

### **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 (24) (25) (26). Bestraling van een deel van de oesofagus kan op lange termijn leiden tot een verhoogd risico op een carcinoom van de oesofagus (27) (28) (29). Het Plummer-Vinson-syndroom en tylosis zijn eveneens risicofactoren (30) (31). In tegenstelling tot andere landen speelt in de westerse wereld het humane papillomavirus geen rol bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom in de oesofagus (32) (33) (34).

**Tabel 1. Risicofactoren voor plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom van de oesofagus(35) (36).**

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	+	-

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - Tavani A, Negri E, Franceschi S, Vecchia C la. Risk factors for esophageal cancer in women in northern Italy. [Cancer 1993;72:2531-6.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - Launoy G, Milan C, Faivre J, Pienkowski P, Gignoux M. Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the oesophagus in males: a French multicentre case-control study. [Int J Epidemiol 2000;29:36-42.](#)
- 9 - Zamboni 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.

12 - 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.

13 - Post PN, Siersema PD, van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barret's oesophagus in the Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. Scand J Gastroenterol. 2007;42:17-22.

14 - 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.

15 - 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.

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

17 - 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.

18 - 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.

19 - 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.

20 - 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.

21 - 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.

22 - 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 .

23 - 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.

24 - 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.

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

26 - 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.

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

28 - 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.

29 - 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.

30 - 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.

31 - Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis. A lethal genetic combination. Cancer 1993;72:17-9.

32 - 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 .

33 - 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.

34 - Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. J Clin Pathol 2002;55:721-8.

35 - Bier SS, van Weyenberg SJ, Verheul HM, Mulder CJ, Cuesta MA, van der Peet DL. Niet-gemetastaseerd slokdarmcarcinoom; de chirurgische behandeling. Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A820.

36 - Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. N Engl J Med. 2003 Dec 4;349(23):2241-52.

37 - 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.

38 - 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.

## Oesofaguscarcinoom - Diagnostiek

Het onderwerp oesofaguscarcinoom - diagnostiek wordt uitgewerkt in verschillende submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

# Oesofaguscarcinoom - Vroegsymptomen en de rol van de huisarts

## Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor een endoscopie bij een verdenking op een oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

Alarmsymptomen, zoals haematemesis en/of melaena, en maagklachten in combinatie met aanhoudend braken, passagestoornissen, ongewild gewichtsverlies of anemie, vormen een indicatie voor een endoscopie. Bij het besluit om een endoscopie te laten verrichten speelt leeftijd een beperkte rol.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (4); Meiniche (5); Numans (6); Wallace (10); Vakil (2); Jones (8); Jones (9)  
D Richtlijn Maagklachten EBRO (11); NHG-Standaard Maagklachten (1)

## Samenvatting literatuur

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 (1)). 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 (2).

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) (3) respectievelijk 85% (62/73) (4). Daarnaast kwam het oesofaguscarcinoom slechts voor bij 5% van de patiënten die zich presenteerden met de klacht dysfagie (3). 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% (3) (5) (6) (7) (2) (8).

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%) (8).

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 diagnoses oesofaguscarcinoom (n=229), maagcarcinoom (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 (9).

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%) (4). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - 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.

2 - 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.

3 - 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.

4 - 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.

5 - 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 .

6 - 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.

7 - 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.

8 - 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.

9 - 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

10 - 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.

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



## Oesofaguscarcinoom - Beeldvormend onderzoek

De module "Oesofaguscarcinoom - Beeldvormend onderzoek" is onderverdeeld in diverse submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

# Oesofaguscarcinoom - 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?

## Aanbeveling

### Aanbevelingen versie 3.1

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.

## 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 verantwoording, 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 module beeldvormend onderzoek bij de eerstvolgende revisie van de richtlijn opnieuw te herzien.*

## Onderbouwing

## 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([76](#)); Okada 2009([79](#)); Yu 2011([82](#))

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(76)

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(78)

## Samenvatting literatuur

### 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 (1) (2).

#### Biopsie (zie module 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 (3) (4) (5) (6). Aanbevolen wordt om ten minste zes bipten uit de rand van de tumor in te sturen voor pathologisch onderzoek (7). Wanneer de MDL-arts de oesofagus verdacht vindt voor maligniteit en de bipten 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 (2). 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 (8) (9).

De 'accuracy' van EUS voor de T-stadiëring kent een leercurve-effect (10). 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 (8) (11) (12) (13) (14). 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 (8) (11) (12) (13) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23). Meerdere onderzoeken hebben destijds aangetoond dat EUS superieur was aan CT in de stadiëring van het oesofaguscarcinoom (9) (15) (24). 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 (11) (12) (13) (15) (25). 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 (26) (27) (28) (29). Onderzoek heeft aangetoond dat EUS met punctie beter scoort dan spiraal-CT, maar de toegepaste CT-techniek wordt hierin niet beschreven (30).

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 (31) (32). 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 (32). 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% (32). De sensitiviteit van EUS voor het aantonen van recidief tumor ter plaatse van de oesofago-gastrische anastomose is 96%, terwijl de specificiteit 81% is (33).

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 (17) (34). 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 (35), 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 (36), is deze benadering veilig gebleken (kans op perforaties minder dan 5%) (35) (30). In één van deze onderzoeken bleek bij EUS-stadiëring na dilatatie dat er bij 19% (8/42) van de patiënten sprake was van een T4-tumor of van positieve klieren bij de truncus coeliacus bij 17% (7/42) (M1a-stadium) (30). 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 (30). 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 (37) (38), 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 (39). 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 (8) (11) (12) (14) (30).

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 (40) (41).

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% (31), EUS heeft een sensitiviteit van 85% en een specificiteit van 96% en CT heeft een sensitiviteit van 42% en een specificiteit van 93% (42). 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% (32).

### **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 (31). 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 (43), 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 (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50). Daarentegen toonden twee onderzoeken geen significante upstaging (51) (52).

In twee onderzoeken kon dit gegeven niet worden geëxtraheerd (53) (54). Meer recentelijk zijn er twee

onderzoeken verschenen die voldeden aan dezelfde criteria als de systematische review (43) (55) (56). 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% (32). 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 (57). 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 coreregistratie 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<sup>e</sup> 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/length-ratio) te evalueren (58). Wel is bij gebruik van deze modaliteit de ervaring van de onderzoeker belangrijk. De 'accuracy' van US bij de evaluatie van halsklieren is 88% (58) (59) (60) (61) (62). 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 (63) (64) (65) (66) (67). 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 (68) (69) (70). Bronchoscopische echografie lijkt een veelbelovende ontwikkeling voor stadiëring van patiënten met een oesofaguscarcinoom op of boven carinaniveau en niet passeerbaar voor de endoscoop (71).

Voor het bekijken van de evidencetabel diagnostiek (2010) (zie aanverwant).

## **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 (73) (74). 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(81).

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 oesofagectomie.

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 (76)(77)(82) en één vermoedelijk retrospectief(79). Geen enkele van deze studies gaf de resultaten op patiëntenniveau 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(76)(79)(82). 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(76). 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(77). 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(78). 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. Blinding werd niet gerapporteerd. Het percentage patiënten met metastasen bedroeg 12%. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 91% en 94%, respectievelijk.

Voor het bekijken van de evidencetabel (2014) (zie aanverwant).

## **Verantwoording**



Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Boyce GA. Endoscopic evaluation of the patient with esophageal carcinoma. Chest Surg Clin N Am 1994;4:257-68.
- 2 - Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. Ann Intern Med 1984;101:538-45.
- 3 - 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.
- 4 - Geisinger KR. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. Am J Clin Pathol 1995;103:295-9.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - Fockens P, Brande JH van den, Dulleman HM van, Lanschot JJ van, Tytgat GN. Endosonographic T-staging of esophageal carcinoma: a learning curve. Gastrointest Endosc 1996;44:58-62.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - 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.
- 14 - 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.
- 15 - Botet JF, Lightdale CJ, Zaubler AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. Radiology 1991;181:419-25.
- 16 - Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. Endoscopy 1993;25:156-61.
- 17 - Catalano MF, Dam J van, Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1995;41:535-9.
- 18 - 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.
- 19 - 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.



- 20 - 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.
- 21 - 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.
- 22 - 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.
- 23 - 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.
- 24 - Tio TL, Coene PP, Schouwink MH, Tytgat GN. Esophagogastric carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. Radiology 1989;173:411-7.
- 25 - 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.
- 26 - 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.
- 27 - Hawes RH. Indications for EUS-directed FNA. Endoscopy 1998;30(suppl 1):A155-7.
- 28 - Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology 1997;112:1087-95.
- 29 - 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.
- 30 - 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.
- 31 - 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.
- 32 - 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.
- 33 - 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.
- 34 - 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.
- 35 - 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.
- 36 - 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.
- 37 - Binmoeller KF, Seifert H, Seitz U, Izbicki JR, Kida M, Soehendra N. Ultrasonic esophagoprobe for TNM staging of highly stenosing esophageal carcinoma. Gastrointest Endosc 1995;41:547-52.
- 38 - 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.
- 39 - 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.
- 40 - Izbicki JR, Hosch SB. Minimal dissemination of solid epithelial tumours: impact on staging and therapeutic strategy. Br J Surg 1997;84:897-8.
- 41 - Keene SA, Demeure MJ. The clinical significance of micrometastases and molecular metastases. Surgery 2001;129:1-5.
- 42 - 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.
- 43 - 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.
- 44 - 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.
- 45 - Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastro-oesophageal malignancy. Br J Cancer 1998;78:521-7.
- 46 - 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.
- 47 - 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.
- 48 - Wren SM, Stijns P, Srinivas S. Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer. Arch Surg 2002;137:1001-6.
- 49 - 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.
- 50 - 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.
- 51 - 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.
- 52 - 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.
- 53 - 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.
- 54 - Kobori O, Kirihaara 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.
- 55 - 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.
- 56 - Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, Dullemen H van, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. J Nucl Med 2004;45:980-7.
- 57 - 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.
- 58 - 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.
- 59 - 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.
- 60 - 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.
- 61 - 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.
- 62 - 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.
- 63 - Giovagnoni A, Valeri G, Ferrara C. MRI of esophageal cancer. Abdom Imaging 2002;27:361-6.
- 64 - 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.
- 65 - Thompson WM, Halvorsen RA Jr. Staging esophageal carcinoma II: CT and MRI. Semin Oncol 1994;21:447-52.
- 66 - 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.
- 67 - 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.
- 68 - Baisi A, Bonavina L, Peracchia A. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. Arch Surg 1999;134:140-3.
- 69 - 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 .

70 - 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.

71 - 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.

72 - 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.

73 - 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 2007;11(44):267-267 .

74 - van Vliet EP , Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis.. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12;98(3):547-57. doi: 10.1038/sj.bjc.6604200. Epub 2008 Jan 22 2008;12(98):547-557 .

75 - Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess*. 2007;11(44):iii-iv, xi-267. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17999839>

76 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951837>

77 - 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;70(2):320-4. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602239>

78 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520214>

79 - 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;23(1):73-80. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19205841>

80 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212745>

81 - Wong R, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based Guideline Recommendations on the use of Positron Emission Tomography Imaging in Oesophageal Cancer. *Clin. Oncol*. 2012;24(2):86-104. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962904>

82 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470788>

# Oesofaguscarcinoom - Herstadiering

## Uitgangsvraag

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

## Aanbeveling

### 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.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

## 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 (3); Catalano (4); B Vazques-Sequeiros (5); Heidemann (6)

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 (7); Choi (8)

#### N

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

Niveau 2: A2 Natsugoe (9); B Bonvalot (10); Van Overhage (11)

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 (2); van Vliet (12)

#### 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 (2); van Vliet (12)

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

Niveau 1: A1 Van Westreenen (13)

## Samenvatting literatuur

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 (1). 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 (2). 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. (2). Deze studies rapporteren echter geen kwantitatieve gegevens.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### **Referenties**

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Catalano MF, Dam J van, Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1995;41:535-9.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - Baisi A, Bonavina L, Peracchia A. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. Arch Surg 1999;134:140-3.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - Westreenen HL van, Westerterp 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.



# Oesofaguscarcinoom - Herstadiëring na neoadjuvant

## Uitgangsvraag

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

## Aanbeveling

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.

## 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.

## Onderbouwing

### 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([18](#)); Kalha 2004([19](#)); Misra 2012([22](#)); Ribeiro 2006([25](#)); Schneider 2008([26](#)); Yen 2012([30](#))

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([14](#)); Griffin 2012([18](#)); Kalha 2004([19](#)); Misra 2012([22](#)); Ribeiro 2006([25](#)); Yen 2012([30](#))

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([30](#))

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([15](#))

## Samenvatting literatuur

### EUS

Zeven studies evalueerden het nut van EUS voor de herstadiëring van patiënten met een oesofaguscarcinoom

na neoadjuvante behandeling. Het aantal geïncludeerde patiënten varieerde tussen 49 en 110, met een totaal van 582. Slechts een studie was prospectief(26), de overige zes studies waren retrospectief(14)(18)(19)(22)(25)(30)]. 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 oesophagectomie een herstadiëring ondergingen met EUS (N=83) en/of PET/CT (N=36)(30). 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(15). 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.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Catalano MF, Dam J van, Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1995;41:535-9.



- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - Baisi A, Bonavina L, Peracchia A. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. Arch Surg 1999;134:140-3.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - Westreenen HL van, Westerterp 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.
- 14 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233663>
- 15 - 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;37(9):774-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726976>
- 16 - Chen Y-M, Pan X-f, Tong L-j, Shi Y-p, Chen T. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. Nucl Med Commun. 2011;32(11):1005-10. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21886014>
- 17 - 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;1-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562089>
- 18 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516835>
- 19 - 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;101(5):940-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329901>
- 20 - Kauppi JT, Oksala N, Salo JA, Helin H, Karhumaki L, Kemppainen 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208782>
- 21 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177086>
- 22 - 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. Interv. Tech. 2012;26(2):518-22. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21938577>
- 23 - 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;23(3):216-31. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515185>
- 24 - 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;203(2):191-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679919>

25 - 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;101(6):1216-21. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16771940>

26 - 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;248(6):902-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092334>

27 - Van Heijl M, Omloo 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;253(1):56-63. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233607>

28 - Van Heijl M, Phoa SSKS, Van Berge Henegouwen MI, Omloo 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;37(12):1064-71. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944048>

29 - 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;236(3):841-51. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118165>

30 - 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;25(1):40-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595776>

31 - 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;52(8):1189-96. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764790>

# Oesofaguscarcinoom - Herstadiering responsmanagement

## Uitgangsvraag

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

## Aanbeveling

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.

## 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.

## Onderbouwing

### 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(27)

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(28)

#### 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(23); Owaki 2012(24); Schneider 2008(26)

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(21); Ngamruengphong 2010(23); Chen 2011(16); Zum Buschenfelde 2011(31); Gillies

2012(17); Kauppi 2012(20)

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(29)

## Samenvatting literatuur

### 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(27). Deze studie vormde een onderdeel van een ruimere gerandomiseerde studie. Blindering 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(28). 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(23). 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(24). 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(26). 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(21)(23)(16). 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)(31) en/of PET/CT (N=2) (17)(20) 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(31) (17), één studie retrospectief(20). Enkel in de studie van Kauppi et al. werd de beoordeling van de referentietest (histopathologie) en vermoedelijk ook de indextest blind uitgevoerd(20). 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
<b>PET</b>			
Zum Buschenfelde 2011(31)	≥35% afname SUVmax	67%	45%
<b>PET/CT</b>			
Gillies 2012(17)	≥42% afname SUVmax	52%	87%
Kauppi 2012(20)	≥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(29). In de 4 geïnccludeerde studies varieerde de sensitiviteit tussen 33 en 55% en de specificiteit tussen 50 en 71%.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Catalano MF, Dam J van, Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1995;41:535-9.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - Baisi A, Bonavina L, Peracchia A. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. Arch Surg 1999;134:140-3.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - Westreenen HL van, Westerterp 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.
- 14 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233663>
- 15 - 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;37(9):774-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726976>
- 16 - Chen Y-m, Pan X-f, Tong L-j, Shi Y-p, Chen T. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. Nucl Med Commun. 2011;32(11):1005-10. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21886014>
- 17 - 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;1-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562089>
- 18 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516835>
- 19 - 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;101(5):940-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329901>
- 20 - Kauppi JT, Oksala N, Salo JA, Helin H, Karhumaki L, Kemppainen 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208782>



- 21 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177086>
- 22 - 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. Interv. Tech.* 2012;26(2):518-22. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21938577>
- 23 - 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;23(3):216-31. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515185>
- 24 - 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;203(2):191-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679919>
- 25 - 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;101(6):1216-21. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16771940>
- 26 - 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;248(6):902-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092334>
- 27 - Van Heijl M, Omloo 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;253(1):56-63. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233607>
- 28 - Van Heijl M, Phoa SSKS, Van Berge Henegouwen MI, Omloo 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;37(12):1064-71. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944048>
- 29 - Westerterp M, Van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopie US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systematic review. *Radiology*. 2005;236(3):841-51. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118165>
- 30 - 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;25(1):40-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595776>
- 31 - 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;52(8):1189-96. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764790>

# Oesofaguscarcinoom - Minimaal invasieve chirurgische stadiëring

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van minimaal invasieve chirurgische stadiëring bij een oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (1); Krasna (2); Whyte (3)

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

Niveau 1: A2 Romijn (11); Wakelin (9)

Laparoscopische echografie heeft slechts beperkte meerwaarde ten opzichte van laparoscopie.

Niveau 3: C Bemelman (10); Luketich (13); Nguyen (4); Romijn (11)

## Samenvatting literatuur

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 (1).

### 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% (2) (3).

### 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 (4) (5).

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 (6) (7) (8). Slechts één onderzoek voldoet aan bovenstaand criterium (9). 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 (10) (11).

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 (5) (6) (12).

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 (13). Kosteneffectiviteitsanalyses zijn niet verricht.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Krasna MJ, Reed CE, Jaklitsch MT, Cushing D, Sugarbaker DJ. Thoracoscopic staging of esophageal cancer: a prospective, multiinstitutional trial. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgeons. [Ann Thorac Surg 1995;60:1337-40.](#)
- 2 - Krasna MJ, Jiao X, Sonett JR, Gamliel Z, Eslami A, Raefaly Y, et al. Thoracoscopic and laparoscopic lymph node staging in esophageal cancer: do clinicopathological factors affect the outcome? [Ann Thorac Surg 2002;73:1710-3.](#)
- 3 - Whyte RI. Advances in the staging of intrathoracic malignancies. [World J Surg 2001;25:167-73.](#)
- 4 - Nguyen NT, Roberts PF, Follette DM, Lau D, Lee J, Urayama S, et al. Evaluation of minimally invasive surgical staging for esophageal cancer. [Am J Surg 2001;182:702-6.](#)
- 5 - O'Brien MG, Fitzgerald EF, Lee G, Crowley M, Shanahan F, O'Sullivan GC. A prospective comparison of laparoscopy and imaging in the staging of esophagogastric cancer before surgery. [Am J Gastroenterol 1995;90:2191-4.](#)
- 6 - Hunerbein M, Rau B, Schlag PM. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of upper gastrointestinal tumours. [Eur J Surg Oncol 1995;21:50-5.](#)
- 7 - Mortensen MB, Scheel-Hincke JD, Madsen MR, Qvist N, Hovendal C. Combined endoscopic ultrasonography and laparoscopic ultrasonography in the pretherapeutic assessment of resectability in patients with upper gastrointestinal malignancies. [Scand J Gastroenterol 1996;31:1115-9.](#)
- 8 - Dijkum EJ van, Wit LT de, Delden OM van, 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 .
- 9 - Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, Allan PL, Plevris JN, Paterson-Brown S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. Eur J Radiol 2002;41:161-7 .
- 10 - Bemelman WA, Delden OM van, Lanschot JJ van, Wit LT de, Smits NJ, Fockens P, et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of carcinoma of the esophagus and gastric cardia. J Am Coll Surg 1995;181:421-5.
- 11 - Romijn MG, Overhagen H van, Spillenaar Bilgen EJ, IJzermans JN, Tilanus HW, Lameris JS. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of oesophageal and cardiac carcinoma. Br J Surg 1998;85:1010-2.
- 12 - Smith A, Finch MD, John TG, Garden OJ, Brown SP. Role of laparoscopic ultrasonography in the management of patients with oesophagogastric cancer. Br J Surg 1999;86:1083-7 .
- 13 - Luketich JD, Schauer P, Landreneau R, Nguyen N, Urso K, Ferson P, et al. Minimally invasive surgical staging is superior to endoscopic ultrasound in detecting lymph node metastases in esophageal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:817-21 .

## Oesofaguscarcinoom - Diagnostische pathologie/cytologie

Zie module Oesofaguscarcinoom - Pathologie.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

# Oesofaguscarcinoom - Pathologie

## Aanbeveling

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 module prognostische factoren - resectievrije marge.

## Onderbouwing

### Achtergrond

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 module prognostische factoren - resectievrije marge.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Oesofaguscarcinoom - Pre-operatieve diagnostiek

### 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 <sup>81 82</sup>.

### Biopsie

Een endoscopische waarschijnlijkheidsdiagnose van een oesofaguscarcinoom wordt altijd door middel van histopathologisch onderzoek bevestigd. Het toevoegen van 'brush'-cytologie had in drie onderzoeken geen toegevoegde waarde en in één onderzoek een geringe toegevoegde waarde. Cytologie alleen is inferieur aan histologie <sup>56 57 58 59</sup>. Aanbevolen wordt om ten minste zes bipten uit de rand van de tumor in te sturen voor pathologisch onderzoek <sup>60</sup>. 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.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

### **Referenties**

- 1 - Boyce GA. Endoscopic evaluation of the patient with esophageal carcinoma. Chest Surg Clin N Am 1994;4:257-68.
- 2 - Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. Ann Intern Med 1984;101:538-45.
- 3 - 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.
- 4 - Geisinger KR. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. Am J Clin Pathol 1995;103:295-9.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.

## Oesofaguscarcinoom - Pathologie: postoperatieve classificatie en stadiëring

Zie hoofdmodule Pathologie.

De uiteindelijke classificatie en stadiëring vindt plaats aan de hand van het resectiepreparaat. In deze module 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 aanverwant.

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 (1) (2). Bij twijfel wordt veelal de minst gunstige differentiatiegraad weergegeven.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

1 - 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.](#)

2 - 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.](#)

# Oesofaguscarcinoom - Resectiepreparaat

## Uitgangsvraag

Hoe dient het pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat bij een oesofaguscarcinoom te verlopen?

## Aanbeveling

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 module prognostische factoren - resectievrije marge.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### Samenvatting literatuur

#### 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 (1) (2) (3) (4). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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 .
- 4 - Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. Int J Cancer 2002;102:422-7.

# Oesofaguscarcinoom - Prognostische factoren

## Uitgangsvraag

Wat zijn bij pathologisch onderzoek prognostische factoren bij een oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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.

## 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.

## Onderbouwing

## 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(18); Harvin 2012(6)

## Samenvatting literatuur

### 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(1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19). 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(5; 7; 18). 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(18). 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(7).

**Tabel 1. Resultaten studies zonder neoadjuvante behandeling**

Auteur (jaartal)	Aantal patiënten	Definitie CRM	Uitkomstmaat	Resultaat ( $P=$ )
Khan (2003)	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)	155 (subgroep)	< 1 mm vs. > 1 mm	overleving	NS
Verhage (2011)	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(2; 6). 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(2). 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(6).

**Tabel 2. Resultaten studies met neoadjuvante behandeling**

Auteur (jaartal)	Aantal patiënten	Definitie CRM	Uitkomstmaat	Resultaat (P=)
Chao (2011)	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)	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(6). 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

Verschillende 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(20).

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.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

- 1 - Chao YK, Chuang WY, Yeh CJ, Wu YC, Liu YH, Hsieh MJ et al. Prognostic significance of high podoplanin expression after chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma patients. J Surg Oncol 2012 February;105(2):183-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22213642>
- 2 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697822>
- 3 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620541>
- 4 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11302966>
- 5 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504455>
- 6 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172216>
- 7 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771920>
- 8 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897061>
- 9 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161989>
- 10 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169281>

11 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8252343>

12 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252949>

13 - 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* 2012 July 3. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665383>

14 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196265>

15 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318270>

16 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18763266>

17 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154884>

18 - Verhage RJ, Zandvoort HJ, ten Kate FJ, van HR. How to define a positive circumferential resection margin in T3 adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2011 June;35(6):919-26. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566512>

19 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12220424>

20 - 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 Pathology* 2006;30(2):171-176.

# Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante behandeling

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van histologische kenmerken na neoadjuvante behandeling bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt besproken de beoordeling van tumorregressie bij neoadjuvante behandeling.

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 module prognostische factoren - resectievrije marge.

## 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.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

## Samenvatting literatuur

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

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

Oesofagus-Maagcarcinoom (zie aanverwant).

Voor informatie, ondersteuning ter plaatse en helpdesk : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088-0402700). Of stuur een bericht naar [paul.seegers@palga.nl](mailto:paul.seegers@palga.nl) of [stichting@palga.nl](mailto: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.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.



# Oesofaguscarcinoom - Pathologieverslag

## Uitgangsvraag

Waar dient bij een gereseceerd oesofaguscarcinoom het pathologieverslag van het resectiepreparaat tenminste uit te bestaan en wat is de waarde ervan?

## Aanbeveling

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.

## Onderbouwing

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Protocollaire verslaglegging PALGA

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:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiops-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- &amp; Pleurabiops</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammaparcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatacarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildklierarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : 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/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Oesofaguscarcinoom - Behandeling

De module "Oesofaguscarcinoom - Behandeling" is opgedeeld in diverse submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante behandelingen

De module "Oesofaguscarcinoom - Behandeling - Neoadjuvante behandelingen" is opgedeeld in diverse submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

# Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante chemotherapie

## Uitgangsvraag

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

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

In het huidige TNM-classificatiesysteem (TNM classification of malignant tumours, seventh edition) worden tumoren van gastro-oesofageale 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-oesofageale overgang aan te geven. De Magic trial (4) 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-oesofageale overgang niet gegeven kan worden.

De conclusie van de meta-analyses is dat er geen tot slechts een klein voordeel is voor neoadjuvante chemotherapie (GebSKI, 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-oesofageale overgang tumor. Hoewel de auteurs aangeven dat de resultaten van de MAGIC studie evenzeer gelden voor de tumoren van de gastro-oesofageale 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-oesofageale 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.

## Onderbouwing

### 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(18); Allum 2009(2), Cunningham 2006(4); B Boonstra 2011(13); B Kelsen 2007(1); Cao 2009(3); B Ychou 2011(19)

### Samenvatting literatuur

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 evidencetabel.

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 (1). 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 verschilde 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 (2). 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 (3). 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 (4). 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 (5). 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 (6).

In tegenstelling tot Malthaner et al. vonden Gebiski et al. wel een net significant verminderd sterfterisico ten gunste van preoperatieve chemotherapie (7). Gebiski 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 evidencetabellen opgenomen is) (8). 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,  $p=0.0001$ ).

### 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 ( $I^2=40\%$ ) 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(18). De auteurs zochten ook in Chinese literatuur databases 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(13). 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(19). De chemotherapie bestond uit twee of drie cycli preoperatieve flurouracil + 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Jul 19;3:CD001556.
- 6 - 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.
- 7 - GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194636>
- 10 - Jin H-L, Zhu H, Ling T-S, Zhang H-J, Shi R-H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(47):5983-91. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20014464>
- 11 - Lv J, Cao X-F, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang D-D. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(39):4962-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19842230>
- 12 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>
- 13 - Boonstra, J.J., T.C. Kok, et al. (2011). 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* 11(181). # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595951>
- 14 - Burmeister, B. H., J. M. Thomas, et al. (2011). Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 47(3): 354-360. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084184>
- 15 - Lv, J., X. F. Cao, et al. (2010). Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 16(13): 1649-1654. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20355244>
- 16 - van Hagen, P., M. C. C. M. Hulshof, et al. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366(22): 2074-2084. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>
- 17 - Vogt, K., D. Fenlon, et al. (2006). Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
- 18 - Xu, X.-H., X.-H. Peng, et al. (2012). Neoadjuvant chemotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp* 13(1): 103-110. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502650>
- 19 - Ychou, M., V. Boige, et al. (2011). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 29(13): 1715-1721. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>

# Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante chemoradiotherapie

## Uitgangsvraag

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

## Aanbeveling

### 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.

## 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 (7). 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.

## Onderbouwing

### 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(1); Fiorica 2004(2); Lv 2010(4); A2 Van Hagen 2012(7)

## Samenvatting literatuur

### 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 van deze richtlijn wordt gegeven in bijlage evidencetabel.

In een recente 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 voorafgaande aan een resectie<sup>(1)</sup>. 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)\* 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<sup>2; 3</sup> 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<sup>(4)</sup>, zij het van beduidend mindere kwaliteit, vond twee bijkomende gerandomiseerde studies ten opzichte van Jin et al. Meta-analyse van de 13 geïncludeerde 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.<sup>(5)</sup> 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 geïncludeerde onderzoeken. De tien geïncludeerde onderzoeken werden ook opgenomen in de review van Jin et al. en Lv et al.<sup>(1; 4)</sup>.

### 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<sup>(4)(7)</sup>. 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)<sup>(4)</sup>. 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).

\*) 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%.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg 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.
- 6 - Le Prise EL. Cancer of the esophagus: outcome of neoadjuvant therapy on surgical morbidity and mortality. Cancer Radiother. 1998 Dec;2(6):763-70.
- 7 - van Hagen, P., M. C. C. M. Hulshof, et al. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 366(22): 2074-2084. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>

# Oesofaguscarcinoom - Neoadjuvante chemo- vs. neoadjuvante chemoradiotherapie

## Uitgangsvraag

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

## Aanbeveling

### 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.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

## 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.

## Samenvatting literatuur

### 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<sup>(1)</sup>. 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. <sup>(2)</sup> 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.

### 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<sup>(3)</sup>. 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%).

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - Burmeister, B. H., J. M. Thomas, et al. (2011). Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 47(3): 354-360. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084184>



## Oesofaguscarcinoom - Premaligne afwijkingen en kleine tumoren

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 <http://www.mdl.nl/>. Deze link is geen onderdeel van de richtlijn, dit concept is niet geautoriseerd door de wetenschappelijke verenigingen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.



## Oesofaguscarcinoom - Chirurgische behandeling

Deze module beschrijft de chirurgische en niet-chirurgische behandelingen voor het resectable oesofaguscarcinoom T(1-3)N(0-3)M(0).

Aanbevelingen over de aanpak van premaligne en vroegcarcinomen (T1mucosaal) komen aan bod in de richtlijn over Barrett-oesofagus.

Deze module is onderverdeeld in diverse submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Oesofaguscarcinoom - Chirurgische benadering en lymfeklierdissectie

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 submodule 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 geresecteerd. 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 (1). 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 (2). De vijfjaarsoverleving bedroeg respectievelijk 48% en 66%. De vijfjaarsoverleving in westerse series bedraagt gemiddeld rond 20% voor alle geresecteerde patiënten (3). 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% (4). 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 (5). Zij ondergingen allen een drievelds-lymfklierdissectie. Zesendertig procent bleek bij histologisch onderzoek toch aangedane cervicale klieren te hebben. Deze patiënten hadden

een vijfjaarsoverleving van 25%. De totale vijfjaarsoverleving in deze serie was 51%, waar dit gebruikelijk 20-25% is. Het overlevingsverschil voor de totale groep kan echter moeilijk alleen door verandering in stadiëring worden verklaard.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. Ann Surg 1994;220:364-72 .
- 2 - 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.
- 3 - 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 .
- 4 - 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.
- 5 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Chirurgisch vs. niet-chirurgisch bij resectabele tumor

## Uitgangsvraag

Welke chirurgische versus niet-chirurgische behandelopties zijn er voor resectabele oesofaguscarcinomen?

## Aanbeveling

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.

## Overwegingen

Chirurgie is internationaal de standaardbehandeling voor het in opzet curatief resectabel oesofaguscarcinoom gezien het ontbreken van overtuigende vergelijkende data van andere behandelingsmodaliteiten (1) (3). 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) (1) (3).

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

## Onderbouwing

### 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 (1); Stahl (3); Chiu (4); Green (15)

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

Niveau 3: B Abrams (11)

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 (13)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2). 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 (2). 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 chemoradiatie 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 (3). 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 (4). Ook hier werden enkel patiënten met een plaveiselcelcarcinoom geïncludeerd. 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 (5) (6) (7) (8) (9) (10). 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 (11). 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 (12). 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 (13). 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 (14). 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 de module over definitieve chemoradiotherapie.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - 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.
- 14 - 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.
- 15 - 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.



# Oesofaguscarcinoom - Transthoracale versus transhiatale benadering

## Uitgangsvraag

Welke operatieve techniek (transthoracale versus transhiatale benadering) wordt geadviseerd?

## Aanbeveling

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 gereceerd.

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.

## 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.

## Onderbouwing

## 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 (2)

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 (5); B Omloo (3)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3). 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 (2). 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;  $p=0.33$ ) (3). 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 ( $p=0.02$ ) (3). 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,  $p<0.001$ ) (2). Bij 199 patiënten van dit cohort werd ook de levenskwaliteit bestudeerd (1). 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 levenskwaliteit 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 (4). 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%). Levenskwaliteit 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 (5). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Oesofaguscardiaresectie versus totale maagrectie

## Uitgangsvraag

Welke operatieve techniek (oesofaguscardiaresectie versus totale maagrectie) wordt geadviseerd?

## Aanbeveling

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 maagrectie.

## 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 thoracophrenicolaparotomie (6).

Tumoren gelegen rond de gastro-oesophageale overgang kunnen submucosaal de slokdarm invaderen per continuitatum of ten gevolge van discontinue verspreiding via lymfbanen (2). Vriescoupe onderzoek van het snijvlak van de oesofagus wordt derhalve aanbevolen.

## Onderbouwing

### 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 (1); Barbour (2); Ito (3); Johansson (4); Mattioli (5)

### Samenvatting literatuur

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 (1). 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 maagresectie (D2 resectie) gelijk aan een oesofagusresectie. Gelijkwaardige resultaten werden gevonden in vier andere patiëntenreeksen (2) (3) (4) (5). 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 (2). Tenslotte werd in de studie van Johansson geen verschil gevonden tussen lokalisatie van het tumorrecidief (chirurgisch veld, anastomose, systemisch) bij 90 patiënten die een oesofagusresectie (n=63) of een totale maagresectie met Roux-Y reconstructie (n=27) ondergingen (4).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.

## Minimaal invasieve chirurgie

### Uitgangsvraag

Wat is de rol van minimaal invasieve chirurgie bij patiënten met een oesofaguscarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de rol van minimaal invasieve chirurgie (Robot, video-geassisteerde, conventionele minimaal invasieve chirurgie) versus open chirurgie bij patiënten met een oesofaguscarcinoom?
2. Wat is de rol van hybride chirurgie (minimaal invasief gecombineerd met open) versus open chirurgie bij patiënten met een oesofaguscarcinoom?

### Aanbeveling

Verricht een minimaal invasieve oesofagus resectie indien expertise hiervoor aanwezig is.

### Overwegingen

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de rol van minimaal invasieve chirurgie (MIC) als behandeling van patiënten met slokdarmkanker, waarbij nog specifiek onderscheid werd gemaakt voor volledig MIC en hybride MIC.

Er lijkt een effect te zijn in het voordeel van MIC op overall survival. Dit effect was waarneembaar één, drie en vijf jaar na de operatie, maar vanwege de imprecisie rond deze data, tezamen met een risico op bias, is de bewijskracht voor deze bevinding laag. Bij het beschouwen van de onderverdeling tussen volledig minimaal invasief en hybride benaderingen lijkt het verschil vooral te wijten aan het lagere aantal gebeurtenissen in de hybride benadering, maar er is onvoldoende data om hieruit een definitieve conclusie te trekken.

De complicaties zijn onderverdeeld in een drietal groepen: lekkage anastomose, cardiale complicaties en pulmonale complicaties. Er werd geen duidelijk klinisch relevant voordeel gevonden voor lekkage van de anastomose, behalve voor hybride versus open benadering. Bij de open benadering was er minder sprake van lekkage dan bij de hybride benadering.

Met betrekking tot de cardiale en pulmonale complicaties is er een klinisch relevant voordeel voor minimaal invasieve chirurgie, met uitzondering van de vergelijking tussen de hybride versus open benadering. Over de hele breedte genomen kan dus niet worden bepaald welke van de twee operatieve benaderingen tot minder complicaties leidt, omdat de bewijskracht voor deze bevindingen laag zijn.

Kwaliteit van leven werd in minder artikelen gerapporteerd en ook alleen maar in studies die volledig MIC hebben toegepast. In beide global health scores van de C30 vragenlijst, het fysiek functioneren van de C30 vragenlijst en de praten en pijn subdomeinen van de OES18 vragenlijst werd een klinisch relevant verschil in het voordeel van MIC gezien; de fysiek en mentale domeinen van de SF-36 vragenlijst lieten geen klinisch relevant verschil zien. Er lijkt een voordeel voor een (volledig) MIC te zijn op de kwaliteit van leven, maar de bewijskracht hiervan is laag. Er is niets bekend over hybride MIC en kwaliteit van leven.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten zou een minimaal invasieve benadering voordeel kunnen hebben, mits deze wordt uitgevoerd

in een centrum met deze expertise. Patiënten hebben dan minder grote littekens, wat ook op de lange termijn voordelen kan hebben, aangezien er minder littekenbreuken voorkomen na minimaal invasieve chirurgie. Ook is het cosmetisch resultaat fraaier. Het chirurgisch trauma is kleiner, wat zou kunnen resulteren in een minder diepe dip in de immuunrespons na chirurgie.

### Kosten (middelenbeslag)

Ondanks dat de primaire kosten voor minimaal invasieve chirurgie hoger zijn dan die voor open chirurgie, blijkt uit enkele studies dat de IC-opnameduur en ook de opnameduur korter zijn na minimaal invasieve chirurgie. Ook zijn pulmonale en cardiale complicaties minder, wat ook tot lagere kosten leidt. Dit kan de hogere procedure kosten weer opheffen (Lee, 2013).

### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De meeste Nederlandse centra voeren reeds minimaal invasieve oesophagusresecties uit, waarbij momenteel > 80% minimaal invasief wordt geopereerd (DUCA registratie). Er worden dan ook geen belemmerende factoren gevonden voor aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie.

### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

1. De belangrijkste voordelen die worden gevonden voor minimaal invasieve vergeleken met open oesophagusresectie zijn het minder voorkomen van postoperatieve pulmonale en cardiale complicaties met een moderate grade of evidence. Het voorkomen van naadlekkages, de lymfeklieropbrengst en het R0 resectie percentage lijken vergelijkbaar, ook al is de level of evidence laag. Er wordt ook mogelijk een overlevingsvoordeel gezien en een betere kwaliteit van leven, echter met een low grade of evidence.
2. Minimaal invasieve oesophaguschirurgie wordt reeds in de meeste Nederlandse centra toegepast. Er is echter, gezien de moderate tot very low grades of evidence, geen reden om geen open chirurgie aan te bevelen. Het gaat hierbij vooral om de lokale expertise. Het belangrijkste doel van de operatie is een radicale resectie met adequate lymphadenectomie. Indien echter de expertise voor minimaal invasieve chirurgie aanwezig is, kan dit voordelen hebben voor de patient, met minder complicaties en mogelijk een overlevingsvoordeel en betere kwaliteit van leven.

Een minimaal invasieve oesophagusresectie wordt geadviseerd wanneer de expertise daarvoor aanwezig is, omdat dit kan leiden tot minder pulmonale en cardiale complicaties en mogelijk een betere kwaliteit van leven en overleving.

## **Onderbouwing**

### **Achtergrond**

Minimally invasive surgery for esophageal cancer was first introduced in 1992 and has since then gradually gained more widespread use, especially in the Netherlands, following the publication of the Dutch TIME trial in 2012 (Straatman, 2017; Cuschieri, 1994). Currently, more than 80% of esophagectomies in the Netherlands is performed minimally invasively (DUCA registration). This chapter investigates the available evidence comparing minimally invasive with open esophagectomy.

## Conclusies

### Critical

<b>Low GRADE</b>	<p>Minimally invasive esophagectomy may increase <b>overall survival</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Guo, 2013; Maas, 2015; Mariette, 2019; Nuytens, 2021; Paireder, 2018; Straatman, 2017</i></p>
------------------	--

<b>Moderate GRADE</b>	<p>Minimally invasive esophagectomy probably results in little to no difference in <b>anastomotic leakage</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Guo, 2013; Ma, 2018; Mariette, 2019; Paireder, 2018; Van der Sluis, 2019</i></p>
-----------------------	---

<b>Moderate GRADE</b>	<p>Minimally invasive esophagectomy probably reduces <b>cardiac complications</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Guo, 2013; Ma, 2018; Mariette, 2019; Paireder, 2018; Van der Sluis, 2019</i></p>
-----------------------	---

<b>Moderate GRADE</b>	<p>Minimally invasive esophagectomy probably reduces <b>pulmonary complications</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Guo, 2013; Ma, 2018; Mariette, 2019; Paireder, 2018; Van der Sluis, 2019</i></p>
-----------------------	---

<b>Low GRADE</b>	<p>Minimally invasive esophagectomy may increase <b>quality of life</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Van der Sluis, 2019; Song, 2021; Wan, 2020</i></p>
------------------	---

### Important

<b>Low GRADE</b>	<p>Minimally invasive esophagectomy may result in little to no difference regarding <b>pain</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Ma, 2018; Van der Sluis, 2019</i></p>
------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of minimally invasive esophagectomy on <b>time to recovery</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Van der Sluis, 2019</i></p>
<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of minimally invasive esophagectomy on the <b>length of hospital stay</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Guo, 2013; Song, 2021</i></p>
<b>Low GRADE</b>	<p>Minimally invasive esophagectomy may result in little to no difference in <b>R0 resection margin</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Mariette, 2019; Van der Sluis, 2019</i></p>
<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of minimally invasive esophagectomy on <b>lymph node yield</b> when compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Biere, 2012; Guo, 2013; Mariette, 2019; Van der Sluis, 2019</i></p>

## Samenvatting literatuur

### Description of studies

The systematic review by Muller-Stich (2021) was included as the basis for the literature analysis. In this review, six RCTs with eight publications in total (Biere, 2012; Maas, 2015; Straatman, 2017; Guo, 2013; Ma, 2018; Mariette, 2019; Paireder, 2018; van der Sluis, 2019) were included. Additionally, three RCT (Nuytens, 2021; Song, 2022; Wan, 2020) were included that were published after the systematic review by Muller-Stich (2021). Table 1 lists the types of intervention and total sample size of each study. All studies used open esophagectomy as the control treatment.

Table 1. Study characteristics



Study	Intervention	Sample size (n)
Biere, Maas, Straatman*	Totally minimally invasive	115
Guo	Totally minimally invasive	221
Ma	Totally minimally invasive	144
Van der Sluis	Totally minimally invasive (robot-assisted)	109
Paireder	Hybrid (abdominal part laparoscopic)	26
Mariette, Nuytens*	Hybrid (abdominal part laparoscopic)	205
Song	Totally minimally invasive	122
Wan	Totally minimally invasive	120

\* studies are describing the same trial population

## Results

The systematic review by Muller-Stich (2021) was used as the basis for this literature analysis, but due to incomplete reporting, most data was extracted from the individual studies. Survival data had to be extracted for a few studies because no event data was given.

### Overall survival

#### One-year survival

Four studies reported the overall survival after one year (Guo, 2013; Maas, 2015; Paireder, 2018; Mariette, 2019). Guo (2013) and Maas (2015) both used a totally minimally invasive approach, whereas Paireder (2018) and Mariette (2019) both used a hybrid invasive approach. For Guo (2013) and Paireder (2018), the data was extracted using WebPlotDigitizer.

In total, there were 49 events (17%) in the intervention group and 60 events (21%) in the control group. This resulted in a relative risk of 0.80 (95% CI; 0.57 to 1.13) (figure 1). This difference is not clinically relevant.

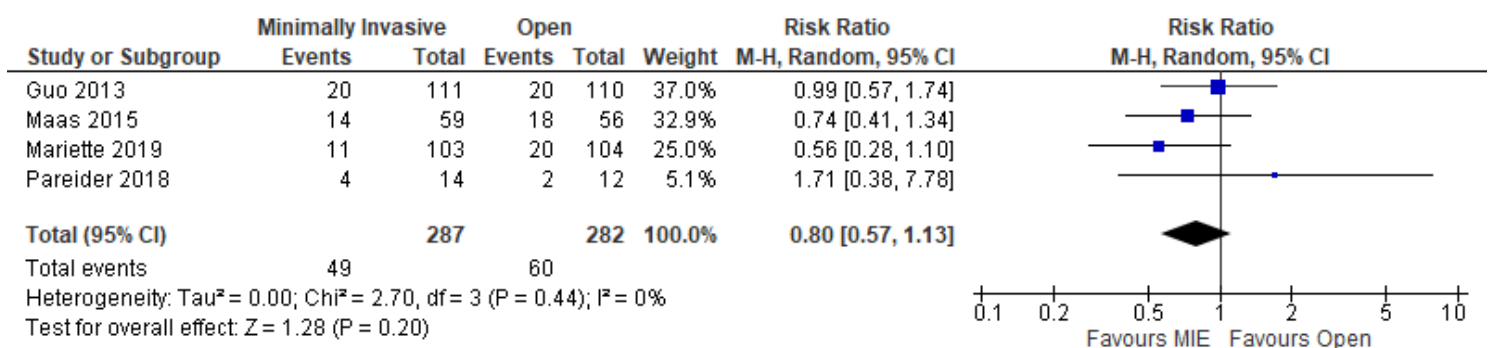


Figure 1. One-year survival

### Minimally invasive versus open

Two studies used a minimally invasive approach (Guo, 2013; Maas, 2015). In total, there were 34 events in 170 patients in the intervention group and 38 events in the 166 patients in the control group (.).

### Hybrid versus open

Two studies used a minimally invasive approach (Paireder, 2018; Mariette, 2019). In total, there were 15 events in 117 patients in the intervention group and 22 events in the 116 patients in the control group.

### Three-year survival

Four studies reported the overall survival after three years (Guo, 2013; Straatman, 2017; Paireder, 2018; Mariette, 2019). Guo (2013) and Straatman (2017) both used a totally minimally invasive approach, whereas Paireder (2018) and Mariette (2019) both used a hybrid invasive approach. For Guo (2013), Straatman (2017), and Paireder (2018), the data was extracted using WebPlotDigitizer. Straatman (2017) reported two different populations and, in concurrence with the data from Maas (2015), the full responder data was used for this analysis. In total, there were 113 events (39%) in the intervention group and 129 events (45%) in the control group. This resulted in a relative risk of 0.88 (95% CI; 0.63 to 1.02), which is a clinically relevant difference.

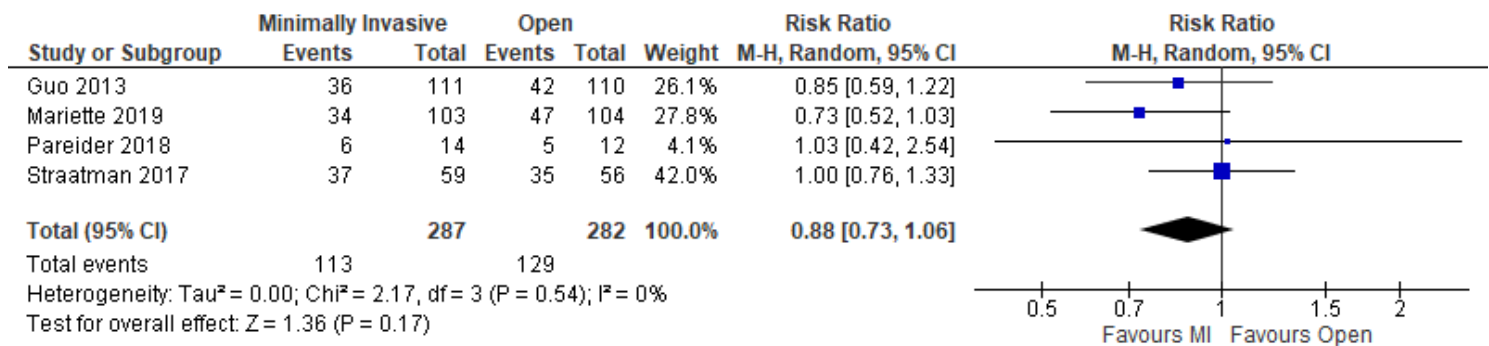


Figure 2. Three-year survival

#### Minimally invasive versus open

Two studies used a minimally invasive approach (Guo, 2013; Straatman, 2017). In total, there were 73 events in 170 patients in the intervention group and 77 events in the 166 patients in the control group.

#### Hybrid versus open

Two studies used a minimally invasive approach (Paireder, 2018; Mariette, 2019). In total, there were 40 events in 117 patients in the intervention group and 52 events in the 116 patients in the control group.

### Five-year survival

Two studies reported the overall survival after five years (Paireder, 2018; Nuytens, 2021). Both studies used a hybrid invasive approach. In the study of Paireder (2018), there were 7 events (50%) in the intervention group, compared to 5 events (42%) in the control group. In the study of Nuytens (2021), there were 42 events (41%) in the intervention group compared to 55 events (53%) in the control group. This results in a total number of 49 events (42%) in 117 patients in the intervention group compared to 60 events in the control group (52%). This difference is clinically relevant.

### Complications

Complications were split up in three categories: anastomotic leakage, cardiac complications, and pulmonary complications. All individual cardiac and pulmonary complications reported in the studies were added to these two main groups.

### Anastomotic leakage

Six studies reported on anastomotic leakage (Biere, 2012; Guo, 2013; Ma, 2018; Paireder, 2018; Mariette, 2019; Van der Sluis, 2019). In total, there were 38 events (10%) in the intervention group, compared to 32 events (7%) in the control group. This resulted in a relative risk ratio of 1.29 (95% CI; 0.83 to 2.02). This is not clinically relevant.

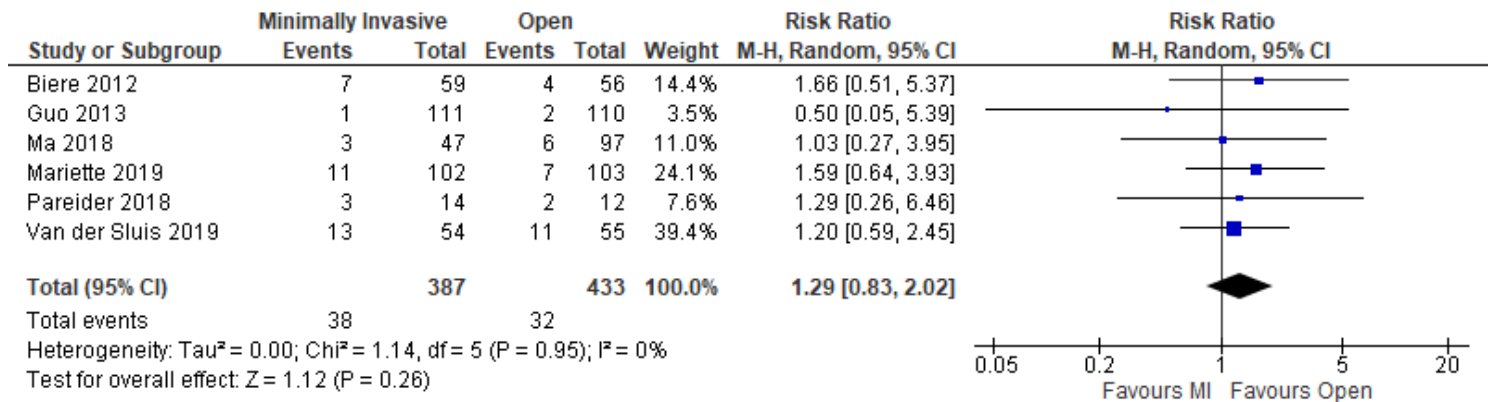


Figure 3. Anastomotic leakage – minimally invasive and hybrid versus open

#### Minimally invasive versus open

Four studies used a minimally invasive approach (Biere, 2012; Guo, 2013; Ma, 2018; Van der Sluis, 2019). In total, there were 24 events (9%) in the intervention group and 23 events (7%) in the control group. This resulted in a relative risk ratio of 1.20 (95%CI; 0.70 to 2.06) which is not clinically relevant.

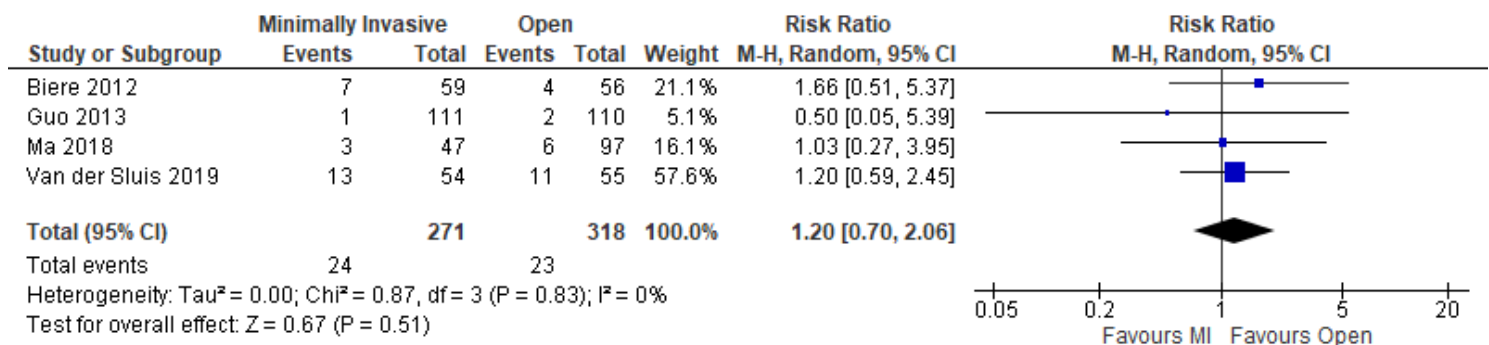


Figure 4. Anastomotic leakage - totally minimally invasive only versus open

#### Hybrid versus open

Two studies used a minimally invasive approach (Paireder, 2018; Mariette, 2019). In total, there were 14 events (12%) in the intervention group and 9 events (7%) in the control group. This is clinically relevant.

### Cardiac complications

Three studies reported on cardiac complications (Ma, 2018; Mariette, 2019; Van der Sluis, 2019). In total, there were 29 events (14%) in the intervention group, compared to 52 events (20%) in the control group. This resulted in a relative risk ratio of 0.64 (95% CI; 0.42 to 0.98), which is a clinically relevant difference in favor of minimally invasive surgery.

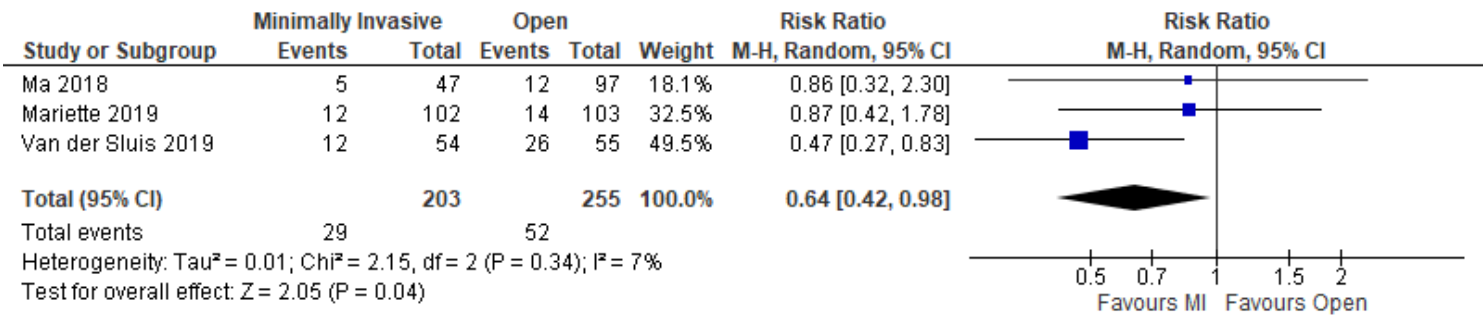


Figure 5. Cardiac complications – minimally invasive and hybrid versus open

*Minimally invasive versus open*

Ma (2018) and Van der Sluis (2019) used a totally minimally invasive approach, where Van der Sluis' was a robot-assisted trial. In total, there were 17 events (17%) in the intervention group and 38 events (25%) in the control group. This is clinically relevant.

*Hybrid versus open*

Mariette (2019) used a hybrid minimally invasive approach. There were 12 events (12%) in the intervention group and 14 events (14%) in the control group. This difference is not clinically relevant.

**Pulmonary complications**

Six studies reported on anastomotic leakage (Biere, 2012; Guo, 2013; Ma, 2018; Paireder, 2018; Mariette, 2019; Van der Sluis, 2019). In total, there were 62 events in 387 patients (16%) in the intervention group, compared to 123 events in the 433 patients (28%) in the control group. This resulted in a relative risk ratio of 0.68 (95% CI; 0.49 to 0.94), which is a clinically relevant difference in favor of minimally invasive surgery.

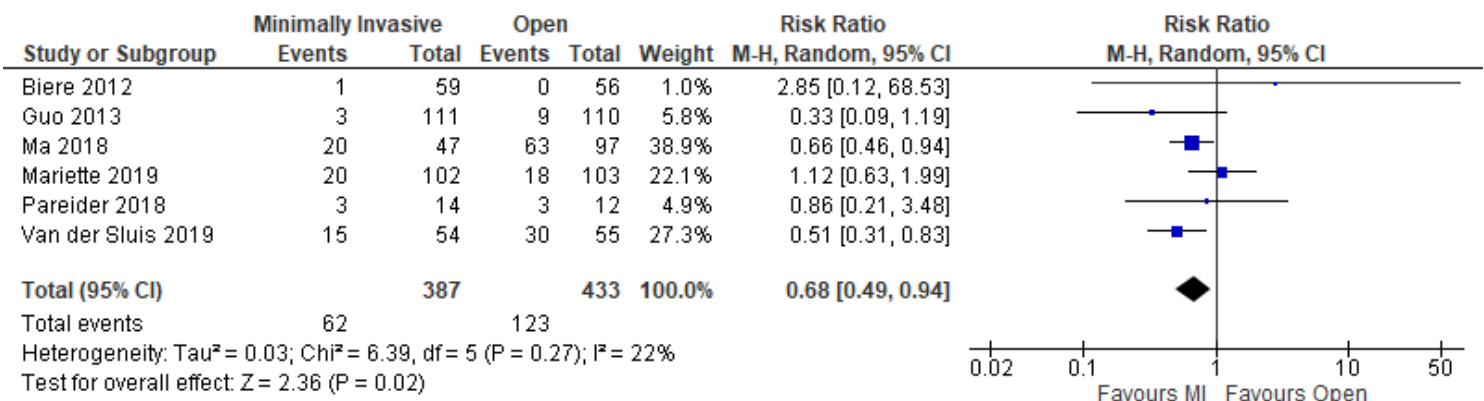


Figure 6. Pulmonary complications - minimally invasive and hybrid versus open

*Minimally invasive versus open*

Four studies used a minimally invasive approach (Biere, 2012; Guo, 2013; Ma, 2018; Van der Sluis, 2019). In total, there were 39 events in 271 patients (14%) in the intervention group and 102 events in the 318 patients (32%) in the control group. This difference is clinically relevant.

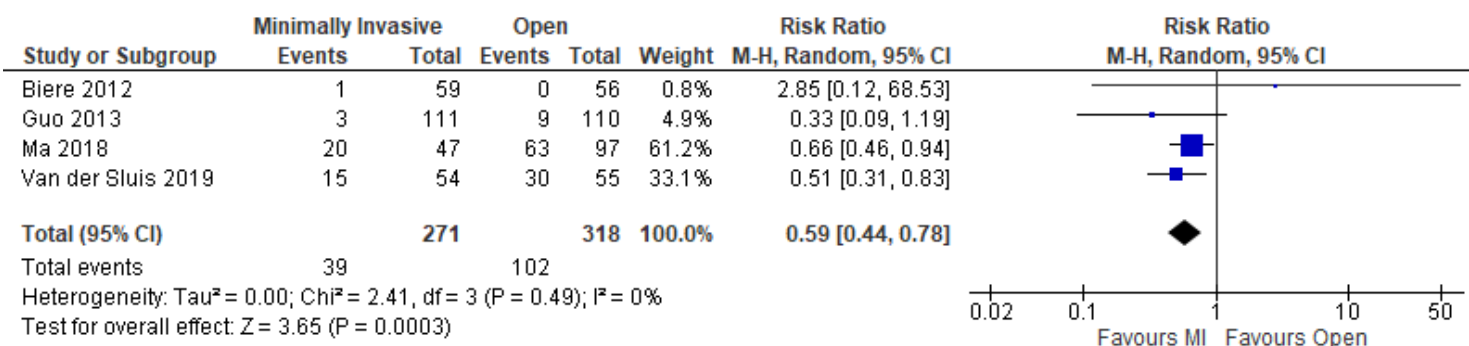


Figure 7. Pulmonary complications - totally minimally invasive only versus open

### Hybrid versus open

Two studies used a minimally invasive approach (Paireder, 2018; Mariette, 2019). In total, there were 23 events in 116 patients (20%) in the intervention group and 21 events in the 115 patients (18%) in the control group. This difference is not clinically relevant.

The study of Wan (2020) reported overall complications. Nine complications (15%) were reported in the intervention group and 28 (46.7%) in the control group. This difference is clinically relevant.

### Quality of life

Four studies reported quality of life (Biere, 2012; Van der Sluis, 2019; Song, 2021; Wan, 2020). All studies used a minimally invasive approach, where Van der Sluis' (2019) was robot-assisted.

Biere (2012) reported the physical and mental component summary score of the SF-36, the EORTC C30 Global health score, and the OES 18 Talking and Pain scores six weeks post-surgery. Van der Sluis reported the health-related quality of life and the physical functioning six weeks post-surgery. Song (2021) reported quality of life using the Quality of Life Questionnaire-Lung which includes five domains. A higher score represents a better quality of life. Wan (2020) reported quality of life using the EORTC C30 Global health score.

For the SF-36 and the C30 questionnaires, a higher value means a better quality of life; for the OES18, a lower value means a better quality of life. In Biere (2012), the intervention group consisted of 59 patients and the control group of 56 patients. In Van der Sluis (2019), the intervention group consisted of 31 patients and the control group of 33 patients.

The average physical component summary score of the SF-36 as used in Biere (2012) for the intervention group was 42 (95% CI; 39 to 46) compared to the control group which scored 36 (95% CI; 34 to 39). The average mental component of the SF-36 for the intervention group was 46 (95% CI; 41 to 50) compared to the control group which scored 45 (95% CI; 40 to 50). These differences are not clinically relevant.

For the talking section of the OES 18 in Biere (2012), the intervention group scores on average 18 (95% CI; 10 to 26) compared to the control group which scores 37 (95% CI; 25 to 49). For the pain section of the OES 18, the intervention group scores on average 8 (95% CI; 5 to 11) compared to the control group which scores 19 (95% CI; 13 to 26). These differences are clinically relevant.

For the C30 Global health score in Biere (2012), the intervention group scores on average 61 (95% CI; 56 to 67) compared to the control group which scores on average 51 (95% CI; 45 to 58). This difference is clinically relevant.

For the C30 Global health score in Van der Sluis (2019), the intervention group scores on average 68.7 (95%

CI; 51.5 to 75.9) compared to the control group which scores on average 57.6 (95% CI; 50.6 to 64.6). This difference is not clinically relevant.

The physical functioning score in the intervention group was on average 69.3 (95% CI; 61.6 to 76.9) and in the control group 58.6 (95% CI; 51.1 to 66.0). This difference is clinically relevant.

Song (2021) reported QOL score on the domain 'role function' of 61.56 (2.01 SD) in the intervention group and 50.34 (2.12 SD) in the control group. Regarding the domain 'emotional functioning' mean score in the intervention group was 61.71 (2.12 SD) and in the control group 49.80 (2.03). Mean score on the domain 'physical function' was 60.88 (2.07 SD) in the intervention group and 51.36 (2.12 SD) in the control group. Mean score on the domain 'cognitive function' in the intervention group was 63.57 (2.91 SD) and 50.22 (2.76) in the control group. Regarding the final domain 'social function' mean score in the intervention group was 60.16 (2.05 SD) and 51.41 (2.35 SD) in the control group. These differences are clinically relevant.

Wan (2020) reported mean C30 Global health score of 88.04 (18.64 SD) in the intervention group and 80.78 (15.76 SD) in the control group. This difference is not clinically relevant.

### **Pain**

Three studies reported pain (Biere, 2012; Ma, 2018; Van der Sluis, 2019). Biere (2012) and Van der Sluis (2019) both use the Visual Analog Scale (VAS), whereas Ma (2018) used the Numerical Rating Scale (NRS). All three studies used a totally minimally invasive approach, where Van der Sluis' was robot-assisted.

Biere (2012) reported the mean VAS ten days post-operation. The intervention group of 56 patients had a mean VAS score of 2 (SD 2) compared to the 59 patients in the control group who had a mean VAS score of 3 (SD 2). This difference is clinically relevant.

Van der Sluis (2019) also used the VAS, but they reported the mean average scores of the first fourteen days post-surgery. The intervention group of 54 patients had a mean VAS score of 1.86 compared to the 55 patients in the control group who had a mean VAS score of 2.62. Ma (2018) reported the average NRS score of the first seven days post-surgery. The intervention group of 72 patients reported an NRS score of 1.88 (SD 0.54), compared to the control group of 72 patients who reported an NRS score of 2.16 (SD 0.58). These differences are not clinically relevant.

### **Time to recovery**

Van der Sluis (2019) was the only study that reported on the time to recovery, which was the median day that patients were functionally recovered. This study investigated a robot-assisted minimally invasive approach. In the 54 patients of the intervention group consisted of 54 patients and the control group of patients. The median number of days that patients were functionally recovered was 10 (IQR; 9 to 13) compared to the control group where the median number of days was 13 (IQR; 9 to 34). This difference is not clinically relevant.

### **Length of hospital stay**

Three studies reported length of hospital stay (Biere, 2012; Guo, 2013; Song, 2021).

Biere (2012) reported median intensive care unit stay. Median stay in the intervention group was 1 day (range 0-50) and 1 day (range 0-106) in the control group. This difference is not clinically relevant.

Guo (2013) used a minimally invasive approach and consisted of 110 patients in the intervention group and 111 patients in the control group. The mean length of hospital stay in the intervention group was 9.6 days (SD 1.7) compared to the control group who were in the hospital for an average of 11.4 days (SD 2.3). We then



calculated a mean difference which resulted in -1.80 (95% CI; -2.33 to -1.27), which is a clinically relevant difference in favor of minimally invasive surgery.

Song (2021) reported mean length of hospital stay. Mean length of stay in the intervention group was 14.82 days (2.33 SD) and in the control group 20.03 days (2.21 SD). The calculated mean difference is -5.21 (95%CI - 6.01 to -4.40), which is clinically relevant in favor of minimally invasive surgery.

### R0 resection margin

Three studies reported on R0 resection margins (Biere, 2012; Mariette, 2019; Van der Sluis, 2019). Biere (2012) and Van der Sluis (2019) used a totally minimally invasive approach, where Van der Sluis' investigated a robot-assisted esophagectomy; Mariette (2019) investigated a hybrid minimally invasive approach. In total, an R0 resection was performed in 201 out of 215 patients (93%) in the intervention group, compared to 201 cases in the 214 patients (94%) in the control group. We then calculated a relative risk ratio which resulted in 1.18 (95% CI; 0.40 to 3.42) (figure 8). This difference is not clinically relevant.

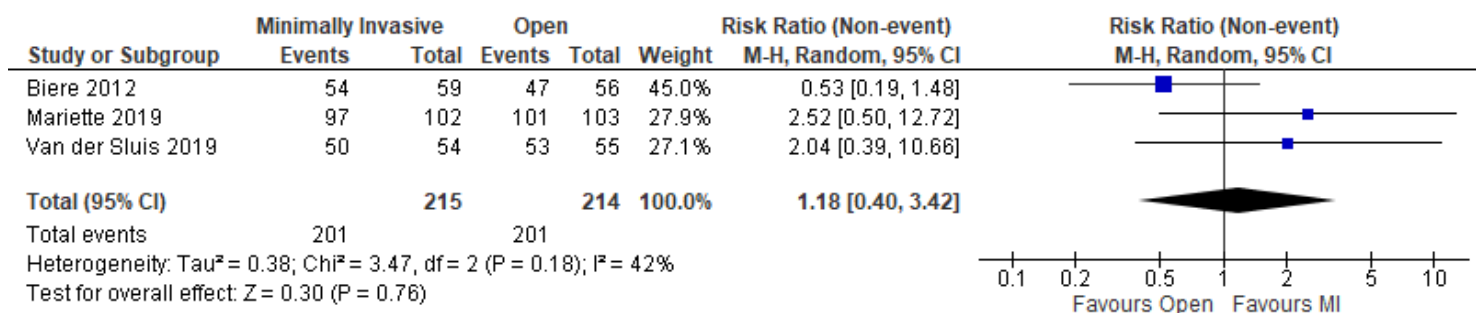


Figure 8+. R0 resection margin

### Lymph node yield

Five studies reported lymph node yield (Biere, 2012; Guo, 2013; Mariette, 2019; Van der Sluis, 2019; Song, 2021). Biere (2012), Guo (2013), and Van der Sluis (2019) investigated a totally minimally invasive approach, where Van der Sluis' was robot-assisted. Mariette (2019) investigated a hybrid minimally invasive approach. Guo (2013) reported the mean number of resected lymph nodes, where Biere (2012), Mariette (2019), and Van der Sluis (2019) reported the median number of resected lymph nodes.

Guo (2013) reported a mean of 24.3 (SD 21.0) in the intervention group of 111 patients, compared to a mean of 19.2 (SD 12.5) in the control group of 110 patients, which is clinically relevant.

Biere (2012) reported a median of 20 (IQR; 3 to 44) in the intervention group of 59 patients, compared to 21 (IQR; 7 to 47) in the control group of 56 patients. Mariette (2019) reported a median of 21 (IQR; 7 to 76) in the intervention group of 102 patients, compared to 22 (IQR; 9 to 64) in the control group of 103 patients. These differences are not clinically relevant.

Van der Sluis reported a median of 27 (IQR; 17 to 33) in the intervention group of 54 patients, compared to 25 (IQR; 17 to 31) in the control group of 55 patients, which is clinically relevant.

Song (2021) reported mean lymph node dissections of 15.36 (2.21 SD) in the intervention group of 61 patients and 11.86 (3.01 SD) in the control group of 61 patients.

### Level of evidence of the literature

#### Critical outcomes

*Overall survival*

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by two levels to Low GRADE because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

*Anastomotic leakage*

The level of evidence regarding the outcome measure **anastomotic leakage** was downgraded by one level to Moderate GRADE because of number of included patients (imprecision, -1).

*Cardiac complications*

The level of evidence regarding the outcome measure **cardiac complications** was downgraded by one level to Moderate GRADE because of number of included patients (imprecision, -1).

*Pulmonary complications*

The level of evidence regarding the outcome measure **pulmonary complications** was downgraded by one level to Moderate GRADE because of number of included patients (imprecision, -1).

*Quality of life*

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by two levels to Low GRADE because of study limitations (risk of bias, -2).

**Important outcomes***Pain*

The level of evidence regarding the outcome measure **pain** was downgraded by two levels to Low GRADE because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

*Time to recovery*

The level of evidence regarding the outcome measure **time to recovery** was downgraded by three levels to Very Low GRADE because of study limitations (risk of bias, -1) and number of included patients (imprecision, -2).

*Length of hospital stay*

The level of evidence regarding the outcome measure **length of hospital stay** was downgraded by three levels to Very Low GRADE because of study limitations (risk of bias, -1), applicability (bias due to indirectness, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

*R0 resection margin*

The level of evidence regarding the outcome measure **R0 resection margin** was downgraded by two levels to Low GRADE because of conflicting results (inconsistency, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

*Lymph node yield*



The level of evidence regarding the outcome measure **lymph node yield** was downgraded by three levels to Very Low GRADE because of study limitations (risk of bias, -1), conflicting results (inconsistency, -1) and number of included patients (imprecision, -1).

## Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of minimally invasive surgery compared with open surgery on complications, pain, time to recovery, length of hospital stay, R0 resection, lymph node yield, quality of life, and overall survival in patients undergoing esophagectomy for esophageal carcinoma?

### PICO 1

P: Patients with an esophageal carcinoma

I: Minimally invasive surgery (MIE, RAMIE, conventional minimally invasive surgery)

C: Open surgery

O: Complications, pain, time to recovery, length of hospital stay, R0 resection, lymph node yield, quality of life and overall survival

### PICO 2

P: Patients with an esophageal carcinoma

I: Hybrid surgery (Minimally invasive surgery combined with open surgery)

C: Open surgery

O: Complications, pain, time to recovery, length of hospital stay, R0 resection, lymph node yield, quality of life and overall survival

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered complications, quality of life and overall survival as a critical outcome measure for decision making and pain, time to recovery, length of hospital stay, R0 resection and lymph node yield as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important:

- Complications: Absolute difference  $\geq 1\%$  for lethal complications, or  $\geq 5\%$  for severe complications
- Pain: Change of 10 on 100mm (1 on 10) Visual Analogue Scale (VAS) (Myles, 2017)
- Time to recovery:  $> 1$  week
- Length of hospital stay:  $> 1$  day
- R0 resection: Absolute difference  $> 5\%$  or absolute difference  $> 3\%$  and Hazard Ratio (HR)  $< 0.7$
- Lymph node yield: Number of resected lymph nodes  $> 10\%$  difference
- Quality of life: A difference of 10 points on the quality of life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments.
- Overall survival:  $> 5\%$  or  $> 3\%$  and HR  $< 0.70$

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until June 22<sup>nd</sup> 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 499 hits. The systematic review was selected based on the following criteria:

- Minimum of two databases searched;
- Detailed search strategy with search date;
- In- and exclusion criteria;
- Evidence table for included studies;
- Risk of bias assessment per study.

Additional studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO;
- Outcomes had to be as defined in the PICO;
- Research type: Randomized-controlled trial (RCT);
- Articles written in English or Dutch.

30 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 19 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one systematic review (together with the included RCTs) and three additional RCTs were included.

### Results

One systematic review and three additional studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-09-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

### **Referenties**

- 1 - Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, Gisbertz SS, Klinkenbijl JH, Hollmann MW, de Lange ES, Bonjer HJ, van der Peet DL, Cuesta MA. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1887-92. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60516-9. Epub 2012 May 1. PMID: 22552194.
- 2 - Cuschieri A. Thoracoscopic subtotal oesophagectomy. *Endosc Surg Allied Technol*. 1994 Feb;2(1):21-5. PMID: 8081911.
- 3 - Dutch Upper GI Cancer Audit, DUCA. <https://dica.nl/duca>
- 4 - Guo, M., Xie, B., Sun, X. et al. A comparative study of the therapeutic effect in two protocols: video-assisted thoracic surgery combined with laparoscopy versus right open transthoracic esophagectomy for esophageal cancer management. *Chin. -Ger. J. Clin. Oncol*. 12, 68-71 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10330-012-0966-0>

- 5 - Lee L, Sudarshan M, Li C, Latimer E, Fried GM, Mulder DS, Feldman LS, Ferri LE. Cost-effectiveness of minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):3732-9. Doi: 10.1245/s10434-013-3103-6. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23838923.
- 6 - Ma G, Cao H, Wei R, Qu X, Wang L, Zhu L, Du J, Wang Y. Comparison of the short-term clinical outcome between open and minimally invasive esophagectomy by comprehensive complication index. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):789-794. Doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_48\_18. PMID: 29970654.
- 7 - Maas KW, Cuesta MA, van Berge Henegouwen MI, Roig J, Bonavina L, Rosman C, Gisbertz SS, Biere SS, van der Peet DL, Klinkenbijl JH, Hollmann MW, de Lange ES, Bonjer HJ. Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World J Surg*. 2015 Aug;39(8):1986-93. Doi: 10.1007/s00268-015-3100-y. PMID: 26037024; PMCID: PMC4496501.
- 8 - Müller-Stich BP, Probst P, Nienhüser H, Fazeli S, Senft J, Kalkum E, Heger P, Warschkow R, Nickel F, Billeter AT, Grimminger PP, Gutschow C, Dabakuyo-Yonli TS, Piessen G, Paireder M, Schoppmann SF, van der Peet DL, Cuesta MA, van der Sluis P, van Hillegersberg R, Hölscher AH, Diener MK, Schmidt T. Meta-analysis of randomized controlled trials and individual patient data comparing minimally invasive with open oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2021 Sep 27;108(9):1026-1033. Doi: 10.1093/bjs/znab278. PMID: 34491293.
- 9 - Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Gagnière J, Collet D, DJourno XB, Brigand C, Perniceni T, Carrère N, Mabrut JY, Msika S, Peschard F, Prudhomme M, Markar SR, Piessen G; Fédération de Recherche en Chirurgie (FRENCH) and French Eso-Gastric Tumors (FREGAT) Working Groups. Five-Year Survival Outcomes of Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer: Results of the MIRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021 Apr 1;156(4):323-332. Doi: 10.1001/jamasurg.2020.7081. PMID: 33595631; PMCID: PMC7890455.
- 10 - Paireder M, Asari R, Kristo I, Rieder E, Zacherl J, Kabon B, Fleischmann E, Schoppmann SF. Morbidity in open versus minimally invasive hybrid esophagectomy (MIOMIE): Long-term results of a randomized controlled clinical study. *Eur Surg*. 2018;50(6):249-255. Doi: 10.1007/s10353-018-0552-y. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30546384; PMCID: PMC6267426.
- 11 - Song J, Chu F, Zhou W, Huang Y. Efficacy of thoracoscopy combined with laparoscopy and esophagectomy and analysis of the risk factors for postoperative infection. *Am J Transl Res*. 2022 Jan 15;14(1):355-363. PMID: 35173853; PMCID: PMC8829591.
- 12 - Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, Rosman C, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, van der Peet DL. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg*. 2017 Aug;266(2):232-236. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002171. PMID: 28187044.
- 13 - Wan Y, Fang L, Yin L, Zheng S, Zhao J, Peng B, Jiang D. Curative effects and influence on patient's immune function of thoracoscopic esophagectomy. *Int J Clin Ex Med*. 2020 Nov;13(11): 9033-9093

## Oesofaguscarcinoom - Chirurgische technieken

Deze module is onderverdeeld in diverse submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

# Oesofaguscarcinoom - Reconstructie na oesofagusresectie

## Uitgangsvraag

Hoe dient de reconstructie met een buismaag te geschieden na een oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## 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.

## Onderbouwing

### 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 (1)

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 (2)

## Samenvatting literatuur

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 (1). 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-radicale 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 (2).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

1 - 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.

2 - Lanschot JJ van, Hop WC, Voormolen MH, Deelen RA van, Blomjous JG, Tilanus HW. Quality of palliation and possible benefit of extra-anatomic reconstruction in recurrent dysphagia after resection of carcinoma of the esophagus. J Am Coll Surg 1994;179:705-13.

# Oesofaguscarcinoom - Type interponaat na oesofagusresectie

## Uitgangsvraag

Waar dient het interponaat uit te bestaan na oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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.

## 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 gereseceerd.

## Onderbouwing

### 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 (1)

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

Niveau 3: C Collard (1)

### Samenvatting literatuur

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 substituut voorhanden. De vraag welk type interponaat moet

worden gebruikt, betreft de keuze tussen een totale maaginterpositie, een buismaag of een deel van het colon.

- De maag kan, in verband met een eerdere maagresectie, niet meer als interponaat worden gebruikt. De vraag welk type interponaat moet worden gebruikt, zal nu gaan over de keuze tussen welk deel van het colon als interponaat moet of kan worden gebruikt.

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

De publicatie van Urschel is een review waarbij wordt ingegaan op colon of maag als interponaat (1). De serie van Collard betreft een patiëntenserie waarin een totale maaginterpositie met de buismaag als interponaat wordt vergeleken (2).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - Urschel JD. Does the interponat affect outcome after esophagectomy for cancer? Dis Esophagus 2001;2:124-30.

2 - 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.



# Oesofaguscarcinoom - Anastomose

## Uitgangsvraag

Wat is de optimale anastomose na oesofagusresectie en buismaagreconstructie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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.

## 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.

## Onderbouwing

### 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 (1); B Goldminc (4)

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

Niveau 2: A2 Chasseray (1); B Ribet (2); Goldminc (4); Chu (5); Hulscher (3)

Er is geen verschil in de kans op nervus recurrensletsel aangetoond tussen een cervicale of een intrathoracale

anastomose na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie.

Niveau 2: B Goldminc (4); Chu (5); Hulscher (3)

## Samenvatting literatuur

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 intrathoracale of cervicaal gelegde anastomose (via een separate halsbenadering) (1) (2). In het eerste onderzoek werd in de groep met een cervicale anastomose significant vaker een naadlekkage gevonden (1). Tevens werd in deze groep vaker een naadstenose vastgesteld, al dan niet na naadlekkage, en werden vaker pulmonale complicaties gevonden, hoewel deze verschillen niet statistisch significant waren. Er werd geen verschil in mortaliteit gevonden. In het tweede, maar wel kleinere, onderzoek bleek eveneens geen verschil in perioperatieve mortaliteit te bestaan. In de groep met de cervicale anastomose bleek de kans op pulmonale complicaties en recurrensletsel groter dan in de groep met de intrathoracale anastomose (2).

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 (3). In deze meta-analyse wordt geen verschil in mortaliteit of de kans op recurrensletsel waargenomen. Er is een hogere kans op naadlekkage in de transhiataal geopereerde patiënten, maar dit verschil is niet significant. Er wordt geen melding gemaakt van de kans op naadstenose. In twee prospectief gerandomiseerde onderzoeken met als doel de resultaten van dezelfde twee benaderingen te vergelijken, werden bij de transhiatale en transthoracale toegang altijd respectievelijk een cervicale en een intrathoracale anastomose aangelegd (4) (5). Tussen deze groepen bleek geen verschil te bestaan in morbiditeit, waaronder de kans op recurrensletsel, in mortaliteit en in langetermijnoverleving. Eén van deze onderzoeken meldt dat de kans op een naadstenose bij een cervicale anastomose was verhoogd (4). Een beschrijvende serie en een review melden een verhoogde incidentie van naadlekkage bij een cervicale anastomose (6) (7). Een andere, retrospectieve serie maakt melding van een verhoogde kans op naadstenose na een cervicale naadlekkage (8).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

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

2 - 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.

3 - 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 .

4 - 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 .

5 - 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.

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

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

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

# Oesofaguscarcinoom - Type anastomose

## Uitgangsvraag

Welk type anastomose is geïndiceerd na oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (1)

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 (2); Law (4); Valverde (3)

### Samenvatting literatuur

Uit een meta-analyse van onderzoeken ter vergelijking van een handgelegde versus een mechanisch gelegde (gestapelde) anastomose na oesofagusresectie blijken de volgende resultaten (1):

- Er is geen verschil in de kans op naadlekkage en cardiale of pulmonale morbiditeit.
- Twee gerandomiseerde onderzoeken van voldoende omvang (2) (3) laten geen verschil zien in de kans op naadstenose tussen een handgelegde en gestapelde anastomose, terwijl een derde gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang (4) 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 (5). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Handgelegde anastomose

## Uitgangsvraag

Welke hechttechniek is geïndiceerd bij een handgelegde anastomose na oesofagusresectie met buismaagreconstructie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## 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.

## Onderbouwing

### 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 (1)

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 (3); Muller (4)

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 (2)

## Samenvatting literatuur

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 (1). 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 (2).

Twee reviews betreffende retrospectieve data vonden geen verschil tussen een enkel- of dubbelrijig gelegde anastomose in de kans op naadlekkage (3) (4).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H. Prospective randomized study of one- or two-layer anastomosis following oesophageal resection and cervical oesophagostomy. Br J Surg 1993;80:608-11.
- 2 - 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.
- 3 - Bardini R, Asolati M, Ruol A, Bonavina L, Baseggio S, Peracchia A. Anastomosis. World J Surg 1994;18:373-8.
- 4 - Muller JM, Erasmí H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. Br J Surg 1990;77:845-57.

# Oesofaguscarcinoom - Pyloroplastiek

## Uitgangsvraag

Is een pyloroplastiek geïndiceerd na oesofagusresectie, buismaaginterponaat en oesofagogastrische anastomose bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (1)

### Samenvatting literatuur

In één gerandomiseerd onderzoek werd een oesofagusresectie met buismaaginterponaat en oesofagogastrische anastomose met en zonder pyloroplastiek vergeleken (1). 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 (2) (3) (4). In het onderzoek van Zieren zijn verder nog enkele (niet-significante) nadelen beschreven van de pyloroplastiek na een subtotale oesofagusresectie met buismaagreconstructie (1).

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties



- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - Fok M, Cheng SW, Wong J. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus. Am J Surg 1991;162:447-52.
- 4 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Radiologische naadcontrole

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van (routinematige) radiologische naadcontrole na oesofagogastrastomie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

Het lijkt niet zinvol om routinematig op de zevende postoperatieve dag een contrastfoto ter uitsluiting van naadlekkage van de oesofagogastrastomie 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.

## 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.

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 3: C Boone (3); Tirnaksiz (4).

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

Niveau 3: C Sauvanet (1); Tanomkiat (2); Boone (3); Tirnaksiz (4)

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

Niveau 3: C Tanomkiat (2)

## Samenvatting literatuur

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 oesofagogastrastomie 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 (1). Een foto met bariumsulfaat toonde in de groep patiënten zonder lekkage met een foto met waterig contrast bij 21% alsnog lekkage aan (2). 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% (3). 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 (4). 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 (5).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - 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.

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

3 - 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

4 - Tirnaksiz MB, Deschamps C, Allen MS, Johnson DC, Pairolero 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.

5 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Nervus recurrenslaesie

## Uitgangsvraag

Waar dient rekening mee gehouden te worden i.v.m. kans op nervus recurrensletsel bij chirurgische behandeling van oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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.

## 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.

## Onderbouwing

### 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 (1); B Chu (3); Goldminc (2); Hulscher (4)

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 (5)

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

Niveau 3: C Hulscher (5)

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

Niveau 4: D

© 2025 Federatie Medisch Specialisten

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3). 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 (4). 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 (5).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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 .
- 3 - 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.
- 4 - 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 .
- 5 - Hulscher JB. Vocal cord paralysis after subtotal oesophagectomy. Br J Surg 1999;12:1583-7.

# Oesofaguscarcinoom - Chyluslekkage

## Uitgangsvraag

Wat is geïndiceerd bij chyluslekkage na oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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 dietist, zie richtlijn Algemene voedings- en dieetbehandeling).

Als na de vijfde dag van het conservatieve beleid een hoge drainproductie ( $> 10\text{ml/kg/dag}$ ) persisteert, verdient operatieve benadering de voorkeur.

Vóór de re-exploratie kan LCT-houdend vet (slagroom of koffiemelk) enteraal worden toegediend om de chylusproductie te stimuleren en daardoor de visualisatie van de chyluslekkage te vergemakkelijken.

Bij re-exploratie moet niet worden gestreefd naar herstel van de ductus thoracicus, maar kan deze caudaal intrathoracaal worden onderbonden.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (6); B Hulscher (13); C Bolger (5)

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

Niveau 4: D Wemyss-Holden (4)

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 (2); De Gier (3); Martin (10); Rubin (9)

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 (1); Jensen (7); Rubin (9)

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 (11)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3).

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 (4).

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 (5), 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 (6).

### 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 (7) (8). De voeding kan worden verrijkt met 'medium chain triglycerides' (MCT-vetzuren) om de energie-inname veilig te stellen (3). MCT-vetzuren zijn in water oplosbaar en worden direct in het portale systeem geabsorbeerd, buiten het lymfatisch systeem om (9) (10). Het LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet zou een bevredigend conservatief beleid zijn bij geringe tot matige chyluslekkage (2) (3) (9) (10).

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 (3). 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 (11). 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 (8) (12). In de eerder genoemde serie van Bolger et al (5) 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.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## **Referenties**

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Wemyss-Holden SA, Launois B, Maddern GJ. Management of thoracic duct injuries after oesophagectomy. Br J Surg 2001;88:1442-8 .
- 5 - Bolger C, Walsh TN, Tanner WA, Keeling P, Hennessy TP. Chylothorax after oesophagectomy. Br J Surg 1991;78:587-8.
- 6 - 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.
- 7 - 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 .
- 8 - Dougenis D, Walker WS, Cameron EW, Walbaum PR. Management of chylothorax complicating extensive esophageal resection. Surg Gynecol Obstet 1992;174:501-6.
- 9 - Rubin JW, Moore HV, Ellison RG. Chylothorax: therapeutic alternatives. Am Surg 1977;43:292-7.
- 10 - 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.

11 - 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.

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

13 - 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 .

# Oesofaguscarcinoom - Naadstenose

## Uitgangsvraag

Hoe is de kans op een naadstenose na oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom te minimaliseren?

## Aanbeveling

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.

## Overwegingen

Recentelijk is gepubliceerd over een gestapelde side-to-side anastomosetechniek met mogelijk minder kans op naadstenose (12). Het voordeel van deze techniek is onvoldoende statistisch onderbouwd om in deze richtlijn te worden meegenomen.

## Onderbouwing

### 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 (2); Valverde (3); Law (4)

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

Niveau 3: B Zieren (6)

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 (5); C Moorehead (7); Pierie (8)

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

Niveau 3: C Pierie (8); Honkoop (9); Briel (10)

## Samenvatting literatuur

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 (1). Twee van de geanalyseerde gerandomiseerde onderzoeken van voldoende omvang (2) (3) lieten geen verschil in de kans op naadstenose zien, terwijl een derde gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang (4) 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 (5). 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 (6).

Retrospectieve series betreffende oesofagusresectie, buismaagreconstructie en oesofagogastrische anastomose melden een verhoogde incidentie van naadstenose bij een halsnaad (7) (8) of bij lekkage van deze halsnaad (8) (9) (10). 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 (11). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Goldmanc M, Maddern G, Prise E le, Meunier B, Campion JP, Launois B. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. Br J Surg 1993;80:367-70 .

- 6 - Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H. Prospective randomized study of one- or two-layer anastomosis following oesophageal resection and cervical oesophagogastrostomy. Br J Surg 1993;80:608-11.
- 7 - Moorehead RJ, Wong J. Gangrene in esophageal substitutes after resection and bypass procedures for carcinoma of the esophagus. Hepatogastroenterology 1990;37:364-7.
- 8 - Pierie JP, Graaf PW de, Poen H, Tweel I van der, Obertop H. Incidence and management of benign anastomotic stricture after cervical oesophagogastrostomy. Br J Surg 1993;80:471-4.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - Orringer MB, Bluett M, Deeb GM. Aggressive treatment of chylothorax complicating transhiatal esophagectomy without thoracotomy. Surgery 1988;104:720-6.
- 12 - 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.

## Oesofaguscarcinoom - Niet chirurgische behandeling van grote tumoren

De bespreking van niet-chirurgische behandeling van grote tumoren is onderverdeeld in diverse submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

# Oesofaguscarcinoom - Preoperatieve radiotherapie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van neoadjuvante radiotherapie bij een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## 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 (7) (6). Het aantal niet-evalueerbare en niet-gereceerde patiënten is groot en beïnvloedt de resultaten. In het onderzoek van Launois (7) wordt een hoge fractiedosis van 5 Gy gegeven, terwijl de totaaldosis bij Gignoux, Arnott en Nygaard aan de lage kant is (6) (5) (8). In het onderzoek van Nygaard past de fractionering meer bij hedendaagse radiotherapie (8). 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 (7) (6) (5).

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.

## Onderbouwing

### 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 (10)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4). In vijf gerandomiseerde onderzoeken werd preoperatieve radiotherapie gevolgd door chirurgie vergeleken met chirurgie alleen (5) - (6) (7) (8) (9). Tevens is een meta-analyse van de individuele patiëntendata van deze onderzoeken verricht (10).

Zie bij "Verantwoording" voor 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Marks RD Jr, Scruggs HJ, Wallace KM. Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. Cancer 1976;38:84-9.
- 2 - Nakayama K, Kinoshita Y. Cancer of the gastrointestinal tract. II. Esophagus: Treatment – localized and advanced. Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation. JAMA 1974;227:178-81.
- 3 - Parker EF, Gregorie HB. Carcinoma of the esophagus. Long-term results. JAMA 1976;235:1018-20.
- 4 - Lanschot JJ van, Tilanus H, Obertop H. Surgical treatment of esophageal cancer [2] (multiple letters). N Engl J Med 2003; (0028-4793):1177-9.
- 5 - Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. Radiother Oncol 1992;24:108-13.
- 6 - Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Dalesio O, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study by the EORTC. Recent Results Cancer Res 1988;110:1-13.
- 7 - Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. Surg Gynecol Obstet 1981;153:690-2.
- 8 - Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg 1992;16:1104-9.
- 9 - Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:325-7.
- 10 - Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Oesophageal Cancer Collaborative Group. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001799.

# Oesofaguscarcinoom - Postoperatieve radiotherapie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van postoperatieve radiotherapie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## 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 (1). 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;  $p < 0.02$ ) (2). 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;  $p = 0.04$ ) (1). 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 (1) (2) (3).

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 2: B Fok (1); Tenière (2); Xiao (4); Zieren (3)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4) (5). 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) (2) (4). In het onderzoek van Xiao werden 495 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom na een



radicale microscopisch complete resectie gerandomiseerd tussen wel of niet postoperatieve radiotherapie (4). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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 .
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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 .
- 5 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Adjuvante chemotherapie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van postoperatieve chemotherapie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## 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.

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 2: B Ando (1); Pouliquen (2)

### Samenvatting literatuur

Naast twee onderzoeken waarin zowel pre- als postoperatief chemotherapie werd toegepast (1) (2), 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 (3) (4). 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 (4). 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.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

1 - 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.

2 - 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.

3 - 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.

4 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Behandeling niet-resectabel, niet operabel of recidief

## Uitgangsvraag

Welke behandeling wordt geadviseerd voor patiënten met een niet resectabel (T4-M1b) of recidief oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## 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 (13). 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 (14). 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.

## Onderbouwing

## 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 (2); Kumar (3)

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 (4)

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

Niveau 1: A1 Sreedharan (4); Yacoub (5)

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

Niveau 1: A1 Yacoub (5)

## Samenvatting literatuur

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 de module 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 (1). 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 (cisplatinum + irinotecan) en radiotherapie alleen. De chemoradiotherapiegroep liet een significant betere tweejaarsoverleving en progressievrije overleving zien, respectievelijk 55% vs. 31% en 44% vs. 20% (2).

In de studie van Kumar werden 125 patiënten met een lokaal irresectabel plaveiselcelcarcinoom gerandomiseerd tussen chemoradiotherapie (cisplatinum) en radiotherapie alleen (3). 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 de geactualiseerde module Palliatieve zorg en Pallialine.

### *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 zelfontplooierende metalen stents (SEMS) ten opzichte van plastic stents (4) (5). 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) (4). Dit werd nadien ook bevestigd in een gerandomiseerd onderzoek (6). SEMS leiden wel tot meer tumoringroei (OR 5.06, 95%CI 1.06 -24.26) (5). 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) (5). Over de voordelen van

dubbelgelaagde SEMS ten opzichte van bedekte SEMS bestaan tegenstrijdige onderzoeken (7) (8). 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 (4). Dit werd nadien ook bevestigd in twee kleine gerandomiseerde onderzoeken (9) (10).

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 (4). 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 (4). 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 (4). 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 (4). 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 (4). 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 (11). 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 (12). 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.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

- 1 - Wong R, Malhan 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.
- 2 - 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.
- 3 - Kumar S, Dimri K, Khurana R, Rastogi N, Das KJM, Lal P. A randomised trial of radiotherapy compared with cisplatin chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell cancer of the esophagus. *Radiother Oncol* 2007;83(2):139-47.
- 4 - 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.

5 - 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.

6 - Conio M, Repici A, Battaglia G, De Pretis G, Ghezzo 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.

7 - 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.

8 - 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.

9 - 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.

10 - 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.

11 - 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.

12 - 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.

13 - 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.

14 - 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

# Oesofaguscarcinoom - Niet-chirurgische, in opzet curatieve behandeling

## Uitgangsvraag

Wat is de optimale in opzet curatieve behandeling bij patiënten met oesofaguscarcinoom die niet voor een resectie in aanmerking komen?

## Aanbeveling

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

## 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 (3).

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 (18).

## Onderbouwing

## 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 (16): A2 Cooper (3)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15). Verder is er een meta-analyse (Cochrane) van deze onderzoeken gepubliceerd (16) (17). 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 (9) en één wegens onduidelijkheid over de randomisatieprocedure (6). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Hatlevoll R, Hagen S, Hansen HS, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M, et al. Bleomycin/cis-platin as neoadjuvant chemotherapy before radical radiotherapy in localized, inoperable carcinoma of the esophagus. A prospective randomized multicentre study: the second Scandinavian trial in esophageal cancer. Radiother Oncol 1992;24:114-6.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.

11 - 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.

12 - 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.

13 - 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.

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

15 - 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.

16 - 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.

17 - 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 .

18 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Gecombineerde chemo- en radiotherapie

## Uitgangsvraag

Waar dient rekening mee gehouden te worden tijdens gecombineerde chemoradiotherapie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 3: C Jeremic (1); Safran (2)

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

Niveau 3: C Safran (2)

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 (4)

## Samenvatting literatuur

Bijwerkingen van gecombineerde chemoradiotherapie zijn onder andere mucositis, misselijkheid, braken en oesofagitis met als gevolg een verminderde voedselinname (1) (2).

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 (1). 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 (2).

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 (1) (2).

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 (3).

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 (4).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.

# Adjuvante immuuntherapie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante immuuntherapie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

Bespreek met patiënten met tumorrest in het resectiepreparaat en R0 resectie na neoadjuvante chemoradiatie voor een plaveiselcel- of adenocarcinoom van de oesofagus, gastro-oesofageale junctie, de behandeling met adjuvant nivolumab<sup>1</sup> en wijs patiënten daarbij op de volgende punten:

- Potentiële voordelen: Langere ziektevrije overleving
- Nadelen: Ziekenhuisbezoeken, mogelijk toxiciteit en nog geen overlevingsvoordeel aangetoond

*<sup>1</sup>Deze module is geschreven ten tijde van het voorlopige positieve advies vanuit de commissie BOM. In oktober 2023 is het advies gewijzigd naar een negatief advies. Hiermee is de vergoeding voor adjuvant nivolumab bij de betreffende groep komen te vervallen.*

## Overwegingen

### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de gerandomiseerde studies van Kelly (2021) en Park (2022) wordt het effect van adjuvante immuuntherapie na neoadjuvante chemoradiatie en een curatieve resectie van het plaveisel- of adenocarcinoom van de slokdarm of gastro-oesofageale overgang waarbij in het resectiepreparaat nog sprake is van restziekte onderzocht in vergelijking met een placebo (routinematige follow-up). Voor de cruciale uitkomstmaat totale overleving werd geen klinisch relevant verschil gevonden. Hierbij dient aangetekend te worden dat vooralsnog alleen in de studie van Park, een kleinere fase 2 studie in patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm, overlevingsdata werden gepubliceerd. Er zijn nog geen data gepubliceerd over de totale overleving van patiënten met een adenocarcinoom. Voor de cruciale uitkomstmaat ziektevrije overleving werd een klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel van de adjuvante immuuntherapie. De bewijskracht was laag of zeer laag voor alle uitkomstmaten, met name vanwege beperkingen in studieopzet (financiering door de farmaceut) en toepasbaarheid (met betrekking tot de populatie).

Behandeling met immuuntherapie kan leiden tot bijwerkingen, die zich kunnen manifesteren als een -itis van elk willekeurig orgaan. Het absolute percentage patiënten met immuuntherapie-gerelateerde bijwerkingen is laag, maar bijwerkingen kunnen ernstig verlopen. De potentiële bijwerkingen lijken geen negatieve impact te hebben op de kwaliteit van leven.

In geen van beide studies werd gebruik gemaakt van een biomarker om patiënten met potentieel meer baat van immuuntherapie te selecteren. In de gerandomiseerde studie van Kelly (2021) werd in een subgroepanalyse wel gekeken naar de relatie tussen PD-L1 expressie en effectiviteit. Hoewel de PD-L1-negatieve groep wellicht iets minder baat had van de adjuvante immuuntherapie, is er onvoldoende bewijs om deze patiënten de immuuntherapie te onthouden.

In recente jaren is het gebruikelijker geworden om na neoadjuvante chemoradiatie langer te wachten alvorens over te gaan tot een slokdarmresectie, en wordt hiertoe bij een deel van de patiënten pas

overgegaan wanneer een slokdarmrecidief of -residu is vastgesteld (waakzaam wachten). In geen van beide studies is beschreven wat het interval was tussen het eind van de chemoradiatie en de slokdarmresectie. Er lijkt dan ook geen reden te zijn om deze subgroep de adjuvante nivolumab te onthouden, maar hier zijn geen data over.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten en hun naasten is het kunnen genezen van slokdarmkanker (totale overleving) het belangrijkste doel van de behandeling. Daarnaast zal het uitstellen van een eventueel recidief voor een patiënt belangrijk zijn. Voor patiënten betekent adjuvante immuuntherapie maximaal een jaar extra behandeling na een reeds intensief behandeltraject van chemoradiatie en majeure chirurgie. Hoewel het absolute percentage patiënten dat bijwerkingen krijgt van de immuuntherapie beperkt is, kunnen deze bijwerkingen ernstig verlopen. Voor patiënten voor wie de belasting van nog een jaar actieve behandeling te zwaar weegt, die in matige conditie zijn na slokdarmresectie en/of door bepaalde co-morbiditeit een hoog risico lopen op bijwerkingen, kan, zeker in afwachting op data over eventuele winst in totale overleving, op individuele basis en in gesprek met patiënt en naasten worden afgezien van adjuvante immuuntherapie.

#### Kosten (middelenbeslag)

Immuuntherapie, de kosten voor toediening en ziekenhuisbezoek en de behandeling van toxiciteit evenals de extra evaluatiescans hebben een significante impact op de zorgkosten en een niet te onderschatten impact op het milieu. Om deze impact blijvend te verantwoorden, zijn de nog te publiceren uitkomsten op totale overleving in de gerandomiseerde trial van Kelly essentieel. Er zijn nog geen kosten-effectiviteitsdata gepubliceerd.

Het is onduidelijk wat de rationale is voor de behandelduur van 1 jaar. Gezien de financiële en milieu-impact en belasting voor de patiënt zou een kortere behandelduur zeer gewenst zijn, en is het van belang om data te genereren om zo'n kortere behandelduur te kunnen onderbouwen.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het voorschrijven van immuuntherapie is gebonden aan de voorwaarden zoals gesteld in de SONCOS-normen. Het is van groot belang om, gezien de grote diversiteit in potentiële bijwerkingen, beschikking te hebben over een multidisciplinair team met ervaring met immuuntherapie.

Met name in de eerste maanden na slokdarmresectie kunnen postoperatieve complicaties en fenomenen als dumping zorgen voor een grote ziektelast bij patiënten. Nu in deze periode ook immuuntherapie wordt gegeven, is zorgvuldige afstemming door chirurg en internist-oncoloog van vitaal belang. Het zorgpad voor deze patiënten en de frequentie, timing en locatie van controles door de diverse specialismen dient aangepast te worden aan de toevoeging van immuuntherapie. Daarnaast dient de eerste lijn op de hoogte te zijn van de het potentieel voorkomen van levensbedreigende bijwerkingen bij deze behandeling, en moet duidelijk zijn voor patiënt, naasten en huisarts wie eerste aanspreekpunt is bij klachten.

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het toevoegen van adjuvante immuuntherapie na resectie en chemoradiatie van een carcinoom van de slokdarm of slokdarm-maag overgang, in geval er nog sprake is van tumorrest in het resectiepreparaat (d.w.z., geen pathologisch complete respons) lijkt tot een verlenging van de ziektevrije overleving te leiden. Het is



nog niet bekend of deze winst in ziektevrije overleving zich ook vertaalt in een effect op totale overleving. Deze module zal worden herzien na het bekend worden van de overlevingsdata. Op basis van de huidige literatuur zijn er geen subgroepen te definiëren bij wie afgezien moet worden van adjuvante immuuntherapie.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Tot 2022 werd geen adjuvante systeemtherapie gegeven na neoadjuvante chemoradiatie en een curatieve resectie van het plaveisel- of adenocarcinoom van de slokdarm of gastro-oesofageale overgang. Nieuwe data over adjuvante immuuntherapie hebben het veld veranderd, en vragen om een herziening van de richtlijn.

### Conclusies

#### Overall survival (squamous cell carcinoma)

<p><b>Low GRADE</b></p>	<p>The evidence available thus far, while awaiting OS data from the Kelly 2021 trial, suggests little to no effect of adjuvant immunotherapy on <b>overall survival</b> when compared with a placebo (routine follow-up) in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction who were pre-treated with neoadjuvant chemoradiation.</p> <p><i>Source: Park, 2022</i></p>
-----------------------------	---

#### Overall survival (adenocarcinoma)

<p><b>No GRADE</b></p>	<p>While awaiting OS data from the Kelly 2021 trial, there is no evidence on the effect of adjuvant immunotherapy on <b>overall survival</b> when compared with a placebo (routine follow-up) in patients with adenocarcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction who were pretreated with neoadjuvant chemoradiation.</p>
----------------------------	---

#### Disease-free survival

<p><b>Low GRADE</b></p>	<p>The evidence suggests that adjuvant immunotherapy has a positive effect on <b>disease-free survival</b> when compared with a placebo (routine follow-up) in patients with squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction who were pre-treated with neoadjuvant chemoradiation.</p> <p><i>Source: Kelly, 2021; Park, 2022</i></p>
-----------------------------	---

#### Toxicity

<p><b>Very low GRADE</b></p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adjuvant immunotherapy on <b>toxicity</b> when compared with a placebo (routine follow-up) in patients with squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction who were pre-treated with neoadjuvant chemoradiation.</p> <p><i>Source: Kelly, 2021; Park, 2022</i></p>
----------------------------------	--

## Quality of life

<p><b>Low GRADE</b></p>	<p>The evidence suggests little to no effect of adjuvant immunotherapy on <b>quality of life</b> when compared with a placebo (routine follow-up) in patients with squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction who were pre-treated with neoadjuvant chemoradiation.</p> <p><i>Source: Kelly, 2021</i></p>
-------------------------	---

## Samenvatting literatuur

### Description of studies

Kelly (2021) conducted a multicenter phase 3 RCT (*CheckMate 577*) investigating the use of a checkpoint inhibitor as adjuvant treatment in patients with resected (R0) stage II or III esophageal or gastroesophageal junction cancer who had received neoadjuvant chemoradiotherapy. 71% had adenocarcinoma and 29% squamous cell carcinoma. A total of 794 patients was randomized to the nivolumab group (n=532) or to the placebo group (n=262) within 4 to 16 weeks after surgery. The nivolumab and placebo were administered according to the same schedule (intravenously at a dose of 240 mg over 30 minutes every 2 weeks for 16 weeks, followed by 480 mg over 30 minutes every 4 weeks). The nivolumab or placebo intervention was discontinued in case of disease recurrence, unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent. Dose modifications were not permitted, but the intervention could be interrupted or delayed. The maximum duration of the intervention was 12 months. The median follow-up was 24.4 months. The study outcomes were disease-free survival, disease recurrence, adverse events, and patient-reported outcomes.

It should be noted that Bristol Myers Squibb funded the trial in collaboration with Ono Pharmaceutical. They provided the trial agents, but also collaborated on the design of the trial and data collection, analysis, and interpretation with the academic authors.

Park (2022) conducted a single-center phase 2 RCT investigating the efficacy of adjuvant durvalumab for patients with esophageal squamous cell carcinoma (stage T3-4N0M0 or T1-4N1-3M0) who underwent neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy (CCRT) followed by complete resection. A total of 86 patients was randomized to the durvalumab group (n=45) or to the placebo group (n=41). Durvalumab was administered intravenously (dose at 20 mg/kg). Durvalumab or placebo was administered every 4 weeks for a maximum of 12 months. The durvalumab or placebo intervention was discontinued in case of disease progression or unacceptable toxicity. The median follow-up was 38.7 months. The study outcomes were disease-free survival, overall survival, and treatment-related adverse events.

AstraZeneca funded the trial. They provided the trial agents, but had no role in the study design, data collection, analysis, and interpretation.

## Results

### Overall survival (critical)

One study reported overall survival (OS).

Park (2022) reported OS rates at 12, 24 and 36 months. These were 91%, 73% and 71% for the adjuvant immunotherapy group, and 88%, 73% and 68% for the placebo group, respectively. The median OS was 50.6 months (95% CI: 50.6-not available) in the adjuvant immunotherapy group. The median OS was not reached in

the placebo group. A hazard ratio (HR) of 1.08 (95% CI: 0.52-2.24) was reported. As the risk differences were smaller than 5% and the hazard ratio was larger than 0.7, the findings were not considered clinically relevant. The OS analysis of the CheckMate 577 study (Kelly, 2021) was not published yet at the time of writing.

#### Disease-free survival (*critical*)

Both studies reported disease-free survival (DFS).

Kelly (2021) reported a median DFS of 22.4 months (95% CI: 16.6-34.0) in the adjuvant immunotherapy group. The median DFS was 11.0 months (95% CI: 8.3-14.3) in the placebo group. A HR of 0.69 (96.4% CI: 0.56-0.86) was reported. This difference was considered clinically relevant.

Park (2022) reported DFS rates at 12, 24 and 36 months. These were 71%, 58% and 55% for the adjuvant immunotherapy group, and 73%, 61% and 61% for the placebo group. The median DFS was not reached for both the adjuvant immunotherapy and the placebo group.

A HR of 1.18 (95% CI: 0.62-2.27) was reported. The risk differences for 12 and 24 months were 2% and 3% respectively, which were not considered clinically relevant. The risk difference for 36 months was 6%, which was considered clinically relevant.

#### Toxicity (*important*)

Both studies reported grade 3 or 4 adverse events (AE's).

Kelly (2021) reported 183 (34%) grade 3 or 4 AE's in the adjuvant immunotherapy group and 84 (32%) in the placebo group. Pneumonitis and rash were the most common nivolumab related AE's. The risk difference of 2% was not considered clinically relevant.

Park (2022) reported 3 (6%) grade 3 or 4 AE's in the adjuvant immunotherapy group and 1 (2%) in the placebo group. The risk difference of 4% was not considered clinically relevant.

#### Quality of life (*important*)

One study reported quality of life.

Kelly (2021) reported a FACT-E least-squares means (LSM) at 53 weeks of 3.0 (95% CI: 0.0-5.9) for the adjuvant immunotherapy group and 6.0 (95% CI: 1.7-10.4) for the placebo group. For the EQ-5D-3L, the LSM (Visual Analogue Scale) at 53 weeks was 9.9 (95% CI: 6.9-12.7) for the adjuvant immunotherapy group and 9.2 (95% CI: 5.1-13.3) for the placebo group. The EQ-5D-3L LSM (Utility Index Score) at 53 weeks was 0.01 (95% CI: -0.03-0.04) for the adjuvant immunotherapy group and 0.01 (95% CI: -0.05-0.06) for the placebo group. These differences were not considered clinically relevant.

#### Level of evidence of the literature

The level of evidence of randomized controlled trials is considered high according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at high GRADE.

#### *Overall survival*

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** for *squamous cell carcinoma* was downgraded by two levels because of applicability (-1, indirectness due to difference in population); and number of included patients (-1; imprecision). Therefore, the evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** for *adenocarcinoma* could not be graded as no studies reported the overall survival of patients, pre-treated with neoadjuvant chemoradiation, treated with adjuvant immunotherapy compared to routine follow-up.

#### *Disease-free survival*

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1, risk of bias due to funding issues); and applicability (-1, indirectness due to difference in population). Therefore, the evidence was graded as low.

#### *Toxicity*

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was downgraded by three levels because of study limitations (-1, risk of bias due to funding issues); heterogeneity of results (-1, inconsistency); and applicability (-1, indirectness due to difference in population). Therefore, the evidence was graded as very low.

#### *Quality of life*

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by two levels because of study limitations (-1, risk of bias due to funding issues); and number of included patients (-1; imprecision). Therefore, the evidence was graded as low.

### **Zoeken en selecteren**

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of adjuvant immunotherapy after resection compared to routine follow-up in patients with oesophageal carcinoma that are pre-treated with neoadjuvant chemoradiation?

P: patients with squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction, pre-treated with neoadjuvant chemoradiation

I: adjuvant immunotherapy (after resection)

C: routine follow-up (no intervention after resection)

O: overall survival, disease-free survival, toxicity, quality of life

#### Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and disease-free survival as critical outcome measures for decision making; and toxicity and quality of life as important outcome measures for decision making.

The guideline development group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time to death from any cause.
- Disease-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the recurrence of tumor or death from any cause.
- Toxicity: Adverse events following treatment (grade 3 and higher).
- Quality of life: Quality of life measured by a validated instrument.

The guideline development group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Overall survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7
- Disease-free survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7
- Toxicity: Absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications
- Quality of life: 9.5 points (FACT-E), 7 points (EQ-5D-3L: Visual Analogue Scale) and 0.08 points (EQ-5D-3L: Utility Index)

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 05-06-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 106 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews or randomized controlled trials;
- full-text English language publication;
- complying with the PICO criteria.

Ten studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eight studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

### Results

Two RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-10-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## **Referenties**

- 1 - Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootsholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. PMID: 33789008.
- 2 - Park S, Sun JM, Choi YL, Oh D, Kim HK, Lee T, Chi SA, Lee SH, Choi YS, Jung SH, Ahn MJ, Ahn YC, Park K, Shim YM. Adjuvant durvalumab for esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100385. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100385. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35158205; PMCID: PMC8850741.

## Palliatieve immuuntherapie

### Uitgangsvraag

Wat is de rol van eerstelijns immunotherapie in de palliatieve fase bij een carcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus?

### Aanbeveling

#### *Aanbevelingen adenocarcinoom*

Overweeg eerstelijns behandeling met pembrolizumab plus chemotherapie bij fitte patiënten met een lokaal gevorderd irresectabel of gemetastaseerd HER2-negatief adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang (Siewert 1) en een **CPS van 10 of hoger**.

Overweeg eerstelijns behandeling met nivolumab en chemotherapie bij patiënten met een lokaal gevorderd irresectabel of gemetastaseerd HER2-negatief adenocarcinoom van maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus met een **CPS van 5 of hoger**.

Indien de patiënt aan beide indicaties voldoet, is er geen voorkeur voor pembrolizumab of nivolumab.

#### *Aanbevelingen plaveiselcelcarcinoom*

Overweeg eerstelijns behandeling met nivolumab en chemotherapie bij fitte patiënten met een irresectabel, gerediveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een TPS van tenminste 1%.

Overweeg eerstelijns behandeling met pembrolizumab en chemotherapie bij patiënten met een irresectabel, gerediveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een CPS van 10 of hoger.

Indien de patiënt aan beide indicaties voldoet, is er geen voorkeur voor nivolumab of pembrolizumab.

### Overwegingen

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de eerste lijn bestaat de palliatieve behandeling van een carcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus vaak uit chemotherapie. Afhankelijk van de plaats van origine, histologie, HER2 expressie en PD-L1-expressie kan immuuntherapie, meestal in combinatie met chemotherapie, een alternatief zijn.

De beschikbare gerandomiseerde trials vertonen op verschillende vlakken tekortkomingen, zoals in de literatuursamenvatting vermeld. Er is een aanzienlijk risico op bias en de GRADE-scores voor bewijskracht voor de studies zijn daarom naar beneden bijgesteld.

Echter, de studieresultaten wijzen wel op een mogelijk voordeel in totale overleving en progressievrije overleving voor verschillende immuuntherapie behandelingen op basis van pembrolizumab, ipilimumab of nivolumab. Voor specifieke PD-L1 subgroepen zijn positieve commissie BOM adviezen uitgebracht (NVMO-

commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM), 2022), op basis van de toen geldende PASKWIL-criteria. De richtlijnwerkgroep heeft de beschikbare data beoordeeld op klinische relevantie naar aanleiding van de nieuwe (2023) PASKWIL-criteria.

De individuele onderzochte studies gebruikten verschillende anti-PD-1 antilichamen. Directe onderlinge vergelijking naar de effectiviteit van de verschillende antilichamen is er niet, en een simpele vergelijking van twee verschillende studies is onmogelijk gezien de bekende vormen van bias. Op basis van het werkingsmechanisme valt echter geen verschil in effectiviteit te verwachten.

De individuele onderzochte studies zijn bij subgroepen en in uiterst geselecteerde patiënten verricht. Het is aan te raden een zekere mate van voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten te betrachten.

De chemotherapie-backbone verschilde tussen de studies, zowel voor adeno- als plaveiselcelcarcinoom. In de CheckMate 649 werd oxaliplatin gecombineerd met capecitabine dan wel 5FU. In de KEYNOTE-590 werd cisplatin gecombineerd met 5FU, maar in een voor Nederland ongebruikelijk schema. Vanuit meta-analyses is er qua effectiviteit in de gemetastaseerd setting een voorkeur voor oxaliplatin boven cisplatine, al zijn die data gebaseerd op studies die met name patiënten met een adenocarcinoom includeerden.

Gerandomiseerde studies in de gemetastaseerde setting die eerstelijns chemotherapeutische behandelingen vergeleken voor enkel het plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus zijn helaas niet beschikbaar. De EMA-registratie voor zowel nivolumab als pembrolizumab laat een combinatie met elke platinum- en fluoropyrimidinebevattende chemotherapie toe, hetgeen ruimte biedt voor keuzes passend bij de individuele patiënt.

### *Adenocarcinoom*

Doordat patiënten met een adenocarcinoom slechts een subgroep vormden in de KEYNOTE-590 studie, en patiënten alleen konden worden geïnccludeerd bij een tumor die volledig in de oesofagus was gelegen (t/m Siewert 1), is het de vraag hoe de resultaten voor de gepoolde groep van patiënten met deze twee zeer verschillende tumortypes uit KEYNOTE-590 naar de klinische praktijk vertaald kunnen worden.

De CheckMate 649 studie includeerde alleen patiënten met een adenocarcinoom, ongeacht de lokalisatie in slokdarm, gastro-oesofageale overgang of maag. De ATTRACTION-4 en de KEYNOTE-062 studies includeerden ook alleen patiënten met een adenocarcinoom, gelegen in de maag of de gastro-oesofageale overgang, waarbij onduidelijk is of ook Siewert 1 tumoren werden geïnccludeerd. Hoewel het adenocarcinoom van de oesofagus op moleculair niveau sterkt lijkt op het chromosomaal instabiele subtype van het maagcarcinoom, zijn er dus strikt genomen beperkte data beschikbaar over de effectiviteit van immuuntherapie voor het adenocarcinoom van de oesofagus.

De resultaten van de CheckMate 649 in de subgroep met een CPS $\geq$ 5 tumor hebben in 2022 geleid tot een positief commissie BOM advies voor deze populatie, en daarna tevens tot vergoeding in Nederland. Dit advies is gegeven op basis van de oude PASKWIL criteria: op basis van de 2023 PASKWIL criteria voldoet de HR van 0.71 net niet. Echter, aangezien de beroepsgroep heeft besloten eerder uitgebrachte positieve adviezen niet opnieuw te beoordelen en aangezien er (voorzichtig) positieve resultaten in de meeste studies in HER2 negatief adenocarcinoom worden gezien, acht de richtlijnwerkgroep het gezamenlijk bewijs voldoende om niet af te wijken van het eerdere positieve commissie BOM advies. De ATTRACTION-4 studie laat geen effect op overleving zien. De redenen daarvoor blijven speculatief maar zouden te wijten kunnen



zijn aan het gebruik van een andere selectie biomarker (TPS in plaats van CPS), en de kleine populatie met PD-L1 expressie (114 patiënten) waardoor er mogelijk onvoldoende statistische power was om een effect te zien.

In de KEYNOTE-062 studie werd naast de superioriteit van de toevoeging van immuuntherapie aan chemotherapie, ook de waarde van alleen immuuntherapie vergeleken met chemotherapie in een non-inferioriteit opzet. Statistisch gezien waren de beide regimes non-inferior en werden er geen significante verschillen gezien in toxiciteit. Er zijn geen bevestigende studies voor enkel immuuntherapie. In de klinische praktijk zal slechts bij een zeer klein deel van de patiënten immuuntherapie in plaats van chemotherapie met immuuntherapie worden overwogen, bijvoorbeeld bij patiënten met een specifieke contra-indicatie voor chemotherapie.

Voor de CPS-positieve subgroep ( $CPS \geq 1$ ) met een HER2 positief adenocarcinoom zou er mogelijk voordeel kunnen zijn voor de toevoeging van pembrolizumab aan trastuzumab en chemotherapie op totale overleving (Janjigian, 2023). Echter is de evidence beperkt, waardoor er geen aanbeveling geformuleerd is voor deze groep.

#### *Plaveiselcelcarcinoom*

Voor het plaveiselcelcarcinoom lieten zowel de CheckMate 648 als de KEYNOTE-590 een meerwaarde zien van het toevoegen van immuuntherapie aan chemotherapie in de respectievelijke biomarker-positieve populatie. In de CheckMate 648 werd ook de combinatie van ipilimumab met nivolumab vergeleken met chemotherapie alleen, maar niet met chemotherapie met immuuntherapie. Gezien het toxiciteitsprofiel van dubbele immuuntherapie en het gebrek aan bevestigende studies voor deze behandeling, lijkt er vooralsnog geen duidelijke plek voor dubbele immuuntherapie voor het oesofaguscarcinoom.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het doel van het toedienen (wanneer dit geïndiceerd is) van palliatieve immunotherapie in combinatie met chemotherapie is het bewerkstelligen van levensverlenging en verbetering van de kwaliteit van leven. Er is geen onderzoek gedaan naar de waarden en voorkeuren van patiënten. Het is goed om te realiseren dat in de studies selectie heeft plaatsgevonden, bijvoorbeeld op basis van leeftijd en de aan- of afwezigheid van ernstige comorbiditeit. Met de patiënt moet duidelijk gecommuniceerd worden wat met de huidige behandelopties bereikt kan worden, en tegen welke prijs. Op basis hiervan en in combinatie met de eigen doelen van de patiënt kan een gewogen beslissing worden genomen.

#### Kosten (middelenbeslag)

De werkgroep heeft geen informatie gevonden over de kosteneffectiviteit. De werkgroep heeft dit aspect daarom niet meegewogen bij het formuleren van de aanbeveling. De werkgroep is zich bewust van de relevante impact op de zorgkosten.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat de aanbevelingen aanvaardbaar zijn voor zowel zorgverleners als patiënten. De werkgroep verwacht dat het uitvoeren van de aanbeveling haalbaar en implementeerbaar is. De aanbeveling sluit aan bij de huidige werkwijze in de praktijk.



### Rationale van de aanbeveling *adenocarcinoom*: weging van de argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel de toegevoegde waarde van immuuntherapie bovenop chemotherapie bij adenocarcinomen een beperkte winst in overleving laat zien, lijkt dit in de meeste studies het geval. De bijwerkingen als gevolg van de toevoeging van immuuntherapie zijn in de meeste gevallen hanteerbaar.

### Rationale van de aanbeveling *plaveiselcelcarcinoom*: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel de toegevoegde waarde van immuuntherapie bovenop chemotherapie bij plaveiselcelcarcinomen een beperkte winst in overleving laat zien, lijkt dit in alle studies het geval. De bijwerkingen als gevolg van de toevoeging van immuuntherapie zijn in de meeste gevallen hanteerbaar.

De plek van dubbele immuuntherapie blijft vooralsnog onduidelijk.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Esophageal and gastric cancers have limited treatment options in the locally advanced and metastatic setting, with chemotherapy resistance limiting efficacy beyond the first- or second-line setting. With the exception of trastuzumab and ramucirumab, results of clinical trials utilizing targeted agents have been disappointing. The last years a lot of research has been focusing on the use of immunotherapy. Immunotherapy can have an anti-tumor effect by activating the innate immune systems through blocking of PD-1, PD-L1 or CTLA-4, among others, all checkpoint molecules involved in immune activation. These so-called checkpoint have been incorporated in the treatment paradigm of various solid cancer types, as monotherapy or in combination or following chemotherapy, in a biomarker-unselected population or only in patients with certain molecular features or upregulation of checkpoint proteins. PD-L1 upregulation occurs in approximately 40% of gastroesophageal cancers.

Here we discuss the role of first-line immunotherapy in the palliative setting in patients with gastric carcinoma, gastro-oesophageal junction, or oesophageal carcinoma.

## Conclusies

### HER2-negative adenocarcinoma

#### *Overall survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>Immunotherapy (plus chemotherapy) may have a positive effect on overall survival compared to (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 5</math> or PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Shitara, 2020; Janjigian, 2021; Kang, 2022; Sun, 2021</i></p>
---------------------------	---

#### *Progression-free survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy (plus chemotherapy) on progression-free survival when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 5</math>, PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> or PD-L1 TPS <math>\geq 1\%</math>.</p> <p><i>Source: Shitara, 2020; Janjigian, 2021; Kang, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	--

#### Adverse events ( $\geq$ grade 3)

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy plus chemotherapy on adverse events when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach. Immunotherapy alone might result in less adverse events than chemotherapy, but this evidence is also very uncertain.</p> <p><i>Source: Shitara, 2020; Janjigian, 2021; Kang, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	--

#### Quality of life

<b>Low GRADE</b>	<p>The evidence suggests that immunotherapy plus chemotherapy results in little to no difference in quality of life when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Kang, 2022</i></p>
------------------	---

### HER2-positive adenocarcinoma

#### Overall survival - PD-L1 subgroup

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy on overall survival when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Janjigian, 2023</i></p>
-----------------------	---

#### Progression-free survival - PD-L1 subgroup

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy on progression-free survival when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Janjigian, 2023</i></p>
-----------------------	--

*Adverse events ( $\geq$ grade 3)*

<b>Low GRADE</b>	<p>The evidence suggests that immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy results in little to no difference in adverse events when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Janjigian, 2023</i></p>
------------------	---

*Quality of life*

<b>- GRADE</b>	<p>There is no evidence on the effect of immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy on quality of life when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach.</p> <p><i>Source: -</i></p>
----------------	---

**Squamous cell carcinoma***Overall survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>Double immunotherapy may have a positive effect on overall survival compared to chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 TPS<math>\geq</math>1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p>Immunotherapy plus chemotherapy may have a positive effect on overall survival compared to (placebo plus) chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 CPS<math>\geq</math>10 or PD-L1 TPS<math>\geq</math>1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Doki, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	---

*Progression-free survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of double immunotherapy on progression-free survival when compared with chemotherapy in patients with with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 TPS<math>\geq</math>1%.</p> <p>Immunotherapy plus chemotherapy may have a positive effect on progression-free survival compared to (placebo plus) chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 CPS<math>\geq</math>10 or PD-L1 TPS<math>\geq</math>1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Doki, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	---

*Adverse events ( $\geq$ grade 3)*

<b>Low GRADE</b>	<p>The evidence suggests that (double) immunotherapy (plus chemotherapy) results in little to no difference in adverse events when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus.</p> <p><i>Source: Doki, 2022; Sun, 2021</i></p>
------------------	--

### Quality of life

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of (double) immunotherapy (plus chemotherapy) on quality of life when compared with chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus.</p> <p><i>Source: Doki, 2022</i></p>
-----------------------	--

## Samenvatting literatuur

### Description of studies

**Song (2023) - ASTRUM-007** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 70 institutes in China with a median follow-up length of 15.0 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line serplulimab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with previously untreated, PD-L1-positive advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 551 patients was randomized to receive serplulimab (n=368) (3 mg/kg) on day 1 once every 2 weeks for up to 2 years plus cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) on day 1 for up to 8 cycles and continuous infusion of 5-fluorouracil (1,200 mg/m<sup>2</sup>) on days 1 and 2, for up to 12 cycles, both administered every 2 weeks, or placebo (n=183) plus the same chemotherapy regimen. The median age (range) was 64 (57-68) in the serplulimab group and 64 (57-68) in the placebo group. In the serplulimab group 86% of the participants was male, compared with 84% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and adverse events (AEs).

**Xu (2023) - RATIONALE-306** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 162 institutes across Asia, Europe, Oceania, and North America. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. The median follow-up length was 16.4 months in the intervention group and 9.8 months in the control group. A total of 649 patients was randomized to receive tislelizumab (n=326) (200 mg) every 3 weeks on day 1 of 21-day cycles plus an investigator-chosen chemotherapy doublet, or matching placebo (n=323) plus an investigator-chosen chemotherapy doublet. The median age (range) was 64 (59-68) in the tislelizumab group and 65 (58-70) in the placebo group. In both the tislelizumab and the placebo group 87% of the participants was male. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, and AEs.

**Doki (2022) - CHECKMATE-648** describes a randomized, open-label, three-arm phase 3 trial, which was conducted in 182 institutions in 26 countries with a minimum follow-up length of 13 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously

untreated, unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 970 patients was randomized to receive nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg every 6 weeks) (n=325), nivolumab (240 mg every 2 weeks) plus chemotherapy (4-week cycle of intravenous fluorouracil and cisplatin) (n=321), or chemotherapy alone (n=324). The median age (range) was 63 (28-81) in the nivolumab plus ipilimumab group, 64 (40-90) in the nivolumab plus chemotherapy group and 64 (26-81) in the chemotherapy alone group. The percentage of male participants was 83%, 79% and 85% for the three groups, respectively. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and quality of life (QoL) (measured with FACT-E).

**Kang (2022) - ATTRACTION-4** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 130 institutions across Japan, South Korea and Taiwan with a median follow-up of 26.6 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer. A total of 724 patients was randomized to receive nivolumab (360 mg every 3 weeks) plus chemotherapy (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> plus either oral S-1 40 mg/m<sup>2</sup> or oral capecitabine) (n=362), or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=362). The median age (range) was 64 (25-86) in the nivolumab plus chemotherapy group and 65 (27-89) in the placebo plus chemotherapy group. In the nivolumab group 70% of the participants was male, compared with 75% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with EQ-5D-3L and FACT-Ga).

**Lu (2022) - ORIENT-15** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 79 institutions in 5 countries (China, France, Spain, United States and Australia). The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line sintilimab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. The median follow-up length was 16.0 months in the intervention group and 16.9 months in the control group. A total of 658 patients was randomized to receive sintilimab (3 mg/kg in patients weighing <60 kg or 200 mg in patients weighing ≥60 kg on day 1 of each cycle) plus chemotherapy (regimen chosen by the investigator) (n=327) or matching placebo plus chemotherapy (n=332). The median age (range) was 63 (57-67) in the sintilimab plus chemotherapy group and 63 (56-67) in the placebo plus chemotherapy group. In the sintilimab group 85% of the participants was male, compared with 87% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with QLQ-C30, QLQ-OES18 and EQ-5D-5L).

**Wang (2022) - JUPITER-06** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 72 institutions across China with a median follow-up of 7.1 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line toripalimab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with treatment-naïve advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 514 patients was randomized to receive toripalimab (240 mg) plus chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>) (n=257) or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=257). The median age (range) was 63 (20-75) in the toripalimab group and 62 (40-74) in the placebo group. In the toripalimab group 84% of the participants was male, compared with 86% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, and AEs.

**Janjigian (2021) - CHECKMATE-649** describes a randomized, open-label, phase 3 trial, which was conducted

in 175 institutions in 29 countries across Asia, Australia, Europe, North America and South America with a median follow-up of 13.1 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma. A total of 1581 patients was randomized to receive nivolumab (360 mg every 3 weeks or 240 mg every 2 weeks) plus chemotherapy (investigator's choice) (n=789) or chemotherapy alone (n=792). The median age (range) was 62 (53-68) in the nivolumab group and 61 (53-68) in the chemotherapy group. In the nivolumab group 68% of the participants was male, compared with 71% in the chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with FACT-Ga).

**Janjigian (2021), Janjigian (2023) - KEYNOTE-811** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 186 institutions in 20 countries with a median follow-up of 38.4 (intervention) and 38.6 (control) months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line pembrolizumab plus trastuzumab (targeted therapy) plus chemotherapy versus placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic, HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. A total of 698 patients was randomized to receive pembrolizumab (200 mg every 3 weeks) plus trastuzumab (6 mg/kg every 3 weeks) plus chemotherapy (investigator's choice) (n=350) or matching placebo plus the same trastuzumab and chemotherapy regimen (n=348). The median age (range) was 62 (54-69) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus chemotherapy group and 63 (55-70) in the trastuzumab plus chemotherapy group. The percentage of male participants was 81% and 80% for the two groups, respectively. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, and AEs.

**Luo (2021) - ESCORT-1ST** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 60 institutions in China with a median follow-up of 10.8 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line camrelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 596 patients was randomized to receive camrelizumab (200 mg) plus chemotherapy (up to 6 cycles of paclitaxel and cisplatin) every 3 weeks (n=298) or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=298). The median age (range) was 62 (56-66) in the camrelizumab group and 62 (56-67) in the placebo group. In the camrelizumab group 87% of the participants was male, compared with 88% males in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with QLQ-C30 and QLQ-OES18).

**Sun (2021) - KEYNOTE-590** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 168 institutions in 26 countries with a median follow-up of 22.6 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with advanced oesophageal cancer and Siewert type 1 gastro-oesophageal junction cancer (both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma). A total of 749 patients was randomized to receive pembrolizumab (200 mg) plus chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) every 3 weeks (n=373) or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=376). The median age (range) was 64 (28-94) in the pembrolizumab group and 62 (27-89) in the placebo group. In the pembrolizumab group 82% of the participants was male, compared with 85% males in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS and AEs.

**Shitara (2020) - KEYNOTE-062** describes a randomized, partially blinded, three-arm phase 3 trial, which was conducted in 200 institutions in 29 countries with a median follow-up of 29.4 months. The researchers evaluated efficacy and safety of first-line pembrolizumab versus pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with untreated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer with programmed cell death ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) of 1 or greater. A total of 763 patients was randomized to receive pembrolizumab (200 mg) (n=256), pembrolizumab plus chemotherapy (cisplatin plus fluorouracil) (n=257) or matching placebo plus chemotherapy (n=250). The median age (range) was 61 (20-83) in the pembrolizumab group, 62 (22-83) in the pembrolizumab plus chemotherapy group and 63 (23-87) in the placebo plus chemotherapy group. The percentage of male participants was 70%, 76% and 72% for the three groups, respectively. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS and AEs.

### Results

Currently, pembrolizumab, nivolumab, and ipilimumab are the only available immunotherapy regimens in the Netherlands within the palliative setting for patients with unresectable or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction, or oesophageal carcinoma. Therefore, the analysis of outcomes below is restricted to these regimens.

The studies with immunotherapy regimens containing pembrolizumab, nivolumab, and/or ipilimumab are presented in table 1.

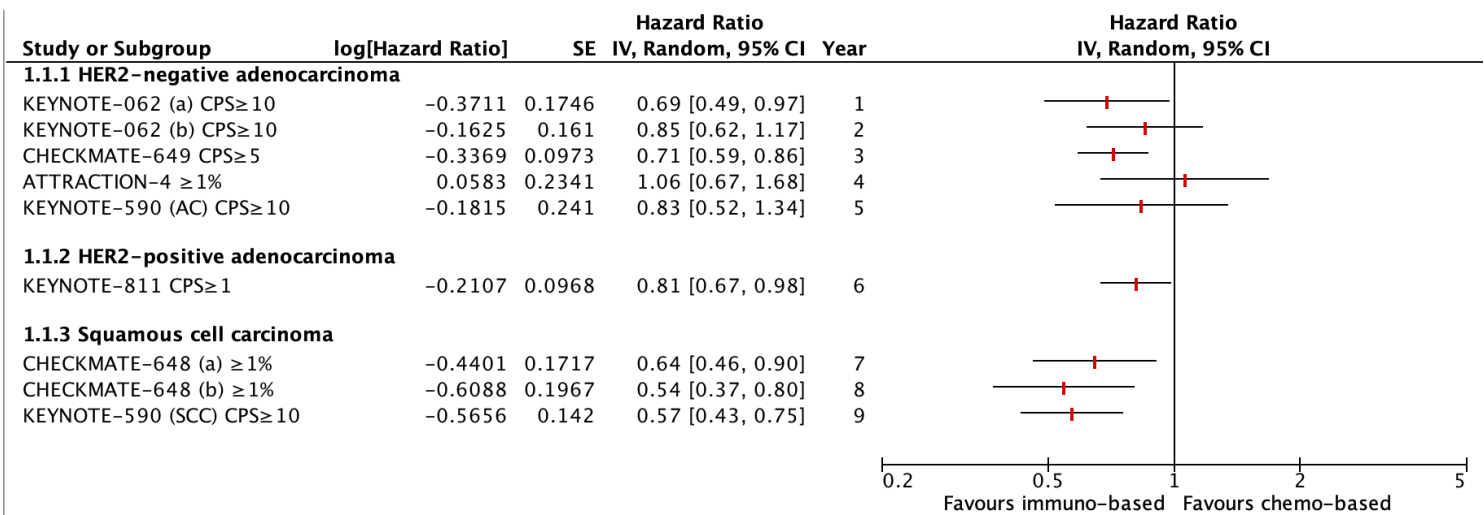
**Table 1. Study characteristics of the analysed studies**

Study (author, year)	Study design	Intervention	Control	Type	PD-L1 subgroups	Reported outcomes
<b>HER2-negative adenocarcinoma</b>						
<b>KEYNOTE-062 (a)</b> (Shitara, 2020)	RCT (3 arms*)	Pembrolizumab n= 256	Placebo + CT n= 250	GC/GEJC	CPS 1 or more, CPS 10 or more	OS PFS AE
<b>KEYNOTE-062 (b)</b> (Shitara, 2020)	RCT (3 arms*)	Pembrolizumab + CT n= 257	Placebo + CT n= 250	GC/GEJC	CPS 1 or more, CPS 10 or more	OS PFS AE
<b>CHECKMATE-649</b> (Janjigian, 2021)	RCT	Nivolumab + CT n= 789	CT n= 792	GC/GEJC/EC	CPS 1 or more, CPS 5 or more	OS PFS AE QoL (FACT-Ga)

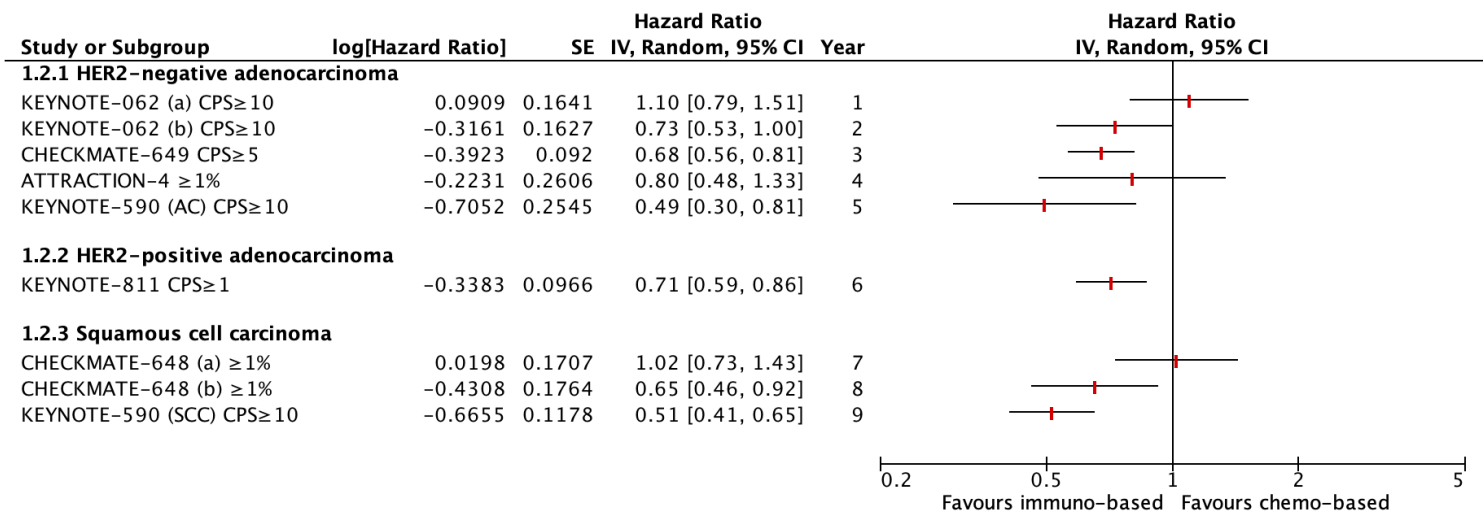


<b>ATTRACTION-4</b> (Kang, 2022)	RCT	Nivolumab + CT n= 362	Placebo + CT n= 362	GC/GEJC	TPS 1% or more	OS PFS AE QoL (FACT-Ga)
<b>KEYNOTE-590</b> (Sun, 2021)	RCT	Pembrolizumab + CT n= 373 (AC: n=99)	Placebo + CT n= 376 (AC: n=102)	EC/GEJC <sup>a</sup>	CPS 10 or more	OS PFS AE
<b>HER2-positive adenocarcinoma</b>						
<b>KEYNOTE-811</b> (Janjigian, 2021; Janjigian, 2023)	RCT	Pembrolizumab + trastuzumab + CT n= 350	Placebo + trastuzumab + CT n= 348	GC/GEJC	CPS 1 or more	OS PFS AE
<b>Squamous cell carcinoma</b>						
<b>CHECKMATE-648 (a)</b> (Doki, 2022)	RCT (3 arms*)	Nivolumab + ipilimumab n= 325	CT n= 324	EC	TPS 1% or more	OS PFS AE QoL (FACT-E)
<b>CHECKMATE-648 (b)</b> (Doki, 2022)	RCT (3 arms*)	Nivolumab + CT n= 321	CT n= 324	EC	TPS 1% or more	OS PFS AE QoL (FACT-E)
<b>KEYNOTE-590</b> (Sun, 2021)	RCT	Pembrolizumab + CT n= 373 (SCC: n=274)	Placebo + CT n= 376 (SCC: n=274)	EC/GEJC <sup>a</sup>	CPS 10 or more	OS PFS AE
<p><b>* three-arm RCT: two comparisons</b></p> <p>AC = adenocarcinoma, AE = adverse events, CPS = combined positive score, CT = chemotherapy EC = esophageal cancer, GC = gastric cancer, GEJC = gastro-oesophageal junction cancer, NR = not reported , OS = overall survival, PFS = progression-free survival, TPS = tumor proportion score, QoL = quality of life, SCC = squamous cell carcinoma</p> <p><sup>a</sup> Siewert type 1 (GEJC not defined in the other included studies)</p>						





**Figure 1. Outcome Overall survival with immunotherapy based regimen versus chemotherapy based regimen alone in PD-L1 subgroups**



**Figure 2. Outcome Progression-free survival with immunotherapy based regimen versus chemotherapy based regimen alone in PD-L1 subgroups**

### HER2-negative adenocarcinoma

Four studies reported outcomes for patients with a HER2-negative adenocarcinoma: KEYNOTE-062 (Shitara, 2020), CheckMate 649 (Janjigian, 2021), ATTRACTION-4 (Kang, 2022) and KEYNOTE-590 (Sun, 2021). The KEYNOTE-590 trial also included patients with a squamous cell carcinoma.

#### Overall survival (critical)

The median OS in the three-armed KEYNOTE-062 study was 10.6 months (95% CI: 7.7 to 13.8) in the pembrolizumab group versus 11.1 months (95% CI: 9.2 to 12.8) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 0.91 (95% CI: 0.74 to 1.10).

The median OS was 12.5 months (95% CI: 10.8 to 13.9) in the pembrolizumab plus CT group versus 11.1 months (95% CI: 9.2 to 12.8) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 0.85 (95%

CI: 0.70 to 1.03). Nor pembrolizumab plus chemotherapy nor pembrolizumab monotherapy was superior to chemotherapy for OS in this population. Pembrolizumab was found to be non-inferior to chemotherapy for OS (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1).

The median OS in the CheckMate 649 study was 13.8 months (95% CI: 12.6 to 14.6) in the nivolumab plus CT group versus 11.6 months (95% CI: 10.9 to 12.5) in the CT group. The HR was 0.80 (99.3% CI: 0.68 to 0.94) favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS in the ATTRACTION-4 study was 17.5 months (95% CI: 15.7 to 20.8) in the nivolumab plus CT group versus 17.2 months (95% CI: 15.2 to 19.7) in the placebo plus CT group. The HR was 0.90 (95% CI: 0.75 to 1.08) favoring nivolumab plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS in the KEYNOTE-590 study was 12.4 months (95% CI: 10.5 to 14.0) in the pembrolizumab plus CT group versus 9.8 months (95% CI: 8.8 to 10.8) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The hazard ratio (HR) was 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with adenocarcinoma (n=201), the HR for OS was 0.74 (95% CI: 0.54 to 1.02) (Sun, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Overall survival – PD-L1 subgroups (critical)*

In the three-armed KEYNOTE-062 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median OS in this subgroup was 17.4 months (95% CI: 9.1 to 23.1) in the pembrolizumab group (n=92) versus 10.8 months (95% CI: 8.5 to 13.8) in the CT group (n=90). The HR for this comparison was 0.69 (95% CI: 0.49 to 0.97) favoring pembrolizumab. This difference was considered clinically relevant. The median OS in this subgroup was 12.3 months (95% CI: 9.5 to 14.8) in the pembrolizumab plus CT group (n=99) versus 10.8 months (95% CI: 8.5 to 13.8) in the CT group (n=90). The HR for this comparison was 0.85 (95% CI: 0.62 to 1.17) (Shitara, 2020) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the CheckMate 649 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 5 or more. The median OS in this subgroup was 14.4 months (95% CI: 13.1 to 16.2) in the nivolumab plus CT group (n=473) versus 11.1 months (95% CI: 10.0 to 12.1) in the CT group (n=482). The HR was 0.71 (98.4% CI: 0.59 to 0.86) favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

In the ATTRACTION-4 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of 1% or more. The median OS in this subgroup was 16.6 months (95% CI: 10.5 to 22.7) in the nivolumab plus CT group (n=58) versus 16.6 months (95% CI: 10.1 to 23.5) in the placebo plus CT group (n=56). The HR was 1.06 (95% CI: 0.67 to 1.68) favoring placebo plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median OS in this subgroup was 13.5 months (95% CI: 11.1 to 15.6) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 9.4 months (95% CI: 8.0 to 10.7) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.62 (95%

CI: 0.49 to 0.78) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

In patients in this subgroup with adenocarcinoma (n=97), the HR was 0.83 (95% CI: 0.52 to 1.34) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

### *Progression-free survival*

The median PFS in the three-armed KEYNOTE-062 study was 2.0 months (95% CI: 1.5 to 2.8) in the pembrolizumab group versus 6.4 months (95% CI: 5.7 to 7.0) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 1.66 (95% CI: 1.37 to 2.01).

The median PFS was 6.9 months (95% CI: 5.7 TO 7.3) in the pembrolizumab plus CT group versus 6.4 months (95% CI: 5.7 to 7.0) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 0.84 (95% CI: 0.70 to 1.02). Pembrolizumab plus chemotherapy was not superior to chemotherapy for PFS in this population.

The median PFS in the CheckMate 649 study was 7.7 months (95% CI: 7.1 to 8.5) in the nivolumab plus CT group versus 6.9 months (95% CI: 6.6 to 7.1) in the CT group. The HR was 0.77 (95% CI: 0.68 to 0.87) favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS in the ATTRACTION-4 study was 10.5 months (95% CI: 8.4 to 14.8) in the nivolumab plus CT group versus 8.3 months (95% CI: 7.0 to 9.4) in the placebo plus CT group. The HR was 0.68 (98.5% CI: 0.51 to 0.90) favoring nivolumab plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median PFS in the KEYNOTE-590 study was 6.3 months (95% CI: 6.2 to 6.9) in the pembrolizumab plus CT group versus 5.8 months (95% CI: 0.55 to 0.76) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The HR was 0.65 (95% CI: 0.55 to 0.76) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with adenocarcinoma (n=201), the HR for PFS was 0.63 (95% CI: 0.46 to 0.87) (Sun, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

### *Progression-free survival – PD-L1 subgroups*

In the three-armed KEYNOTE-062 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median PFS in this subgroup was 2.9 months (95% CI: 1.6 to 5.4) in the pembrolizumab group (n=92) versus 6.1 months (95% CI: 5.3 to 6.9) in the CT group (n=90). The HR for this comparison was 1.10 (95% CI: 0.79 to 1.51) favoring CT.

The HR for the comparison pembrolizumab plus CT (n=99) versus CT (n=90) was 0.73 (95% CI: 0.53 to 1.00) favoring pembrolizumab plus CT, but the median PFS in months was not given (Shitara, 2020). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In the CheckMate 649 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 5 or more. The median PFS in this subgroup was 7.7 months (95% CI: 7.0 to 9.2) in the nivolumab plus CT group (n=473) versus 6.0 months (95% CI: 5.6 to 6.9) in the CT group (n=482). The HR was 0.68 (98% CI: 0.56 to 0.81)

favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In the ATTRACTION-4 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of 1% or more. The median PFS in this subgroup was 8.3 months (95% CI: 4.3 to 12.5) in the nivolumab plus CT group (n=58) versus 4.4 months (95% CI: 3.6 to 11.1) in the placebo plus CT group (n=56). The HR was 0.80 (95% CI: 0.48 to 1.33) favoring nivolumab plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median PFS in this subgroup was 7.5 months (95% CI: 6.2 to 8.2) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 5.5 months (95% CI: 4.3 to 6.0) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.51 (95% CI: 0.41 to 0.65) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In patients in this subgroup with adenocarcinoma (n=97), the HR was 0.49 (95% CI: 0.30 to 0.81) favoring pembrolizumab plus CT.

### *Adverse events*

In the three-armed KEYNOTE-062 study, treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred in 43/254 patients (17%) in the pembrolizumab group, versus 183/250 patients (73%) in the pembrolizumab plus CT group, versus 169/244 (69%) in the CT group (Shitara, 2020).

The RR for the comparison pembrolizumab versus CT was 0.24 (95% CI: 0.18 to 0.33) favoring pembrolizumab. This difference was considered clinically relevant.

The RR for the comparison pembrolizumab plus CT versus CT was 1.06 (95% CI: 0.94 to 1.18) favoring CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the CheckMate 649 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 466/782 patients (60%) in the nivolumab plus CT group versus 341/767 patients (44%) in the CT group. The most common adverse events were nausea, diarrhea and peripheral neuropathy (Janjigian, 2021). The RR for this comparison was 1.34 (95% CI: 1.22 to 1.48) favoring CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the ATTRACTION-4 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 71/359 patients (20%) in the nivolumab plus CT group versus 57/358 patients (16%) in the placebo plus CT group. The most common adverse events were neutrophil count decreased, platelet count decreased and decreased appetite (Kang, 2022). The RR for this comparison was 1.24 (95% CI: 0.91 to 1.70) favoring placebo plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 370/370 patients (100%) in the pembrolizumab plus CT group versus 318/370 patients (86%) in the placebo plus CT group. The most common adverse events were decreased neutrophil count, anaemia and neutropenia (Sun, 2021). The risk ratio (RR) for this comparison was 1.03 (95% CI: 0.97 to 1.10) favoring placebo plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

Adverse events were not reported for histology subgroups.

### *Quality of life*

Quality of life was assessed with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus (FACT-E) questionnaires.

Quality of life was a pre-specified end point in the KEYNOTE-062 study, but no results were reported yet (Shitara, 2020).

In the CheckMate 649 study, baseline mean FACT-Ga scores were similar between the nivolumab plus CT group (126.6 [28.3]) and the CT group (126.8 [26.8]). The least squares mean difference between the two groups favored nivolumab plus CT, but the result did not exceed the minimally important difference of 15.1 points (Janjigian, 2021).

In the ATTRACTION-4 study, baseline FACT-Ga total scores were similar between the nivolumab plus CT group and the placebo plus CT group. The HR for time to symptom deterioration was 0.86 (95% CI: 0.70 to 1.06) (Kang, 2022).

Quality of life was a pre-specified end point in the KEYNOTE-590 study, but no results were reported yet (Sun, 2021).

### **HER2-positive adenocarcinoma**

One study reported outcomes for patients with a HER2-positive adenocarcinoma: KEYNOTE-811 (Janjigian, 2021; Janjigian, 2023).

### *Overall survival (critical)*

OS was not reported in the results of the protocol-specified first interim analysis of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2021).

At the third interim analysis (Janjigian, 2023), the median OS was 20.0 months (95% CI: 17.8-22.1) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 16.8 months (95% CI: 15.0-18.7) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.84 (95% CI: 0.70 to 1.01) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

### *Overall survival – PD-L1 subgroup (CPS≥1) (critical)*

In the KEYNOTE-811 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 1 or more. The median OS in this subgroup was 20.0 months (95% CI: 17.9 to 22.7) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 15.7 months (95% CI: 13.5 to 18.5) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.81 (95% CI: 0.67 to 0.98) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

### *Progression-free survival*

PFS was not reported in the results of the protocol-specified first interim analysis of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2021).

At the third interim analysis (Janjigian, 2023), the median PFS was 10.0 months (95% CI: 8.6 to 12.2) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 8.1 months (95% CI: 7.1 to 8.6) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.73 (95% CI: 0.61 to 0.87) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Progression-free survival – PD-L1 subgroup (CPS $\geq$ 1)*

In the KEYNOTE-811 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 1 or more. The median PFS in this subgroup was 10.9 months (95% CI: 8.5 to 12.5) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 7.3 months (95% CI: 6.8 to 8.5) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.71 (95% CI: 0.59 to 0.86) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Adverse events*

In the KEYNOTE-811 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 248/350 patients (71%) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 225/348 patients (65%) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The most common adverse events were diarrhea and anaemia (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Quality of life*

Quality of life was not an endpoint of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2021; Janjigian, 2023).

### **Squamous cell carcinoma**

Two studies reported outcomes for patients with a squamous cell carcinoma: CheckMate 648 (Doki, 2022) and KEYNOTE-590 (Sun, 2021). The KEYNOTE-590 trial also included patients with a HER2-negative adenocarcinoma.

#### *Overall survival (critical)*

The median OS in the three-armed CheckMate 648 study was 13.2 months (95% CI: 11.1 to 15.7) in the nivolumab plus CT group versus 10.7 months (95% CI: 9.4 to 11.9) in the CT group. The HR was 0.74 (99.1% CI: 0.58 to 0.96) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS was 12.7 months (95% CI: 11.3 to 15.5) in the nivolumab plus ipilimumab group versus 10.7 months (95% CI: 9.4 to 11.9) in the CT group. The HR was 0.78 (98.2% CI: 0.62 to 0.98) favoring nivolumab plus ipilimumab (Doki, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS in the KEYNOTE-590 study was 12.4 months (95% CI: 10.5 to 14.0) in the pembrolizumab plus CT group versus 9.8 months (95% CI: 8.8 to 10.8) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The



hazard ratio (HR) was 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with squamous cell carcinoma (n=548), the HR for OS was 0.72 (95% CI: 0.60 to 0.88) (Sun, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Overall survival – PD-L1 subgroups (critical)*

In the three-armed CheckMate 648 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of 1% or more. The median OS in this subgroup was 15.4 months (95% CI: 11.9 to 19.5) in the nivolumab plus CT group (n=158) versus 9.1 months (95% CI: 7.7 to 10.0) in the CT group (n=157). The HR was 0.54 (99.5% CI: 0.37 to 0.80) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). This difference was considered clinically relevant. The median OS in this subgroup was 13.7 months (95% CI: 11.2 to 17.0) in the nivolumab plus ipilimumab group (n=158) versus 9.1 months (95% CI: 7.7 to 10.0) in the CT group (n=157). The HR was 0.64 (98.6% CI: 0.46 to 0.90) favoring nivolumab plus ipilimumab (Doki, 2022). This difference was considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, a OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median OS in this subgroup was 13.5 months (95% CI: 11.1 to 15.6) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 9.4 months (95% CI: 8.0 to 10.7) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.62 (95% CI: 0.49 to 0.78) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

In patients in this subgroup with squamous cell carcinoma (n=286), the HR was 0.57 (95% CI: 0.43 to 0.75) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

#### *Progression-free survival*

The median PFS in the three-armed CheckMate 648 study was 5.8 months (95% CI: 5.6 to 7.0) in the nivolumab plus CT group versus 5.6 months (95% CI: 4.3 to 5.9) in the CT group. The HR was 0.81 (98.5% CI: 0.64 to 1.04) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS was 2.9 months (95% CI: 2.7 to 4.2) in the nivolumab plus ipilimumab group versus 5.6 months (95% CI: 4.3 to 5.9) in the CT group. The HR was 1.26 (95% CI: 1.04 to 1.52) favoring CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS in the KEYNOTE-590 study was 6.3 months (95% CI: 6.2 to 6.9) in the pembrolizumab plus CT group versus 5.8 months (95% CI: 0.55 to 0.76) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The HR was 0.65 (95% CI: 0.55 to 0.76) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with squamous cell carcinoma (n=548), the HR for PFS was 0.65 (95% CI: 0.54 to 0.78) (Sun, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

#### *Progression-free survival – PD-L1 subgroups*

In the three-armed CheckMate 648 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of

1% or more. The median PFS in this subgroup was 6.9 months (95% CI: 5.7 to 8.3) in the nivolumab plus CT group (n=158) versus 4.4 months (95% CI: 2.9 to 5.8) in the CT group (n=157). The HR was 0.65 (98.5% CI: 0.46 to 0.92) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS in this subgroup was 4.0 months (95% CI: 2.4 to 4.9) in the nivolumab plus ipilimumab group (n=158) versus 4.4 months (95% CI: 2.9 to 5.8) in the CT group (n=157). The HR was 1.02 (98.5% CI: 0.73 to 1.43) favoring CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In the KEYNOTE-590 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median PFS in this subgroup was 7.5 months (95% CI: 6.2 to 8.2) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 5.5 months (95% CI: 4.3 to 6.0) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.51 (95% CI: 0.41 to 0.65) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In patients in this subgroup with squamous cell carcinoma (n=286), the HR was 0.53 (95% CI: 0.40 to 0.69) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

### *Adverse events*

In the three-armed CheckMate 648 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 147/310 patients (47%) in the nivolumab plus CT group versus 108/304 patients (36%) in the CT group. The most common adverse events were nausea, decreased appetite and stomatitis (Doki, 2022). The RR for this comparison was 1.33 (95% CI: 1.10 to 1.62) favoring CT. This difference was not considered clinically relevant.

Adverse events of grade 3 or higher occurred in 102/322 patients (32%) in the nivolumab plus ipilimumab group versus 108/304 patients (36%) in the CT group. The most common adverse events were nausea, decreased appetite and stomatitis (Doki, 2022). The RR for this comparison was 0.89 (95% CI: 0.72 to 1.11) favoring nivolumab plus ipilimumab. This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 370/370 patients (100%) in the pembrolizumab plus CT group versus 318/370 patients (86%) in the placebo plus CT group. The most common adverse events were decreased neutrophil count, anaemia and neutropenia (Sun, 2021). The risk ratio (RR) for this comparison was 1.03 (95% CI: 0.97 to 1.10) favoring placebo plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

Adverse events were not reported for histology subgroups.

### *Quality of life*

Quality of life was assessed with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus (FACT-E) questionnaires.

In the three-armed CheckMate 648 study, the least squares mean FACT-E change from baseline was 4.98 points (95% CI: 2.68 to 7.27) in the nivolumab plus CT group and 1.54 points (95% CI: -1.26 to 4.33) in the CT group. This result did not exceed the minimally important difference of 9.5 points (Doki, 2022).



The least squares mean FACT-E change from baseline was 3.45 points (95% CI: 0.96 to 5.94) in the nivolumab plus ipilimumab group and 1.54 points (95% CI: -1.26 to 4.33) in the CT group. This result did not exceed the minimally important difference of 9.5 points (Doki, 2022).

Quality of life was a pre-specified end point in the KEYNOTE-590 study, but no results were reported yet (Sun, 2021).

#### Level of evidence of the literature

The evidence for the outcomes overall survival (total population), progression-free survival (total population), adverse events and quality of life started at 'high'.

The evidence for the outcomes overall survival (PD-L1 subpopulations) and progression-free survival (PD-L1 subpopulations) was derived from observational data from subgroups of an RCT. Therefore the level of evidence started at 'low'.

#### **HER2-negative adenocarcinoma**

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias), inconsistency (unexplained heterogeneity) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias), inconsistency (unexplained heterogeneity) and indirectness (differences in populations (histology) and interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and imprecision (number of included patients). Therefore, the level of evidence was graded as low.

#### **HER2-positive adenocarcinoma**

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival – PD-L1 subgroup** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival – PD-L1 subgroup** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was not graded for the comparison pembrolizumab plus trastuzumab plus CT versus placebo plus trastuzumab plus CT, because none of the included studies reported this outcome.

### Squamous cell carcinoma

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in populations (histology) and interventions). Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias), indirectness (differences in interventions) and imprecision (number of included patients). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

### Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

*What is the effect of immunotherapy (with or without chemotherapy) compared to standard of care or best supportive care on overall survival, progression-free survival, adverse events and quality of life as first line therapy for patients with unresectable or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction, or oesophageal carcinoma?*

P:	patients with unresectable or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction, or oesophageal adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
I:	first-line immunotherapy +/- chemotherapy
C:	standard of care (chemotherapy) or best supportive care
O:	overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making, and progression-free survival, adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time to death from any cause
- Progression-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death from any cause
- Adverse events: Grade 3 or higher adverse events of any cause
- Quality of life: Quality of life measured by a validated instrument

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

*If median overall survival in control group  $\leq 12$  months:*

- Overall survival:  $>12$  weeks **and** hazard ratio (HR) $<0.7$

*If median overall survival in control group  $>12$  months:*

- Overall survival:  $>16$  weeks **and** hazard ratio (HR) $<0.7$
- Progression-free survival:  $>16$  weeks **and** hazard ratio (HR) $<0.7$
- Adverse events: absolute difference  $>5\%$  for lethal complications, or  $>25\%$  for serious complications
- Quality of life: validated questionnaire, e.g. Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga): 15.1 points or Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus (FACT-E): 9.5 points

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched from 2015 until 29-05-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 807 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews or randomized controlled trials (RCTs)
- Full-text English language publication
- Complying with the PICO criteria

We initially selected 176 studies based on title and abstract screening, from which one recent systematic review (Duan, 2023) was used as the basis for this literature summary. This systematic review included phase III RCTs with patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric oesophageal cancer, and compared immunotherapy-based regimens with chemotherapy alone. The outcomes that were reported were OS, PFS, ORR, DCR and/or AEs. Duan searched PubMed, Embase and Cochrane Library electronic databases with relevant search terms until June 2022. Detailed search strategies were published in supplemental tables (Duan, 2023).

After reading the full text of the RCTs published after the search date from the systematic review by Duan, seventeen RCTs were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 additional RCTs were included (Song, 2023; Xu, 2023).

### Results

The selected systematic review included nine RCTs. With the two additional RCTs, this resulted in eleven

studies that were included in the analysis of the literature. One publication of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2023) was added, as the first interim analysis (Janjigian, 2021) did not report the selected outcomes. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### GRADE

GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the main comparisons, subgroups and critical outcome measures. The credibility of subgroup effects was assessed using the following criteria:

1. Is the subgroup variable a characteristic specified at baseline or after randomization? (subgroup hypotheses should be developed a priori)
2. Is the subgroup difference suggested by comparisons within rather than between studies?
3. Does statistical analysis suggest that chance is an unlikely explanation for the subgroup difference?
4. Did the hypothesis precede rather than follow the analysis and include a hypothesized direction that was subsequently confirmed?
5. Was the subgroup hypothesis one of a smaller number tested?
6. Is the subgroup difference consistent across studies and across important outcomes?
7. Does external evidence (biological or sociological rationale) support the hypothesized subgroup difference?

When subgroup analyses were considered convincing and showed an interaction between the **PD-L1 status** and the magnitude of effect, we only graded the evidence for the subgroups and only presented conclusions for the subgroups.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-09-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

### Referenties

- 1 - Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.
- 2 - Duan X, Du H, Qi R, Yuan M, Shi J. The efficacy and safety of firstline antiPD1/PDL1 immunotherapy for gastric esophageal cancer: A systematic review and metaanalysis of phase III randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2023 Mar 28;25(5):216. doi: 10.3892/etm.2023.11915. PMID: 37123204; PMCID: PMC10133786.
- 3 - Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021

Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.

4 - Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, Barajas O, Bai Y, Shen L, Tang Y, Wyrwicz LS, Xu J, Shitara K, Qin S, Van Cutsem E, Tabernero J, Li L, Shah S, Bhagia P, Chung HC. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021 Dec;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34912120; PMCID: PMC8959470.

5 - Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY; KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Oct 19:S0140-6736(23)02033-0. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0. Epub ahead of print. PMID: 37871604.

6 - Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, Lee KW, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Chung IJ, Yamaguchi K, Kato K, Sym SJ, Kadowaki S, Tsuji K, Chen JS, Bai LY, Oh SY, Choda Y, Yasui H, Takeuchi K, Hirashima Y, Hagihara S, Boku N. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2):234-247. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35030335.

7 - Lu Z, Wang J, Shu Y, Liu L, Kong L, Yang L, Wang B, Sun G, Ji Y, Cao G, Liu H, Cui T, Li N, Qiu W, Li G, Hou X, Luo H, Xue L, Zhang Y, Yue W, Liu Z, Wang X, Gao S, Pan Y, Galais MP, Zaanen A, Ma Z, Li H, Wang Y, Shen L; ORIENT-15 study group. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2022 Apr 19;377:e068714. doi: 10.1136/bmj-2021-068714. PMID: 35440464; PMCID: PMC9016493.

8 - Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, Fan Q, Zhang Y, Zhao K, Chen Z, Gao S, Li J, Fu Z, Gu K, Liu Z, Wu L, Zhang X, Feng J, Niu Z, Ba Y, Zhang H, Liu Y, Zhang L, Min X, Huang J, Cheng Y, Wang D, Shen Y, Yang Q, Zou J, Xu RH; ESCORT-1st Investigators. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Sep 14;326(10):916-925. doi: 10.1001/jama.2021.12836. PMID: 34519801; PMCID: PMC8441593.

9 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd HER2negatief adenocarcinoom van de maag, gastrooesofageale overgang of oesofagus. *Med Oncol* 2022;25(4):29-34

10 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het lokaal irresectabel of gemetastaseerd oesofaguscarcinoom. *Med Oncol* 2022;25(4):37-42

11 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab combinatietherapie als eerstelijnsbehandeling bij het plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus. *Med Oncol* 2022; 25(10):42-48

12 - Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.

13 - Song Y, Zhang B, Xin D, Kou X, Tan Z, Zhang S, Sun M, Zhou J, Fan M, Zhang M, Song Y, Li S, Yuan Y, Zhuang W, Zhang J, Zhang L, Jiang H, Gu K, Ye H, Ke Y, Li J, Wang Q, Zhu J, Huang J; ASTRUM-007 investigators. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2023 Feb;29(2):473-482. doi: 10.1038/s41591-022-02179-2. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36732627; PMCID: PMC9941045.

14 - Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1874. PMID: 34454674.

- 15 - Wang ZX, Cui C, Yao J, Zhang Y, Li M, Feng J, Yang S, Fan Y, Shi J, Zhang X, Shen L, Shu Y, Wang C, Dai T, Mao T, Chen L, Guo Z, Liu B, Pan H, Cang S, Jiang Y, Wang J, Ye M, Chen Z, Jiang D, Lin Q, Ren W, Wang J, Wu L, Xu Y, Miao Z, Sun M, Xie C, Liu Y, Wang Q, Zhao L, Li Q, Huang C, Jiang K, Yang K, Li D, Liu Y, Zhu Z, Chen R, Jia L, Li W, Liao W, Liu HX, Ma D, Ma J, Qin Y, Shi Z, Wei Q, Xiao K, Zhang Y, Zhang Y, Chen X, Dai G, He J, Li J, Li G, Liu Y, Liu Z, Yuan X, Zhang J, Fu Z, He Y, Ju F, Liu Z, Tang P, Wang T, Wang W, Zhang J, Luo X, Tang X, May R, Feng H, Yao S, Keegan P, Xu RH, Wang F. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022 Mar 14;40(3):277-288.e3. doi: 10.1016/j.ccell.2022.02.007. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35245446.
- 16 - Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, Park SR, Ping L, Jiang Y, Zhang J, Wu X, Yao Y, Shen L, Kojima T, Gotovkin E, Ishihara R, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Jimenez-Fonseca P, Lin CY, Wang L, Shi J, Li L, Yoon HH. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2023 May;24(5):483-495. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00108-0. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37080222.

## Oesofaguscarcinoom - Specifieke perioperatieve maatregelen

De specifieke perioperatieve maatregelen bij de behandeling van een oesofaguscarcinoom worden in submodules besproken.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Oesofaguscarcinoom - Preoperatieve screening

### Uitgangsvraag

Waar dient de preoperatieve screening voor een oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom uit te bestaan?

### Aanbeveling

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.

### Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

### Onderbouwing

### 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 (9)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8). Nieuwe studies tonen aan dat de aanvullende waarde van laboratoriumonderzoek en ECG afwezig is (2). Recentelijk is een systematische analyse verricht van alle onderzoeken die het preoperatief onderzoek evalueren (9). 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) (10) (11). 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 (9)	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



## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

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

## Oesofaguscarcinoom - Voeding

De perioperatieve maatregelen t.a.v. voeding bij oesofaguscarcinoom worden in submodules beschreven.

Zie ook de richtlijn Algemene voedings- en dieetbehandeling van de LWDO.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

# Oesofaguscarcinoom - Preventie ondervoeding in de preoperatieve fase

## Uitgangsvraag

Welke maatregelen dienen genomen te worden ter preventie van ondervoeding in de preoperatieve fase bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (1); Mercer (4); Kelley (3); Blazeby (14)

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

Niveau 3: C Bozzetti (1); Blazeby (14); Bruun (12)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9). 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 (7). 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 (9).

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

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% (3) (11) (12) (13). Deze variatie heeft te maken met onduidelijkheden omtrent de definitie. Het is niet duidelijk wat precies wordt verstaan onder ondervoeding (11).

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 (3) (7) (9) (10) (14). Preoperatieve ondervoeding gaat samen met een verhoogde postoperatieve morbiditeit en mortaliteit (zie module Eiwit- en energiebehoefte in de postoperatieve fase) (1) (7) (12) (14) (15) (16). Zie ook [voedingsrichtlijn](#) op Oncoline.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. [Semin Oncol Nurs 1999;15:250-9.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - Mercer CD, Mungara A. Enteral feeding in esophageal surgery. [Nutrition 1996;12:200-1.](#)
- 5 - Porocho D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. [Cancer Nurs 1995;18:206-14.](#)
- 6 - Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. [Semin Oncol Nurs 1999;15:17-25.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - 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.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.
- 11 - Baldwin C, Parsons T, Logan S. Dietary advice for illness-related malnutrition in adults. [Cochrane Database Syst Rev 2004;\(3\).](#)
- 12 - Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. [Clin Nutr 1999;18:141-7.](#)
- 13 - Meguid MM, Campos AC, Hammond WG. Nutritional support in surgical practice: Part I. [Am J Surg 1990;159:345-58.](#)
- 14 - Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer. [Gut 2001;49:227-30.](#)
- 15 - ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines, Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. [JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26\(1 Suppl.\):1SA-138SA.](#)
- 16 - Jolliet P, Pichard C, Biolo G, Chiolerio R, Grimbale G, Leverve X, et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. [Clin Nutr 1999;18:47-56.](#)

# Oesofaguscarcinoom - Insuline- en glucosetoediening pre- en postoperatieve fase

## Uitgangsvraag

Welke maatregelen zijn zinvol ten aanzien van perioperatieve insuline- en glucosetoediening bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (4); D Thorell (2)

### Samenvatting literatuur

Insulineresistentie is van invloed op zowel het glucose-, vet- als eiwitmetabolisme (1) (2). 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 (3) (4).

Een orale, bij voorkeur polymere, koolhydraatbron tot twee à drie uur voor de operatie zou even effectief zijn als intraveneuze glucosetoediening (5). 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 (2).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

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

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

3 - Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care

2001;4:255-9.

4 - 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.

5 - Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. Surgery 2000;128:757-60.

# Oesofaguscarcinoom - Orale bijvoeding in de perioperatieve fase

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van orale bijvoeding in de perioperatieve fase bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (2): B MacFie (1)

## Samenvatting literatuur

In het gerandomiseerde onderzoek van MacFie werd bij 100 patiënten die een electieve gastro-intestinale chirurgische ingreep ondergingen, de effectiviteit van bijvoeding geëvalueerd (1).

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 (1).

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 (2). 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 (2).

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 (tricepshuidplooidikte) of knijpkracht. Tussen beide groepen was geen significant verschil aantoonbaar (2).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - 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.

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



# Oesofaguscarcinoom - Immunonutritie in de perioperatieve fase

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van immunonutritie in de perioperatieve fase bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

Bij ernstig zieke patiënten is terughoudendheid geboden met argininerijke immunonutritie.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (2); Heyland (3); A2 Senkal (5)

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 (6); Bertolini (7)

### Samenvatting literatuur

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 (1). 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 (2) (3) (4). 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) (3). De uitkomsten van het gerandomiseerde onderzoek dat is uitgevoerd na publicatie van deze drie meta-analyses, zijn overeenkomstig (5).

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) (6) (7). Zowel in de artikelen als de reviews komt niet duidelijk naar voren hoeveel patiënten met een oesofaguscarcinoom zijn geïncludeerd.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Tepaske R. Immunonutritie bij intensive care patiënten. Ned Ver Intensive Care Monitor 2001;4:19-29.
- 2 - Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. Crit Care Med 1999;27:2799-805.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Senkal M, Zumbel 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.
- 6 - Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med 1998;26:1164-72.
- 7 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Eiwit-, energiebehoefte en overvoeding postoperatief

## Uitgangsvraag

Wat is een adequate eiwit- en energiebehoefte in de postoperatieve fase bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 3: C Bruce (5); Bozzetti (9)

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

Niveau 3: C Bruce (5); Bruun (2); Sato (8)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4) (5). Het optreden van naadlekkage hangt onder andere samen met ernstige ondervoeding (6).

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 (4) (7).

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 (4).

Een transthoracale oesofagusresectie met lymfklierdissectie resulteert in een significante toename van de 'Resting Energy Expenditure' (REE) ten opzichte van de preoperatieve situatie (5) (8).

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 (2). 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Joliet P, Pichard C, Biolo G, Chiolero R, Grimble G, Leverve X, et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. Clin Nutr 1999;18:47-56.
- 5 - 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).
- 6 - 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.
- 7 - Sauerwein HP, Romijn JA, Soeters PB. Kunstmatige voeding bij door ziekte veranderde stofwisseling. 2e ed. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1998.
- 8 - 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.
- 9 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Voedingsgerelateerde klachten in de postoperatieve fase

## Uitgangsvraag

Wat is geïndiceerd ten aanzien van het opsporen en behandelen van voedingsgerelateerde klachten in de postoperatieve fase bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

Het verdient aanbeveling in de postoperatieve fase langdurig het lichaamsgewicht, de voedselinname en de aanwezigheid van aan voeding gerelateerde klachten te evalueren.

Bij gewichtsverlies, onvoldoende inname en bij klachten, kan door middel van dieetadviezen zo nodig met orale drinkvoeding dan wel (nachtelijke) enterale voeding worden geprobeerd gewichtsverlies te voorkomen en de voedingstoestand te verbeteren.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (3); C Baba (1); De Boer (2); McLarty (4)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4).

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 (5). Na vijf jaar ervaart 84% van de patiënten na operatie nog altijd voedingsgerelateerde klachten (4). Volgens enkele auteurs is 30% van de patiënten tien jaar na de operatie niet tevreden over de dagelijkse voedselinname (2) (6).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Enterale voeding algemeen, pre- en postoperatief

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van enterale voeding bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (8); D Parshad (7)

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

Niveau 3: C Wakefield (9)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (1). Enterale voeding reduceert zowel de metabole respons op stress als de aanmaak van acute fase-eiwitten en wordt gezien als de kunstmatige voeding van eerste keuze (3) (4) (5).

Complicaties van het toedienen van sondevoeding zijn fysiologisch, mechanisch, technisch of infectieus van aard (1) (3) (6). Het is onduidelijk of het ontbreken van peristaltiek een contra-indicatie is voor enterale voeding (1) (3) (6).

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 middenarmspieromtrek, het serumalbumine en stijging van het gewicht bij 74% van de patiënten worden waargenomen (7).

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 (8) (7).

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 (9). Migratie van de sonde, metabole ontregelingen en voedingsgerelateerde maagdarmklachten blijken na de operatie snel en eenvoudig te corrigeren (10). Het aantal complicaties met een naaldkatheter-jejunostomie wordt geschat op circa 2% (11).

Mede gezien de prevalentie van ondervoeding bij patiënten met een oesofaguscarcinoom is het van belang na de oesofagusresectie vroeg te starten met enterale voeding (10). 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 (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18). Iedere twee dagen die men op de IC later met voedingstherapie begint, verlengt de ziekenhuisopname met één dag (19).

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 (12) (3) (14) (15) (16) (17) (18) (20) (21) (22). Redenen om langdurig na de operatie te voeden zijn: lekkage van de anastomose, aspiratie, anorexie en postoperatieve complicaties die leiden tot intubatie (11).

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

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - Akkersdijk WL, Vos A, Werken C van der. [Feeding tubes for tube feeding]. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:557-61.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Russell MK, Charney P. Is there a role for specialized enteral nutrition in the intensive care unit? Nutr Clin Pract 2002;17:156-68.
- 6 - Tapia J, Murguía R, García G, los Monteros PE, Onate E. Jejunostomy: techniques, indications, and complications. World J Surg 1999;23:596-602.
- 7 - 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.

8 - 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.

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

10 - Mercer CD, Mungara A. Enteral feeding in esophageal surgery. Nutrition 1996;12:200-1.

11 - Brock MV, Venbrux AC, Heitmiller RF. Percutaneous replacement jejunostomy after esophagogastrectomy. J Gastrointest Surg 2000;4:407-10 .

12 - 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.

13 - 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.

14 - 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.

15 - 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.

16 - 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.

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

18 - Oudemans-van Straaten HM. Maatregelen ter bevordering van maagontlediging bij enterale voeding. Neth J Crit Care 2004;6:18 -27.

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

20 - 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.

21 - Salasidis R, Fleiszer T, Johnston R. Air insufflation technique of enteral tube insertion: a randomized, controlled trial. Crit Care Med 1998;26:1036-9.

22 - Schwartz DB. Enhanced enteral and parenteral nutrition practice and outcomes in an intensive care unit with a hospital-wide performance improvement process. JAm Diet Assoc 1996;96:484-9.

# Oesofaguscarcinoom - Parenterale voeding algemeen, pre- en postoperatief

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van parenterale voeding bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 3: A2 Bozetti (4)

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

Niveau 1: A1 Heyland (2)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2). 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 (3).

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 (2). 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 (4). 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 (5).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- 1 - Akkersdijk WL, Vos A, Werken C van der. [Feeding tubes for tube feeding]. Ned Tijdschr Geneeskd 1998;142:557-61.
- 2 - Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence. Crit Care Clin 1998;14:423-40.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - SDD

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van selectieve darmdecontaminatie (SDD) bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er is sprake van slechts twee oudere gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten die een oesofagusresectie ondergaan (3) (5). Er zijn verschillende RCT's die er op wijzen dat het gebruik van selectieve darmdecontaminatie bij IC-patiënten leidt tot een mortaliteitsreductie (6) (8) (9) (10). 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.

## Onderbouwing

### 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 (6); de Smet (7); A2 Tettersoo (5); B Riedl (3)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3) (4) (5). 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 (6).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Bricard H, Deshayes JP, Sillard B, Lefrancois C, Delassus P, Lochu T, et al. [Antibiotic prophylaxis in surgery of the esophagus]. Ann Fr Anesth Reanim 1994;13(5 suppl):S161-8 .
- 2 - Giercksky KE, Danielsen S. Antimicrobial prophylaxis in upper gastrointestinal, biliary, stomach and oesophageal surgery. Scand J Infect Dis Suppl 1990;70:45-51 .
- 3 - Riedl S, Peter B, Geiss HK, Aulmann M, Bach A, Lehnert T. [Microbiological and clinical effects of selective bowel decontamination in transthoracic resection of carcinoma of the esophagus and cardia]. Chirurg 2001;72:1160-70.
- 4 - Sharpe DA, Renwick P, Mathews KH, Moghissi K. Antibiotic prophylaxis in oesophageal surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1992;6:561-4.
- 5 - Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. Lancet 1990;335:704-7.
- 6 - Jonge E de, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet 2003;362:1011-6.
- 7 - 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
- 8 - 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.
- 9 - Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. Chest 1994;105:1101-8.
- 10 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Normotherapie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van normotherapie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (10); B Kongsayreepong (13); Kurz (14)

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

Niveau 2: B Bock (1); Frank (15); Kurz (3); Schmied (6); Winkler (8)

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 (17); B Bock (1)

## Samenvatting literatuur

Peroperatieve hypothermie (< 36°C) kan het risico op wondinfecties, bloedingen, cardiale complicaties en een vertraagd herstel verhogen (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8). Het is bekend dat patiënten vaak al met een lagere temperatuur op de operatiekamer arriveren (36,1-36,4°C) (9).

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 (10) (11).

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 (10) (12) (13) (14). 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 (4).

Hypothermie verhoogt tevens de kans op cardiale complicaties. Postoperatief rillen verhoogt het metabolisme en kan leiden tot een zuurstofgebrek waardoor myocardiischemie kan ontstaan (15) (16). 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 (1) (17).

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

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Bock M, Muller J, Bach A, Bohrer H, Martin E, Motsch J. Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy. Br J Anaesth 1998;80:159-63 .
- 2 - Caldwell MT, Murphy PG, Page R, Walsh TN, Hennessy TP. Timing of extubation after oesophagectomy. Br J Surg 1993;80:1537-9.
- 3 - Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. N Engl J Med 1996;334:1209-15.
- 4 - Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. Anesthesiology 1997;87:1318-23.
- 5 - Macario A, Dexter F. What are the most important risk factors for a patient's developing intraoperative hypothermia? Anesth Analg 2002;94:215-20.
- 6 - Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet 1996;347:289-92.
- 7 - Nieuwenhoven CA van, Buskens E, Tiel FH van, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. JAMA 2001;286:335-40.
- 8 - Winkler M, Akca O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkilic CF, et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. Anesth Analg 2000;91:978-84 .
- 9 - Mitchell AM, Kennedy RR. Preoperative core temperatures in elective surgical patients show an unexpected skewed distribution. Can J Anaesth 2001;48:850-3.
- 10 - Sessler DI. Perioperative heat balance. Anesthesiology 2000;92:578-96.
- 11 - Stoneham M, Howell S, Neill F. Heat loss during induction of anaesthesia for elective aortic surgery. Anaesthesia 2000;55:79-82.
- 12 - Joris J, Ozaki M, Sessler DI, Hardy AF, Lamy M, McGuire J, et al. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. Anesthesiology 1994;80:268-77.
- 13 - Kongsayreepong S, Chaibundit C, Chadpaibool J, Komoltri C, Suraseranivongse S, Suwannanonda P, et al. Predictor of core hypothermia and the surgical intensive care unit. Anesth Analg 2003;96:826-33.
- 14 - Kurz A, Plattner O, Sessler DI, Huemer G, Redl G, Lackner F. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/isoflurane anesthesia is lower in elderly than in young patients. Anesthesiology 1993;79:465-9.

- 15 - Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. JAMA 1997;277:1127-34 .
- 16 - Motamed S, Klubien K, Edwardes M, Mazza L, Carli F. Metabolic changes during recovery in normothermic versus hypothermic patients undergoing surgery and receiving general anesthesia and epidural local anesthetic agents. Anesthesiology 1998;88:1211-8.
- 17 - Forstot RM. The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia. J Clin Anesth 1995;7:657-74.
- 18 - Ng SF, Oo CS, Loh KH, Lim PY, Chan YH, Ong BC. A comparative study of three warming interventions to determine the most effective in maintaining perioperative normothermia. Anesth Analg 2003;96:171-6.



# Oesofaguscarcinoom - Glucoseregulatie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van glucoseregulatie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

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

## Onderbouwing

### 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 insulinetherapie is superieur in vergelijking met subcutane toediening van insuline.

Niveau 3: A1 Kao (3); A2 Van den Berghe (1); Hafidh (2)

### Samenvatting literatuur

Er is geen onderzoek verricht naar intensieve insulinetherapie bij patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan. Inmiddels zijn vier RCT's gedaan over het effect van 'intense insulinetherapie' en reductie van infecties (SSI's) (1) (2). 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 insulinetherapie versus standaardtherapie (streefwaarde < 10 mmol/l) werd aangetoond (3).

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

### Referenties

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

2 - 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

3 - Kao LS, Perioperative glycaemic control regimens for preventing surgical site infections in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD006806.

# Oesofaguscarcinoom - Vochtbeleid

## Uitgangsvraag

Welk perioperatief vochtbeleid is geïndiceerd bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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  $> 1,5\times$  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  $< 40-60$  ( $\times 10^9/l$ ) kan overwogen worden om trombocyten toe te dienen (CBO-richtlijn Bloedtransfusie).

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 2: B Gan (1); Lang (12); C Holte (6); Holte (7)

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

Niveau 2: B Huraux (11); Huttner (9); C Treib (10)

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

Niveau 3: B Brandstrup (3); C Lobo (4); Buise (5)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2). 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 (3) (4). In een studie wordt aangetoond dat een restrictief vochtbeleid bij patiënten met oesofagusresectie de kans op pulmonale complicaties verlaagt (5).

Tijdens de intraoperatieve fase wordt vocht toegediend ter compensatie van het preoperatieve vochttekort en de cardiovasculaire effecten van de anesthesie (6) (7). 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 (8). 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) (9) (10), 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 (11).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, Moalem H el, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. Anesthesiology 2002;97:820-6.
- 2 - Moretti EW, Robertson KM, Moalem H el, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. Anesth Analg 2003;96:611-7.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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
- 6 - Holte K, Kehlet H. Compensatory fluid administration for preoperative dehydration – does it improve outcome? Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:1089-93.
- 7 - Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. Br J Anaesth 2002;89:622-32.
- 8 - Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1): CD001319.
- 9 - 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.
- 10 - Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. Intensive Care Med 1999;25:258-68.
- 11 - 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.
- 12 - Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg 2001;93:405-9.

# Oesofaguscarcinoom - Analgesie

## Uitgangsvraag

Welke vorm van analgesie is aan te bevelen bij patiënten met een (thoraco-)abdominale oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (8); Rodgers (9); Ballantyne (10)

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 (11); Park (5); Peyton (4); Rigg (3)

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

Niveau 3: B Chandrashekar (7); C Terai (6)

## Samenvatting literatuur

### 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 geïnceludeerd. De meta-analyses laten zien dat een thoracale epidurale analgesie gepaard gaat met een reductie van pulmonale complicaties en met verbetering van de darmfunctie (1) (2).

### 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 (3)

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 (4).

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 geïnccludeerd, lijkt het verdedigbaar de conclusies van toepassing te achten op de oesofagusresectie als vorm van grote bovenbuikchirurgie (5).

#### 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 (6).

#### Niet-gerandomiseerde onderzoeken

De bovenstaande bevindingen dat postoperatieve (thoracale) epidurale analgesie een superieure pijnstilling bewerkstelligt, waardoor de gewenste vroege extubatie eerder kan gebeuren, wordt ondersteund door enkele niet-gerandomiseerde onderzoeken. Een 'single centre trial' vergeleek retrospectief 76 patiënten die een oesofagusresectie ondergingen in de periode 1993 tot 2001. Bijna alle patiënten ontvingen epidurale

analgesie. Er werden 73 patiënten geëxtubeerd op de operatiekamer en drie patiënten behoefden langdurige beademing. Tien procent behoefde reëntubatie, namelijk 7 van de 73 patiënten. De epidurale analgesie was bij 67 patiënten voldoende. Negen patiënten hadden intraveneuze morfine via een PCA-pomp vanwege het mislukken van een epidurale katheter of het weigeren daarvan; geen van de negen had reëntubatie nodig. De auteurs concludeerden dat directe extubatie op de operatiekamer mede door de thoracale epidurale analgesie kan gebeuren. Deze patiënten behoefden geen intensive care-verpleging tenzij er moest worden gereïntubeerd (7).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - Terai T, Yukioka H, Fujimori M. Administration of epidural bupivacaine combined with epidural morphine after esophageal surgery. [Surgery 1997;121:359-65.](#)
- 7 - 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.](#)
- 8 - Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. [Anesth Analg 2001;93:853-8.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)



# Oesofaguscarcinoom - Pulmonale complicaties

## Uitgangsvraag

Welke maatregelen zijn geïndiceerd ten aanzien van pulmonale complicaties bij oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (1); Bartels (2); Bollschweiler (3); Karl (4); Patti (5)

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 (7)

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

Niveau 3: C Fagevik (13); Gosselink (10); Buise (8); Hafidh (9)

## Samenvatting literatuur

De perioperatieve mortaliteit van oesofaguscarcinoom bedraagt 3-10% in gespecialiseerde centra, en is voor ongeveer 70% gerelateerd aan cardiopulmonale complicaties (1) (2) (3) (4). Postoperatieve pulmonale complicaties treden bij ongeveer 30% van alle oesofagusresecties op. De complicaties bestaan uit: pneumonie, pleura-effusie, chylothorax, ARDS, atelectase en longembolie (1). Deze complicaties treden vooral op bij patiënten die een thoracotomie ondergaan en minder bij de transhiatale oesofagusresectie (5).

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 PaCO<sub>2</sub> en verlaagde PaO<sub>2</sub> gerelateerd aan postoperatieve pulmonale complicaties. De longfunctieparameters zijn het best onderzocht. Zo kunnen met behulp van een 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 (1).

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 operateur, perioperatieve vochttoediening, het gebruik van inotropie en cardiovasculaire instabiliteit zijn geassocieerd met het ontstaan van ARDS (6).

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 (7). 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 (8). Een randomized clinical trial uitgevoerd onder hoog-risicopatiënten die een CABG moesten ondergaan, liet een reductie zien van de postoperatieve pulmonale complicaties (9). In een onderzoek werd fysiotherapie vergeleken met fysiotherapie aangevuld met gebruik van een 'incentive' spirometer (10). 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 protocollen' vergeleken met conventionele beademingsstrategieën een reductie van mortaliteit, beademingsduur en plasma interleukine (IL)-6 spiegels laat zien (11). In een gerandomizeerde trial gaf protective lung ventilation tijdens één long beademing voor oesofagusresectie significant lagere IL-6 spiegels, verbeterde oxygenatie en verkorte beademingsduur (12).

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## **Referenties**

- 1 - Avendano CE. Pulmonary complications after esophagectomy. Ann Thorac Surg 2002;3:922-6 .
- 2 - Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. Br J Surg 1998;85:840-4 .
- 3 - 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 .
- 4 - Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrrectomy. Ann Surg 2000;231:635-43.
- 5 - Patti MG, Wiener-Kronish JP, Way LW, Pellegrini CA. Impact of transhiatal esophagectomy on cardiac and respiratory function. Am J Surg 1991;162:563-6.
- 6 - Kao LS, Perioperative glycaemic control regimens for preventing surgical site infections in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD006806.
- 7 - Sato N, Koeda K, Ikeda K, Kimura Y, Aoki K, Iwaya T, et al. Randomized study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. Ann Surg 2002;236:2-190.
- 8 - 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
- 9 - 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
- 10 - 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.
- 11 - 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.

12 - 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.

13 - Fagevik OM, Hahn I, Nordgren S, Lonroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. Br J Surg 1997;84:1535-8.

# Oesofaguscarcinoom - Extubatie

## Uitgangsvraag

Welk advies geldt ten aanzien van het postoperatief extubereren na oesofagusresectie bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

De werkgroep adviseert om patiënten die een oesofagusresectie hebben ondergaan, indien mogelijk, binnen zes uur postoperatief te extubereren.

## 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 (2) (5) (6) (7).

## Onderbouwing

### Conclusies

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

Niveau 3: C Bartels (4)

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 (4)

### Samenvatting literatuur

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 (1) (2) (3). 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 (4).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Caldwell MT, Murphy PG, Page R, Walsh TN, Hennessy TP. Timing of extubation after oesophagectomy. Br J Surg 1993;80:1537-9.
- 2 - Nieuwenhoven CA van, Buskens E, Tiel FH van, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. JAMA 2001;286:335-40.
- 3 - Yap FH, Lau JY, Joynt GM, Chui PT, Chan AC, Chung SS. Early extubation after transthoracic oesophagectomy. Hong Kong Med J 2003;9:98-102 .
- 4 - Bartels H. [Early extubation vs. late extubation after esophagus resection: a randomized, prospective study]. [German]. Langenbecks Archiv für Chirurgie Supplement Kongressband 1998;115:1074-6.
- 5 - Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Rames SA, Linsley A. Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. Br J Anaesth 2003;90:474-9.
- 6 - Kita T, Mammoto T, Kishi Y. Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with trans- thoracic esophagectomy for carcinoma. J Clin Anesth 2002;14:252-6.
- 7 - Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Dhar DK, Shibakita M, Ohno S, et al. Esophageal resection in elderly esophageal carcinoma patients: improvement in postoperative complications. Ann Thorac Surg 2001;71:414-8.

## Oesofaguscarcinoom - Follow-up

De follow-up na behandeling van oesofaguscarcinoom wordt in submodules besproken.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Nacontrole na definitieve chemoradiatie

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale nacontrole voor patiënten met oesofaguscarcinoom na definitieve chemoradiatie?

### Aanbeveling

Verricht geen standaard follow-up met beeldvorming of endoscopie bij patiënten met definitieve chemoradiatie. Overweeg screening alleen bij patiënten voor wie een salvage behandeling haalbaar en wenselijk is, en alleen in de eerste drie jaar na behandeling.

Overweeg daarbij het volgende schema:

### Screeningsschema na einde chemoradiatie

Endoscopische follow-up na 3 tot 6m-9m-12m-18m-24m-36m

CT thorax/abdomen na 3 tot 6m-12m-24m

Wanneer een recidief wordt gedetecteerd en een salvage behandeling wordt overwogen, verricht dan tevoren eerst een PET-CT.

### Overwegingen

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de drie cruciale uitkomstmaten (algehele overleving, her-interventies en kwaliteit van leven) zijn geen uitkomsten gerapporteerd.

Er is één systematic review (Du, 2017) en een aanvullende observationele studie (Sudo, 2018) die uitkomsten rapporteren voor recurrence rate en tijd tot recurrence. De systematic review van Du (2017) heeft verschillende studie designs geïnccludeerd waarbij patiënten verschillende typen chemotherapie ontvingen evenals verschillende doses radiotherapie gecombineerd met electieve lymfeklier bestraling. Echter wordt in de studie niet duidelijk of dit gerapporteerde uitkomsten op 1, 2 of 3 jaar betreft. Daardoor geeft deze studie geen verheldering van de situatie van dCRT patiënten. Bovendien wordt er een pooled local-regional recurrence rate en distant metastasis rate genoemd, waarbij niet duidelijk is op hoeveel jaar dit is.

De observationele studie van Sudo (2018) keek naar recurrences en tijd tot recurrences bij patiënten na definitieve chemoradiotherapy. Patiënten in deze studie werden elke 3 tot 6 maanden middels CT-scan en gastroduodenoscopie onderzocht voor een minimum van vijf jaar.

Vanwege het observationele studie design van de meeste geïnccludeerde studies, is er sprake van zeer lage bewijskracht.

Het recidiefpatroon na definitieve chemoradiatie is wezenlijk anders dan na neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door een resectie (Versteijne, 2015; Hulshof, 2021; Oppedijk, 2014).

Patiënten hebben na definitieve chemoradiatie een recidiefkans van 45-54% (Versteijne, 2015; Hulshof, 2021; Pape, 2022). Van alle eerste recidieven is 34-55% alleen locoregionaal, 27-41% alleen op afstand en 20-32% zowel locoregionaal als op afstand (Versteijne, 2015; Hulshof, 2021; Pape, 2022).



Verreweg de meeste recidieven treden op binnen 2-3 jaar. De kans op een eerste locoregionaal recidief >3 jaar na behandeling is <2% (Versteijne, 2015). Onderscheid dient te worden gemaakt tussen verschillende groepen patiënten, die allen een andere behandeling vereisen (salvage dCRT, salvage chirurgie of palliatieve systeemtherapie). Voor eventuele salvage behandelingen dient altijd een complete herstadiëring te worden verricht (inclusief tenminste  $^{18}\text{F}$  FDG/PET-CT), alvorens zo mogelijk tot in-opzet curatieve therapie over te gaan.

**1. Locoregionale recidief binnen het bestralingsgebied.** Hiervoor is de enige curatieve optie een salvage resectie. Veelal is in de primaire setting al bewust gekozen voor definitieve chemoradiatie. Slechts bij patiënten waarbij een ingrijpende resectie alsnog haalbaar kan zijn na definitieve chemoradiatie heeft intensievere follow-up therapeutische consequenties. Bij een lokaal recidief in de slokdarm (86% van alle locoregionale recidieven) (Versteijne, 2015), al dan niet in combinatie met recidief in regionale klieren, zullen patiënten zich snel presenteren met dysfagieklachten. Bij een recidief in alleen regionale klieren (14% van alle locoregionale recidieven) (Versteijne, 2015) zullen minder snel symptomen ontstaan. Of screening op een locoregionaal recidief invloed heeft op de overleving is twijfelachtig en onbekend. Hoewel zelden toegepast, is een salvage slokdarmresectie een haalbare therapeutische optie voor zorgvuldig geselecteerde patiënten met een beperkt locoregionaal recidief na dCRT (Borghesi S, 2008; Gardner-Thorpe, 2007; Farinella, 2016). Salvage resectie na dCRT kent een hogere morbiditeit in vergelijking met oesofagusresectie na neo-adjuvante CRT (Nishimura, 2007; Swisher 2002; D'Journo XB, 2008; Miyata, 2009). De beste manier om patiënten voor deze benadering te selecteren is niet vastgesteld. Zeker is dat er alleen een poging tot resectie dient te worden gedaan indien een R0-resectie technisch haalbaar is en afstandsmetastasen zijn uitgesloten (Booka, 2020). In het geval van alleen een klein lokaal residu of recidief dat zich niet dieper dan de (sub)mucosa lijkt uit te breiden kan in zeer geselecteerde gevallen een endoscopische resectie worden overwogen (Al-Kaabi, 2021). Teneinde patiënten voor wie een salvage resectie mogelijk is, tijdig te identificeren en te vervolgen, adviseren we om bij indicatiestelling voor definitieve chemoradiatie, direct in het MDO te bepalen of patiënt potentieel in aanmerking komt voor salvage resectie (chirurgische resectabiliteit). De minimale voorwaarden voor het potentieel mogelijk zijn van een salvage resectie zijn:

- Chirurgisch resectabel recidief of residu
- WHO performance status  $\leq 1$  en medisch operabele patiënt (o.a. bepaald middels spirometrie)
- Behandelwens bij patiënt, zowel voorafgaand aan als na afronding van definitieve chemoradiatie. Bij een proximale recidief met betrokkenheid of nabijheid van de bovenste slokdarmsfincter is een larynx-farynx extirpatie nodig; het is belangrijk dat patiënt hier uitgebreid over gecounseld wordt.

De operabiliteit van patiënt dient na dCRT en tijdens follow-up steeds heroverwogen te worden, en indien patiënt niet langer operabel is, de follow-up daarop aangepast.

**2. Locoregionaal recidief buiten het bestralingsgebied.** Dit betreffen meestal regionale klierrecidieven zonder recidief in de slokdarm. Van de circa 50% van alle patiënten die een recidief krijgt, krijgt ongeveer 40% (20% van totaal) alleen een locoregionaal recidief. Bij diegenen met een locoregionaal recidief is in 14% (circa 2-3% van totaal) sprake van een geïsoleerd regionaal klierrecidief, waarvan de meesten zich buiten het eerdere bestralingsveld bevinden (Versteijne, 2015). Voor deze patiënten kan definitieve chemoradiatie een goede salvage behandeling zijn (Jeene, 2017), maar gezien de lage incidentie lijkt het niet aan te bevelen hier actief op te screenen.

**3. Oligometastatische recidiefziekte.** Internationaal neemt de neiging toe om oligometastatische ziekte radicaal te behandelen, ook voor het slokdarmcarcinoom, bijvoorbeeld door naast palliatieve systeemtherapie ook op metastase(n) gerichte chirurgie, ablatie of stereotactische radiotherapie te overwegen.(Kroese, 2022; Kroese, 2023). Een voltooide gerandomiseerde fase II trial bij patiënten met een oligogemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus (waarvan een kleine meerderheid een metachroon oligorecidief had en status na definitieve chemoradiatie), observeerde een verbeterde progressie-vrije overleving na additie van metastase-gerichte radicale behandeling bovenop systeemtherapie alleen (Liu, 2024). Aanvullend fase III onderzoek en dergelijke studies bij adenocarcinoom zijn nodig om deze bevindingen te ondersteunen of weerleggen. Het is onduidelijk of screening ter vroege identificatie van (oligo)gemetastaseerde ziekte een overlevingsvoordeel biedt en screening met dat doel kan derhalve heden niet worden aanbevolen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samenvattend is er geen onderzoek van goede kwaliteit dat het ziektebeloop of de overleving wordt beïnvloed door screening. Gezien het recidiefpatroon waarbij de meeste recidieven optreden binnen 2 tot 3 jaar na behandeling, dient eventuele screening zich tot 3 jaar te beperken.

Studies naar de waarde van diagnostische modaliteiten voor screening in de follow-up periode na definitieve chemoradiatie zijn zeer beperkt. De werkgroep is van mening dat het intensiveren van de frequentie van endoscopische evaluatie (met biopsen alleen indien zichtbare afwijkingen) meer kans geeft om een geschikte patiënt voor salvage behandeling op te sporen dan het intensiveren van de frequentie van beeldvorming.

Onderbouwing

Achtergrond

Definitive chemoradiation is a curative treatment modality that should be considered for patients with irresectable esophageal tumors or patients that are medically inoperable. However, recurrences after definitive chemoradiation are frequent. Selected patients may benefit from aggressive, curative-intent treatment in case of relapse after definitive chemoradiation. Currently, varying follow-up schedules are used and do or do not include imaging or endoscopy. This leads to insufficient national real-world data on the efficacy of definitive chemoradiation and may lead to too many or, in case of curative options, too little diagnostic procedures.

Conclusies

No Grade	No evidence was found regarding the effect of follow-up <b>overall survival, number of re-interventions, quality of life and distant metastasis</b> when compared with no follow-up in patients with esophageal- or gastro-esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy.
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the <b>(locoregional) recurrence</b> of patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy.  <i>Source: Du, 2017; Sudo, 2018</i>

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the <b>time to recurrence</b> of patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy.</p> <p><i>Source: Sudo, 2018</i></p>
-----------------------	--

## Samenvatting literatuur

### Description of studies

**Du (2017)** performed a systematic review including studies reporting response rate, survival, failure pattern and toxicity on the definitive concurrent chemoradiotherapy with elective node irradiation (ENI) in patients with esophageal cancer between 1990 and 2015. Studies were excluded if neoadjuvant or adjuvant chemoradiotherapy was combined with surgery, if there was palliative chemoradiotherapy, if radiotherapy was delivered by Co-60 or by unconventional fractions, if it was a phase I study if results of ENI and conventional radiotherapy were mixed or if there were other sites of cancer included.

In total, 22 studies were included. Regarding the scope of this summary and the outcomes, only data regarding patterns of failure was reported. Fifteen studies in the systematic review of Du (2017) reported patterns of failure (Cooper, 1999; Nishimura, 2009; Yamashita, 2011; Onozawa, 2009; Ishikura, 2003; Kato, 2013; Poplin, 1996; Roca, 1996; Jefford, 2002; Ishida, 1996; Liu, 2014; Morota, 2009; Ohtsu, 1999; Kodaira, 2006; Hironaka, 2003) with a total of 1163 patients.

Follow-up period in which patterns of failure should occur, were not reported by Du (2017).

**Sudo (2018)** performed a retrospective cohort study including patients with stage II or III esophageal squamous cell carcinoma who received definitive chemoradiotherapy.

Patients with a complete therapy response (CRT) (defined as the disappearance of all lesions as well as secondary changes associated with the tumors according to the Japanese classification of esophageal cancer, 10<sup>th</sup> edition), were under evaluation by CT and esophagogastroduoscopy. These examinations were repeated every three to six months for at least five years after achieving CRT, until relapse or death.

In total, 204 patients received CRT with a median age of 65 years (range 42-81) and 83% was male. Of the included patients, 184 (90%) received 5-FU and cisplatin as chemotherapy during radiation treatment, 9 patients (4%) received 5-FU and nedaplatin, 9 patients (4%) received S-1 and cisplatin and two patients (1%) received docetaxel. Regarding radiation dose, 57 patients (28%) received 50.4 Gy and 147 patients (72%) received 60.0 Gy.

The median follow-up time was 75.7 months. Sudo (2018) reported locoregional relapses and annual odds of luminal relapse, regional relapse and new cancer found with esophagogastroduodenoscopy.

### Results

#### *Overall survival*

None of the included studies reported overall survival.

#### *Number of re-interventions*

None of the included studies reported number of re-interventions.

#### *Quality of life*

None of the included studies reported quality of life.

*(Locoregional) recurrence*

The systematic review of **Du (2017)** reported local-regional recurrence and distant failure rate. The local-regional recurrence rates of individual studies in the review of Du (2017) are presented in table 1. The pooled local-regional recurrence rate is 21% (95%CI 16-26).

Table 1. Local-regional recurrence rates (Du, 2017)

Study	Local-regional recurrence rate (95%CI)
Cooper (1999) – Randomized group	13% (5-22)
Cooper (1999) – Non-randomized group	20% (11-30)
Nishimura (2009) – Arm B	13% (3-23)
Yamashita (2011)	16% (9-22)
Onozawa (2009)	11% (5-17)
Ishikura (2003)	11% (6-16)
Kato (2013)	27% (15-40)
Poplin (1996)	6% (-2-15)
Jefford (2002)	22% (5-39)
Roca (1996)	38% (25-51)
Ishida (1996)	18% (7-30)
Liu (2014)	37% (29-44)
Morota (2009)	17% (8-26)
Ohtsu (1999)	35% (22-48)
Kodaira (2006)	24% (7-41)
Hironaka (2003)	36% (23-49)

The distant failure rates of individual studies from the review of Du (2017) are presented in table 2. The pooled distant failure rate is 11% (95%CI 9-14).

Table 2. Distant failure rates (Du, 2017)

Study	Distant failure rate (95%CI)
Cooper (1999) – Randomized group	8% (1-15)
Cooper (1999) – Non-randomized group	16% (7-25)
Yamashita (2011)	10% (4-15)
Onozawa (2009)	9% (3-14)
Ishikura (2003)	9% (5-14)
Kato (2013)	16% (6-26)
Poplin (1996)	6% (-2-15)
Jefford (2002)	13% (-1-27)
Roca (1996)	16% (7-26)
Ishida (1996)	36% (22-51)
Liu (2014)	9% (5-13)
Morota (2009)	7% (1-13)
Ohtsu (1999)	17% (7-27)
Kodaira (2006)	24% (7-41)
Hironaka (2003)	8% (0-15)

The pooled distant failure rate and both local-regional recurrence plus distant failure rate is 7% (95%CI 4-11%).

**Sudo (2018)** reported luminal relapse, regional relapse and distant metastasis in the follow-up period with a median follow-up time of 75.7 months. Sudo (2018) reported luminal relapse in 28 patients (13.7%), regional relapse in 13 patients (6.4%) and distant metastases in 39 patients (19.1%). In 34 patients (7.8%) a new-found cancer was detected by the esophagogastroduodenoscopy.

#### *Distant metastasis*

None of the included studies reported distant metastasis.

#### *Time to recurrence*

**Sudo (2018)** reported the annual odds for developing luminal relapse, regional relapse and new-found cancer detected by the esophagogastroduodenoscopy, see table 3.

Table 3. Timing of relaps patterns and new-found cancer (Sudo, 2018)

		≤ 12 <u>months</u>	12-24 months	24-36 months	36-48 months	48-60 months	≥ 60 <u>months</u>	Total
Luminal relapse	Number (n)	20	3	3	1	0	1	28
	Annual odds	9.8%	2.1%	2.7%	1.1%	0%	3.6%	-
Regional relapse	Number (n)	6	7	0	0	0	0	13
	Annual odds	2.9%	4.8%	0%	0%	0%	0%	-
New-found cancer detected by esophagogastroduodenoscopy	<u>Number</u> (n)	7	6	5	3	7	6	34
	<u>Annual</u> <u>odds</u>	3.4%	4.1%	4.5%	3.3%	9.1%	17.6%	-

### Level of evidence of the literature

The level of evidence of observational cohort studies is considered low according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **(locoregional) recurrence** was downgraded to very low because of study limitations (-1; risk of bias).

The level of evidence regarding the outcome measure **time to recurrence** was downgraded by to very low because of study limitations (-1; risk of bias) and number of included patients (-1; imprecision because of small sample size).

### **Zoeken en selecteren**

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

*1. What is the effect of (5-year) follow-up on overall survival, number of re-interventions, quality of life, locoregional recurrence and distant metastasis compared with no follow-up in patients with esophageal- or gastro-esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy?*

P:	Patients with esophageal- or gastro-esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy
I:	(5-year) follow-up with endoscopy, (FDG/PET) CT or MRI
C:	No follow-up
O:	Overall survival, number of re-interventions, quality of life, (locoregional) recurrence, distant metastasis

*2. What are the recurrence rates or time to recurrences in patients with esophageal- or gastro-esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy?*

P:	Patients with esophageal- or gastro-esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy
I:	(Locoregional) recurrence, time to recurrence

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival, re-interventions and quality of life, as a critical outcome measure for decision making and locoregional recurrence, distant metastasis, recurrence rate and time to recurrence as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following differences (per outcome measure) as minimal clinically (patient) important difference:

- Overall survival:
- Number of re-interventions: >5% absolute difference
- Quality of life: <sup>3</sup> 10 points on the EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments
- (Locoregional) recurrence: >5% absolute difference
- Distant metastasis: >5% absolute difference
- Time to recurrence: >5% absolute difference

#### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 27-05-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 81 systematic reviews, 180 RCT's and 110 recurrence rate studies hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO or reported at least one of the outcomes as defined in the PICO;
- Full text available;
- Articles written in English or Dutch.

47 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 45 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

#### Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-09-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.



## Referenties

- 1 - Al-Kaabi A, Schoon EJ, Deprez PH, Seewald S, Groth S, Giovannini M, Braden B, Berr F, Lemmers A, Hoare J, Bhandari P, van der Post RS, Verhoeven RHA, Siersema PD. Salvage endoscopic resection after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer: a Western experience. *Gastrointest Endosc*. 2021 Apr;93(4):888-898.e1. doi: 10.1016/j.gie.2020.07.062. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763242.
- 2 - Booka E, Haneda R, Ishii K, Kawakami T, Tsushima T, Yasui H, Onoe T, Ogawa H, Tsubosa Y. Appropriate Candidates for Salvage Esophagectomy of Initially Unresectable Locally Advanced T4 Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020 Sep;27(9):3163-3170. doi: 10.1245/s10434-020-08440-7. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32314159.
- 3 - Borghesi S, Hawkins MA, Tait D. Oesophagectomy after definitive chemoradiation in patients with locally advanced oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Apr;20(3):221-6. doi: 10.1016/j.clon.2007.12.001. Epub 2008 Jan 14. PMID: 18248970.
- 4 - Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1623-7. doi: 10.1001/jama.281.17.1623. PMID: 10235156.
- 5 - D'Journo XB, Michelet P, Dahan L, Doddoli C, Seitz JF, Giudicelli R, Fuentes PA, Thomas PA. Indications and outcome of salvage surgery for oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jun;33(6):1117-23. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.056. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18342532.
- 6 - Du D, Song T, Liang X, Fang M, Wu S. Concurrent chemoradiotherapy with elective lymph node irradiation for esophageal cancer: a systemic review and pooled analysis of the literature. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(2):1-9. doi: 10.1111/dote.12471. PMID: 26918886.
- 7 - Farinella E, Safar A, Nasser HA, Bouazza F, Liberale G, Paesmans M, Marechal R, Van Laethem JL, Hendlitz A, VanHoutte P, El Nakadi I. Salvage esophagectomy after failure of definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Dec;114(7):833-837. doi: 10.1002/jso.24429. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27778349.
- 8 - Gardner-Thorpe J, Hardwick RH, Dwerryhouse SJ. Salvage oesophagectomy after local failure of definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg*. 2007 Sep;94(9):1059-66. doi: 10.1002/bjs.5865. PMID: 17657720.
- 9 - Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, Yoshida S, Nishimura M, Haruno M, Ishikura S, Ogino T, Yamamoto S, Ochiai A. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Oct 1;57(2):425-33. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00585-6. PMID: 12957254.
- 10 - Hulshof MCCM, Geijssen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, Nuyttens JJME, van der Sangen MJC, Jeene PM, Reinders JG, van Berge Henegouwen MI, Thano A, van Hooft JE, van Laarhoven HWM, van der Gaast A. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol*. 2021 Sep 1;39(25):2816-2824. doi: 10.1200/JCO.20.03697. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101496.
- 11 - Ishida K, Iizuka T, Ando N, Ide H. Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: nine Japanese institutions trial. *Jpn J Clin Oncol*. 1996 Oct;26(5):310-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.jjco.a023238. PMID: 8895670.
- 12 - Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, Boku N, Hironaka S, Mera K, Muto M, Ogino T, Yoshida S. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2697-702. doi: 10.1200/JCO.2003.03.055. PMID: 12860946.
- 13 - Jeene PM, Versteijne E, van Berge Henegouwen MI, Bergmann JJ, Geijssen ED, Muller K, van Laarhoven HW, Hulshof MC. Definitive chemoradiation for locoregional recurrences of esophageal cancer after primary curative treatment. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(2):1-5. doi: 10.1111/dote.12539. PMID: 27766725.
- 14 - Jefford M, Toner GC, Smith JG, Ngan SY, Rischin D, Guiney MJ. Phase II trial of continuous infusion carboplatin, 5-fluorouracil, and radiotherapy for localized cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol*. 2002 Jun;25(3):277-82. doi: 10.1097/00000421-200206000-00015. PMID: 12040288.
- 15 - Kato K, Nakajima TE, Ito Y, Katada C, Ishiyama H, Tokunaga SY, Tanaka M, Hironaka S, Hashimoto T, Ura T, Kodaira T, Yoshimura K. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal irradiation for Stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jun;43(6):608-15. doi: 10.1093/jjco/hyt048. Epub 2013 Apr 12. PMID:



23585687.

- 16 - Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, Furutani K, Tachibana H, Yamazaki T. Single-institute phase I/II trial of alternating chemoradiotherapy with 5-FU and nedaplatin for esophageal carcinoma. *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb;26(1B):471-8. PMID: 16739307.
- 17 - Kroese TE, van Laarhoven HWM, Nilsson M, Lordick F, Guckenberger M, Ruurda JP, D'Ugo D, Haustermans K, van Cutsem E, van Hillegersberg R, van Rossum PSN. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2022 May;166:254-269. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.018. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339868.
- 18 - Kroese TE, van Laarhoven HWM, Schoppman SF, Deseyne PRAJ, van Cutsem E, Haustermans K, Nafteux P, Thomas M, Obermannova R, Mortensen HR, Nordsmark M, Pfeiffer P, Elme A, Adenis A, Piessen G, Bruns CJ, Lordick F, Gockel I, Moehler M, Gani C, Liakakos T, Reynolds J, Morganti AG, Rosati R, Castoro C, Cellini F, D'Ugo D, Roviello F, Bencivenga M, de Manzoni G, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MCCM, van Dieren J, Vollebergh M, van Sandick JW, Jeene P, Muijs CT, Slingerland M, Voncken FEM, Hartgrink H, Creemers GJ, van der Sangen MJC, Nieuwenhuijzen G, Berbee M, Verheij M, Wijnhoven B, Beerepoot LV, Mohammad NH, Mook S, Ruurda JP, Kolodziejczyk P, Polkowski WP, Wyrwicz L, Alsina M, Pera M, Kanonnikoff TF, Cervantes A, Nilsson M, Monig S, Wagner AD, Guckenberger M, Griffiths EA, Smyth E, Hanna GB, Markar S, Chaudry MA, Hawkins MA, Cheong E, van Hillegersberg R, van Rossum PSN; OMEC collaborators. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: A Delphi consensus study in Europe. *Eur J Cancer.* 2023 May;185:28-39. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.015. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36947929.
- 19 - Liu M, Zhao K, Chen Y, Jiang GL. Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol.* 2014 Oct 25;9:232. doi: 10.1186/s13014-014-0232-4. PMID: 25344056; PMCID: PMC4224691.
- 20 - Liu Q, Chen J, Lin Y, Ye J, Shen W, Luo H, Li B, Huang W, Wei S, Song J, Wang Y, Yang H, Lai S, Zhu H, Ai D, Chen Y, Deng J, Hao S, Zhao K. Systemic therapy with or without local intervention for oligometastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESO-Shanghai 13): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jan;9(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00316-3. Epub 2023 Nov 18. PMID: 37980921.
- 21 - Miyata H, Yamasaki M, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Nishida T, Mori M, Doki Y. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Nov 1;100(6):442-6. doi: 10.1002/jso.21353. PMID: 19653262.
- 22 - Morota M, Gomi K, Kozuka T, Chin K, Matsuura M, Oguchi M, Ito H, Yamashita T. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Sep 1;75(1):122-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.075. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19327900.
- 23 - Nishimura Y, Mitsumori M, Hiraoka M, Koike R, Nakamatsu K, Kawamura M, Negoro Y, Fujiwara K, Sakurai H, Mitsuhashi N. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiother Oncol.* 2009 Aug;92(2):260-5. doi: 10.1016/j.radonc.2008.12.012. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19167122.
- 24 - Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, Nagai K. Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Nov;55(11):461-4; discussion 464-5. doi: 10.1007/s11748-007-0157-z. PMID: 18049854.
- 25 - Ohtsu A, Boku N, Muro K, Chin K, Muto M, Yoshida S, Satake M, Ishikura S, Ogino T, Miyata Y, Seki S, Kaneko K, Nakamura A. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 1999 Sep;17(9):2915-21. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2915. PMID: 10561371.
- 26 - Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol.* 2009 Aug;92(2):266-9. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.025. Epub 2008 Oct 24. PMID: 18952308.
- 27 - Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, van der Sangen MJ, Beukema JC, Rütten H, Spruit PH, Reinders JG, Richel DJ, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MC. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 10;32(5):385-91. doi: 10.1200/JCO.2013.51.2186. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24419108.
- 28 - Pape M, Vissers PAJ, Bertwistle D, McDonald L, Beerepoot LV, van Berge Henegouwen MI, Lagarde SM, Mook S, Mohammad NH, Jeene PM, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA. Population-based study of treatment and outcome of recurrent oesophageal or junctional cancer. *Br J Surg.* 2022 Nov 22;109(12):1264-1273. doi: 10.1093/bjs/znac290. PMID:

35998093; PMID: PMC10364682.

29 - Poplin EA, Jacobson J, Herskovic A, Panella TJ, Valdivieso M, Hutchins LF, Macdonald JS. Evaluation of multimodality treatment of locoregional esophageal carcinoma by Southwest Oncology Group 9060. *Cancer*. 1996 Nov 1;78(9):1851-6. PMID: 8909302.

30 - Roca E, Pennella E, Sardi M, Carraro S, Barugel M, Milano C, Fiorini A, Giglio R, Gonzalez G, Kneitschel R, Aman E, Jarentchuk A, Blajman C, Nadal J, Santarelli MT, Navigante A. Combined intensive chemoradiotherapy for organ preservation in patients with resectable and non-resectable oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1996 Mar;32A(3):429-32. doi: 10.1016/0959-8049(95)00524-2. PMID: 8814686.

31 - Sudo K, Kato K, Kuwabara H, Sasaki Y, Takahashi N, Shoji H, Iwasa S, Honma Y, Okita NT, Takashima A, Hamaguchi T, Yamada Y, Ito Y, Itami J, Fukuda T, Tobinai K, Boku N. Patterns of Relapse after Definitive Chemoradiotherapy in Stage II/III (Non-T4) Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology*. 2018;94(1):47-54. doi: 10.1159/000480515. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080886.

32 - Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, Mosheim MB, Correa AM, Komaki RR, Ajani JA, Smythe WR, Vaporciyan AA, Roth JA, Walsh GL. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;123(1):175-83. doi: 10.1067/mtc.2002.119070. PMID: 11782772.

33 - Versteijne E, van Laarhoven HW, van Hooft JE, van Os RM, Geijssen ED, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MC. Definitive chemoradiation for patients with inoperable and/or unresectable esophageal cancer: locoregional recurrence pattern. *Dis Esophagus*. 2015 Jul;28(5):453-9. doi: 10.1111/dote.12215. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24725186.

34 - Yamashita H, Okuma K, Wakui R, Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma--a retrospective analysis. *Radiother Oncol*. 2011 Feb;98(2):255-60. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.021. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21074880.

# Oesofaguscarcinoom - Postoperatieve vitamine B12 suppletie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van vitamine B12 suppletie na chirurgie voor oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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.

## Overwegingen

Voor het aantonen of uitsluiten van een vitamine B12 deficiëntie dienen bij een licht verlaagde serumconcentratie van vitamine B12waarde (100-200 pm/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 (6).

## Onderbouwing

### 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 (5)

## Samenvatting literatuur

Vitamine B12 deficiëntie wordt enerzijds veroorzaakt door onvoldoende inname via de voeding, bijvoorbeeld bij alcoholisme, ouderen of vegetariërs, maar ook bij maagaandoeningen, pernicioze anemie of ileale ziekten (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn) (1). 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) (2).

Observationele studies suggereerden een verband tussen pernicieuze anemie en het optreden van oesofaguscarcinoom (3) (4). 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 (5). 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.

Zie evidencetabel B12 suppletie.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Sharma N, Trope B, Lipman TO. Vitamin supplementation: what the gastroenterologist needs to know. J Clin Gastroenterol. 2004;38(10):844-54.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Concentratie van (chirurgische) behandeling

## Uitgangsvraag

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

## Aanbeveling

### 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.

## 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 (33).

### 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) (41) 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)<sup>1</sup>, 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.

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

## Onderbouwing

### Conclusies

#### Conclusies versies 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 (4); Gasper (7); Wouters (23), Wouters (3); Meguid (13); Wouters (24)

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 (31); van Vliet (30); van Vliet (32)

#### 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 (36); Finks 2011 (42)

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 (44); Wouters 2012 (46); Al-Refaie 2012 (34); Coupland 2012 (38); Dikken 2012a (39); Dikken 2013 (41); Ghaferi 2011 (43); Sakata 2012 (45)

Het is aannemelijk dat bij een afkapwaarde van 20 oesofagusresecties per jaar significant betere resultaten worden bereikt. Niveau 2: B Coupland 2012 (38); Dikken 2013 (41); Sakata 2012 (45)

Er zijn aanwijzingen dat de 2-jaars overleving significant beter is bij een afkapwaarde van 30 oesofagusresecties per jaar. Niveau 3: B Dikken 2013 (41)

## Samenvatting literatuur

### 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 (1) (2) (3). 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 (4). 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 (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25). Zeven van deze onderzoeken corrigeerden niet voor versturende variabelen, wat de resultaten van deze studies erg onbetrouwbaar maakt (26) (27) (14) (19) (20) (21) (25). 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) (7). 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) (23). 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 (13). 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) (24). 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) (10).

### *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 (16). 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 (15). 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 (17). Ook de kwaliteit van leven zes maanden na de ingreep was vergelijkbaar (18).

### Behandeling met stents

De enige studie over centralisatie van behandeling met stents hield geen rekening met versturende variabelen (28). 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 (29) (30). 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 (30).

Zie evidencetabel Spreiding en Concentratie.

### **Aanvullende literatuurbespreking versie 3.1 (2014)**

Sinds 2010 werden 2 systematische reviews en 11 cohort studies gepubliceerd. De 2 reviews(44)(46) en 6 cohort studies (34)(38)(39)(41)(43)(45) evalueerden de relatie tussen volume en uitkomsten, 3 cohort studies evalueerden het verband tussen specifieke ziekenhuiskenmerken en uitkomsten (35)(37)(40), en 2 cohort studies bestudeerden het effect van centralisatie (36)(42).

### *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(46). 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 (44). 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 complicaties (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 (34). 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 geïncludeerd, waarvan er 5403 chirurgie ondergingen(38). 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 (40). 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(43). 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 (45). 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 oesofagectomie ondergingen in 4 Europese landen: Nederland, Zweden, Denemarken en Engeland (45). De Nederlandse en Engelse populatie overlapt deels met de populatie van Dikken et al. (39) en Coupland et al. (38), 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 (35). 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 (37). 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(40). 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 (36). 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 (42). 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.

Zie evidencetabel Centralisatie.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 05-01-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

- 1 - 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.
- 2 - Branagan G, Davies N. Early impact of centralization of oesophageal cancer surgery services. British Journal of Surgery. 2004;91(12):1630-2.
- 3 - 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)
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.

8 - 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.

9 - 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.

10 - 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.

11 - 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.

12 - 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.

13 - 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.

14 - 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.

15 - 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.

16 - 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.

17 - 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.

18 - 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.

19 - 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.

20 - 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.

21 - 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.

22 - 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.

23 - 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.

24 - 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)

25 - 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.

26 - 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.

27 - 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.

28 - 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.

29 - 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.

30 - 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.

31 - 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.

32 - Van Vliet EPM, Heijenbroek-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98(3):547-57.

33 - 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.

34 - 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;214(1):81-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112418>

35 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898231>

36 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659313>

37 - 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;102(1):18-26. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213687>

38 - 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; doi: 10.1136/gutjnl-2012-303008. Epub 2012 Oct 19. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086798>

39 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456179>

40 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569956>

41 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180474>

42 - Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *New Engl. J. Med.* 2011;364(22):2128-37. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631325>

43 - Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med. Care.* 2011;49(12):1076-81. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22002649>

44 - 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. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089950>

45 - Sakata R, Kuwano H, Yokomise H. Hospital volume and outcomes of cardiothoracic surgery in Japan: 2005-2009 National survey. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;60(10):625-38. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907200>

46 - 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;118(7):1754-63. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22009562>

## Oesofaguscarcinoom - Psychosociale Zorg

De psychosociale zorg bij oesofaguscarcinoom wordt besproken in submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.



# Oesofaguscarcinoom - Besluitvorming

## Uitgangsvraag

Wat is aan te bevelen ten aanzien van de inhoud en het proces van besluitvorming rondom oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

De in "Onderbouwing" genoemde algemene aspecten betreffende de inhoud en het proces van besluitvorming worden in het schema in tabel 'Besluitvorming' 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.

## 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.

## Onderbouwing

### 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 (6); Cassileth (7)

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

Niveau 2: B Charles (1); Gattellari (3)

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 (5)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2).

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 (3).

Verder blijkt uit onderzoek dat de mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming aangaande de behandeling, sterk varieert en afhankelijk is van bepaalde patiëntkarakteristieken. Zo blijkt de mate van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd en hoger te zijn bij patiënten met een hogere opleiding en actievere 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen (4).

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 (5).

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 (6) (7).

Zie tabel Besluitvorming oesofaguscarcinoom.

## Verantwoording



Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. Soc Sci Med 1999;49:651-61.
- 2 - Jansen SJT. 'Dokter, wat vindt u?', de patiënt helpen beslissen. Kanker bij de oudere patiënt: wat is er anders. Boerhaavecursus, 2002:21-36.
- 3 - Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. Soc Sci Med 2001;52:1865-78.
- 4 - Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? Med Care 2000;38:335-41.
- 5 - Koppenol-van Hooijdonk M, Boxtel R van. De bespreekbaarheid van ziekte en een naderende dood bij niet-westerse patiënten. Ned Tijdschr Palliat Zorg 2002;3:65-9.
- 6 - Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Information and decision-making preferences of hospitalized adult cancer patients. Soc Sci Med 1988;27:1139-45.
- 7 - Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. Ann Intern Med 1980;92:832-6.

# Oesofaguscarcinoom - Communicatie

## Uitgangsvraag

Wat is bekend t.a.v. de communicatie en psychosociale zorg rondom oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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 slokdarmkanker.nl en herstellenbalans.nl.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

### 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 (5); Schrameijer (6); Sweed (2)

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 (3); Sprangers (8)

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 (16); Dettmar (15)

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

Niveau 1: A1 Meyer (17); Trijsburg (20)

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

Niveau 3: C Harten (21); Mock (18); Schwartz (19)

## Samenvatting literatuur

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 (1). 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 (2). Leeftijd, sekse en het type behandeling zijn van invloed op de kwaliteit van leven van patiënten met een oesofaguscarcinoom (3). Van de fysieke klachten blijkt met name dysfagie een negatief effect te hebben op de ervaren kwaliteit van leven (4).

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 (5) (6), terwijl 60% van de patiënten klachten van blijvende vermoeidheid heeft (7).

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) (8). 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 mondig 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 (9). De arts is de belangrijkste informatiebron voor patiënten 9) (10). Adequate voorlichting draagt bij tot een helder beeld van wat men van de ingreep mag verwachten en vermindert angstgevoelens<sup>618</sup>, terwijl therapietrouw, welbevinden en tevredenheid worden bevorderd (10). Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, met name rond een grote chirurgische ingreep (11).

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 (12).

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 (13). 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 (14).

De KWF-folder Slokdarmkanker is te downloaden. Op de website [slokdarmkanker.info](http://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 (15). 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 (16).

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.

### 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 (20). In een meta-analyse werden significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot emotioneel welbevinden, functioneren in dagelijks leven en lichamelijke symptomen (17). 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 (21). Daarnaast neemt de vermoeidheid af (18) (19). Meer informatie over reïntegratie zie [richtlijn Kanker en Werk](#) en [richtlijn Herstel na Kanker](#). Meer informatie over het programma Herstel & Balans, zie [Herstel en Balans](#). Meer over Look Good Feel Better, zie website [Look Good Feel Better](#) (voorheen Goed verzorgd Beten gevoel).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - Sweed MR, Schiech L, Barsevick A, Babb JS, Goldberg M. Quality of life after esophagectomy for cancer. [Oncol Nurs Forum 2002;29:1127-31.](#)
- 3 - 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.](#)
- 4 - 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.](#)
- 5 - Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. [Cancer 1991;67:1097-117.](#)
- 6 - Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kankerpatiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. Utrecht: Nederlands Centrum Geestelijke Volksgezondheid, 1992.
- 7 - Nisso X. Verlost van kanker, nog altijd vermoeid. [Tijdschr Kanker 2002;26:32-3.](#)
- 8 - Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. [Acta Oncol 2002;41:229-37.](#)
- 9 - 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.](#)
- 10 - 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.](#)
- 11 - 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.](#)
- 12 - Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.
- 13 - Tattersall MH, Butow PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. [Hematol Oncol Clin North Am 2002;16:731-43.](#)
- 14 - 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.
- 15 - 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.](#)

- 16 - 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.
- 17 - Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995;14:101-8.
- 18 - Mock V, Olsen M. Current management of fatigue and anemia in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003;19(4 suppl 2):36-41.
- 19 - Schwartz AL. Physical activity after a cancer diagnosis: psychosocial outcomes. *Cancer Invest* 2004;22:82-92.
- 20 - Trijsburg RW, Knippenberg FC van, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. *Psychosom Med* 1992;54:489-517 .
- 21 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Lotgenotencontact

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van lotgenotencontact bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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 slokdarmkanker.info en herstellenbalans.nl.

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

## Conclusies

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

Niveau 3: B Helgeson (1); C Van den Borne (2)

## Samenvatting literatuur

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 (1).

Lotgenoten bieden elkaar (h)erkenning, aandacht en emotionele en praktische steun. Ze zijn ook een belangrijke bron van informatie voor de naasten (2). 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 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 slokdarmkanker.info staat ook informatie voor naasten.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - 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.
- 2 - Borne HW van den, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: Van Gorcum, 1985.



## Oesofaguscarcinoom - Palliatieve zorg

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 Pallialine.

De palliatieve zorg bij oesofaguscarcinoom wordt besproken in diverse submodules.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

# Palliatie van dysfagie

## Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling voor palliatie van dysfagie bij het niet curabel oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

Geef kortdurend External Beam Radio Therapy (EBRT) (5x4 Gy) bij patiënten met dysfagie veroorzaakt door een incurabel oesofaguscarcinoom en een beperkte levensverwachting. Overweeg bij patiënten met een langere levensverwachting een hogere dosis.

Plaats een stent indien de levensverwachting korter is dan drie maanden, gezien het snelle effect op de verbetering van passageklachten.

## Overwegingen

### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Wanneer gekeken wordt naar de geïnccludeerde studies, komt geen duidelijk beeld naar voren van een voorkeur voor external beam radiotherapie of brachytherapie voor de behandeling van patiënten met palliatie van dysfagie bij een niet curabel oesofaguscarcinoom. In de geïnccludeerde studies is er geen directe vergelijking gemaakt tussen brachytherapie en external beam radiotherapie. Er is in de studies ook niet gekeken naar kwaliteit van leven. Wel lijkt er een voorkeur te zijn voor een combinatie van beide therapieën vergeleken met monotherapie wanneer wordt gekeken naar verbetering van dysfagieklachten; in de systematic review werd geen verschil gevonden in aantal complicaties. De twee therapievormen zijn wel directer met elkaar vergeleken in een onderzoek met een prospectief observationeel design, namelijk de POLDER-studie (Jeene, 2020). Uit deze studie blijkt dat kortdurende external beam radiotherapie (5 fracties van 4Gy) minstens zo effectief is als brachytherapie op het verminderen van dysfagieklachten en dat dysfagieklachten sneller minder werden bij external beam radiotherapie dan bij brachytherapie. Ook is er in dezelfde POLDER-studie gekeken naar patient reported outcomes zoals kwaliteit van leven, waarbij er een voorkeur bleek voor EBRT op basis van scores op misselijkheid, overgeven, pijn en eetlustvermindering (van Rossum, 2021).

In het onderzoek uitgevoerd door Vermeulen in 2020 werden 292 patiënten retrospectief geanalyseerd, waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen lage dosis externe radiotherapie (5x4 Gy) en hoge dosis radiotherapie (10x3 Gy EBRT gevolgd door 1x12 Gy brachytherapie). Het onderzoek vond plaats in Nederland, bij het Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen en Radiotherapiegroep. Het primaire resultaat was verbetering van dysfagie zes weken na het begin van de stralingstherapie. Bijkomende resultaten waren aanhoudende en terugkerende dysfagie gedurende het resterende leven van de patiënten, ernstige bijwerkingen en overleving. Uit deze studie bleek dat een hogere dosis EBRT gevolgd door een brachyboost na 6 weken termijn vergelijkbare verbetering gaf van dysfagie als een lage dosis EBRT. Wel trad er na een hogere dosis radiotherapie minder vaak terugkeer op van dysfagieklachten. Dit werd bevestigd in de studie van Walterbos in 2019, echter waren dit kleine en heterogene groepen. Er was geen verschil in toxiciteit.

## Overige behandelopties bij dysfagie

In twee gerandomiseerde onderzoeken (Adam, 1997 en Dallal, 2001) werden laserbehandeling en stentplaatsing met elkaar vergeleken. 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 (27). 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 (28). 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.

In de SIREC-trial werden patiënten gerandomiseerd tussen brachytherapie en stentplaatsing. Beide interventies gaven goede verlichting van dysfagie, waarbij het effect van een stent sneller optrad maar het effect van brachytherapie langer aanhield. De auteurs concludeerden dat een stent de eerste keus heeft bij patiënten met een prognose van minder dan 3 maanden en dat bij een betere prognose brachytherapie de voorkeur heeft.

Voor wat betreft de radiotherapie-dosis lijkt een dosis van 5x4 Gy voor kortdurende palliatie bij patiënten met gemetastaseerde ziekte vergelijkbaar met brachytherapie. Er zijn aanwijzingen dat een hogere bestralingsdosis een langduriger effect heeft op de dysfagie. Of een hogere dosis te prefereren is boven een eventuele herbestraling is onbekend.

Het valt te overwegen om bij patiënten met beperkte dysfagie die gaan starten met systemische therapie eerst het effect van systeemtherapie af te wachten.

### Kosten, aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

EBRT is beter beschikbaar, minder invasief en heeft lagere kosten en een eenvoudiger logistiek. Daarmee gaat de voorkeur uit naar EBRT.

### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Plaats een stent indien de levensverwachting korter is dan drie maanden, gezien het snelle effect op de verbetering van passageklachten.

Bij een geschatte levensverwachting van meer dan drie maanden gaat de voorkeur uit naar radiotherapie gezien het langer aanhoudende effect. Aangezien er geen voordeel lijkt te zijn voor brachytherapie ten opzichte van EBRT spelen andere argumenten een rol in de keuze tussen EBRT en brachytherapie. Gelet op de betere beschikbaarheid van EBRT, het non-invasieve karakter, de lagere kosten en de eenvoudigere logistiek rondom EBRT gaat de voorkeur uit naar EBRT.

## Onderbouwing

## Achtergrond

Dysphagia is common in esophageal cancer. Managing dysphagia in patients with incurable esophageal carcinoma is crucial to enhance their quality of life and promote well-being. In the Netherlands, various treatments are employed to alleviate dysphagia in cases of incurable esophageal carcinoma, namely brachytherapy, stent placement, and external beam radiotherapy.

## Conclusies

### *Improvement of Dysphagia*

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain on the effect of brachytherapy versus external beam radiotherapy on reducing dysphagia in patients with palliation of dysphagia in incurable esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Sur, 2004; Rosenblatt, 2010; Yadav, 2007</i></p>
-----------------------	--

### *Quality of Life*

<b>No GRADE</b>	<p>No evidence from randomised studies was found regarding the effect of brachytherapy and/or external beam radiotherapy on quality of life for patients with palliation of dysphagia in incurable esophageal cancer.</p> <p><i>Source: -</i></p>
-----------------	---

### *Adverse events*

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain on the number of adverse events occurring in patients treated with brachytherapy versus external beam radiotherapy in patients with palliation of dysphagia in incurable esophageal cancer.</p> <p><i>Source: Sur, 2004; Rosenblatt, 2010</i></p>
-----------------------	---

## Samenvatting literatuur

### Description of studies

Three studies were found that compared the two treatment modalities in combination in a randomized setting; two studies compared brachytherapy monotherapy with brachytherapy plus external beam radiotherapy (sur, 2004 and Rosenblatt, 2010), and one study compared external beam radiotherapy (EBRT) with or without brachytherapy (Yadav 2007). No randomized studies were found that compared the two modalities directly. One Cochrane review was included where one comparison was relevant for the current topic (Yang, 2014). In the relevant comparison of this review, no other studies were included than two of the three described original studies (Sur, 2004 and Rosenblatt, 2010).

Sur (2004)

In the study executed by Sur in 2004, in the Johannesburg Hospital in South-Africa, two methods of palliation of dysphagia are compared in combination: high-dose-rate intraluminal brachytherapy (2x8 Gy HDR) alone versus high-dose-rate intraluminal brachytherapy with external beam therapy (10x3 Gy EBRT). A total of 60 non-metastatic squamous cell carcinoma patients were randomized to one of these two arms. The participants were followed for a year, and dysphagia-free survival, and overall survival were measured, as well as adverse effects.

#### Rosenblatt (2010)

In the study executed by Rosenblatt in 2010, 219 squamous cell carcinoma patients were randomized in a multi-center study in six countries (Brazil, Croatia, China, India, South-Africa and Sudan) to either high-dose-rate intraluminal brachytherapy alone (2x8 Gy HDR), or high-dose-rate intraluminal brachytherapy with external beam therapy (10x3 Gy EBRT). The median follow-up rate was 197 days, and primary outcome was dysphagia relief experience. Other outcomes were performance status, weight and adverse events.

#### Yadav (2007)

In the study executed by Yadav in 2007, 116 squamous cell carcinoma patients were randomized to either external beam radiotherapy (EBRT) with two sessions of brachytherapy (ILBT), or EBRT alone in two different doses (high and low). The study took place in the Chandigarh Postgraduate Institute of Medical Education and Research, India. The median follow-up was 9 months, and the included outcomes were Improvement in Mean Dysphagia Grade, barium/endoscopy response and toxicity score.

### Results

#### *Improvement of dysphagia*

In the study by Sur (2004), dysphagia was measured with a scoring system that defined dysphagia as 1: no dysphagia, 2: dysphagia to solids, 3: dysphagia to semisolids, 4: dysphagia to liquids and 5: total dysphagia. These scores were not analyzed, only dysphagia free survival was used as an outcome. This did not differ between the two groups after 12 months.

In the study by Rosenblatt (2010), dysphagia was defined as Dysphagia-relief experience (DRE) and measured similarly as in the study by Sur (2004). A log-rank test was performed on the proportion of participants without a dysphagia event between the study arms, and the estimated differences in absolute percent chance of not having experienced a dysphagia-event when high-dose-rate intraluminal brachytherapy was added were +16.0% after 100 days, +17.8% after 200 days and +19.0% after 300 days. Cox regression analyses were conducted hierarchically. For the addition of EBRT the p-value was 0.022, ignoring other variables. Then, during stepwise addition of covariates, p-values were always <0.02, and the final p-value was 0.014 in favor of a combined therapy, stratified by country. No other variable was significantly associated with DRE once the addition of EBRT was taken into account.

In the study by Yadav (2007), dysphagia relief was measured according to the WHO grading. The study reports that the study arm of EBRT plus ILBT had a maximum improvement of 36.7%, followed by the study arm of EBRT alone in high dose with a maximum improvement of 28.6% in dysphagia. After 1 month there

was no further improvement in dysphagia in all the three arms. At 6 months, improvement in mean dysphagia grade in the EBRT plus ILBT arm was 21%, in the EBRT in high dose arm it was 15.6%; while in the EBRT in low dose arm it was only 14.2%.

### Quality of life

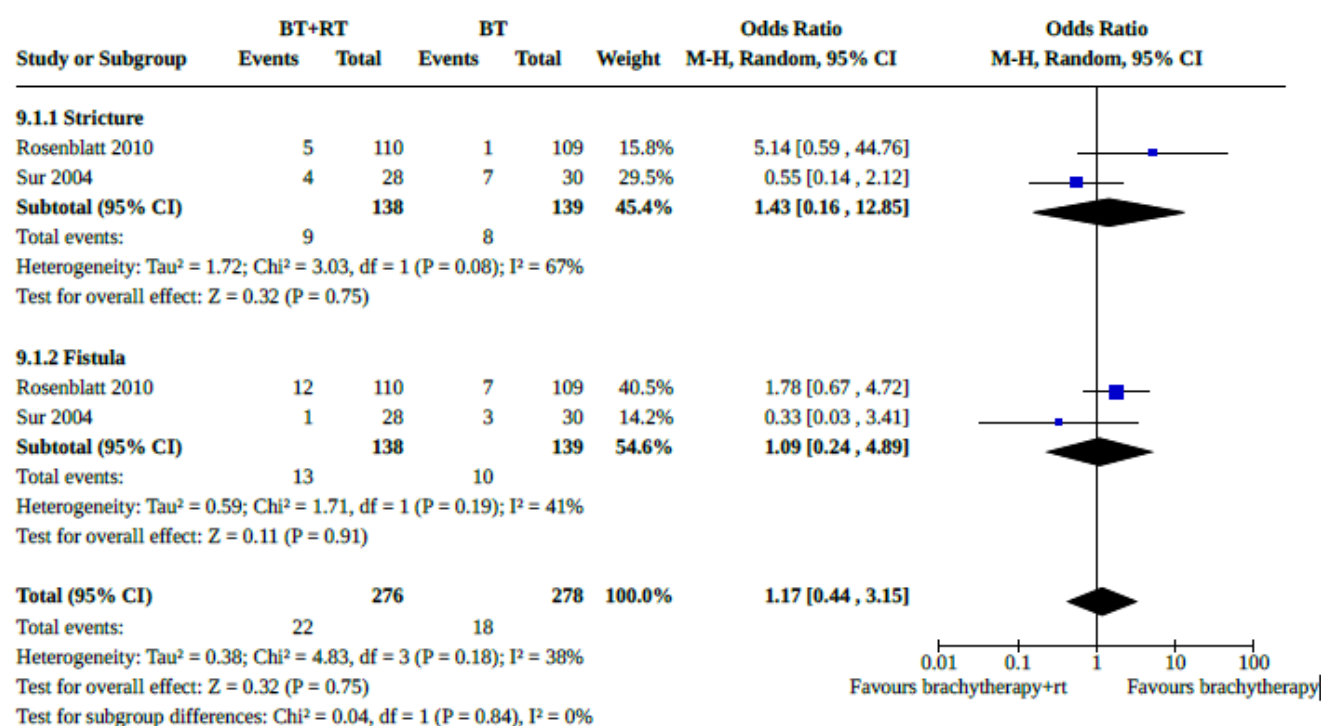
No included study used quality of life as an outcome in their trials.

### Complications/adverse events

In the Cochrane review done by Yang (2014), the outcome of adverse events was evaluated (among other outcomes and comparisons). The studies of Sur (2004) and Rosenblatt (2010) were included in this systematic review on the outcome of adverse events. The meta-analysis is summarized in Figure 1. The number of adverse events did not differ significantly between the groups of brachytherapy versus brachytherapy plus radiotherapy.

In the study by Yadav (2007), radiation toxicity was reported, but not analyzed.

#### Analysis 9.1. Comparison 9: Brachytherapy versus brachytherapy plus radiotherapy, Outcome 1: Adverse effects



**Figure 1. Meta-analysis of adverse events within brachytherapy versus brachytherapy plus radiotherapy (Yang 2014)**

### Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **Improvement of Dysphagia** was downgraded by three levels: one level because of study limitations (risk of bias) due to the unblinded study design of the included studies; one level because of applicability since the compared arms in the study were not similar to those

defined in the PICO (bias due to indirectness); and one level because of the limited number of included patients (imprecision).

The level of evidence regarding the outcome measure **Adverse events** was downgraded by three levels: one level because of study limitations (risk of bias) due to the unblinded study design of the included studies; one level because of applicability since the compared arms in the study were not similar to those defined in the PICO (bias due to indirectness); and one level because of the limited number of included patients (imprecision).

## Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P: Patients with palliation of dysphagia in incurable esophageal cancer

I: Brachytherapy

C: External beam radiotherapy

O: Improvement of dysphagia (validated scale), quality of life (validated scale), complications/adverse events

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered improvement of dysphagia, quality of life, complications/adverse events as a critical outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a difference on 10 points on the Quality of Life scale and a difference of 1 point on the Mellow & Inkas scale as a minimal clinically (patient) important difference.

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until May 22<sup>nd</sup>, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 102 hits. Studies were selected based on the following criteria: following the right PICO, methodology of SR or RCT. Twelve studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eight studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included (of which one Cochrane review).

### Results

Three randomised studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-09-2024



Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS, Morgan RA, Saunders MP, Mason RC. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology*. 1997 Feb;202(2):344-8. Doi: 10.1148/radiology.202.2.9015054. PMID: 9015054.
- 2 - 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 Nov;54(5):549-57. Doi: 10.1067/mge.2001.118947. PMID: 11677469.
- 3 - Jeene PM, Vermeulen BD, Rozema T, Braam PM, Lips I, Muller K, van Kampen D, Homs MYV, Oppedijk V, Berbée M, van Rossum PSN, El Sharouni S, Siersema PD, Hulshof MCCM; POLDER Study Group. Short-Course External Beam Radiotherapy Versus Brachytherapy for Palliation of Dysphagia in Esophageal Cancer: A Matched Comparison of Two Prospective Trials. *J Thorac Oncol*. 2020 Aug;15(8):1361-1368. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.032. Epub 2020 May 11. PMID: 32407795.
- 4 - Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, Frobe A, Suleiman A, Xiao Z, Nag S. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol*. 2010 Dec;97(3):488-94. Doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.001. Epub 2010 Oct 13. PMID: 20950882.
- 5 - Sur R, Donde B, Falkson C, Ahmed SN, Levin V, Nag S, Wong R, Jones G. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2004;3(4):191-5. Doi: 10.1016/j.brachy.2004.09.004. PMID: 15607150.
- 6 - Van Rossum PSN, Jeene PM, Rozema T, Braam PM, Lips IM, Muller K, van Kampen D, Vermeulen BD, Homs MYV, Oppedijk V, Berbée M, Hulshof MCCM, Siersema PD, El Sharouni SY. Patient-reported outcomes after external beam radiotherapy versus brachytherapy for palliation of dysphagia in esophageal cancer: A matched comparison of two prospective trials. *Radiother Oncol*. 2021 Feb;155:73-79. Doi: 10.1016/j.radonc.2020.10.009. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33065190.
- 7 - Vermeulen BD, Jeene PM, Sijben J, Krol R, Rütten H, Bogers JA, Braam PM, Siersema PD. Low-Dose Versus High-Dose Radiation Therapy for the Palliation of Dysphagia From Esophageal Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Jul-Aug;10(4):e255-e263. Doi: 10.1016/j.prro.2019.10.010. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31669401.
- 8 - Walterbos NR, Fiocco M, Neelis KJ, van der Linden YM, Langers AMJ, Slingerland M, de Steur WO, Peters FP, Lips IM. Effectiveness of several external beam radiotherapy schedules for palliation of esophageal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Apr 24;17:24-31. doi: 10.1016/j.ctro.2019.04.017. PMID: 31193091; PMCID: PMC6517531.
- 9 - Yadav BS, Kapoor R, Sharma SC, Kochhar R, Patel FD. Radiation schedules for palliation in carcinoma esophagus. *JK Science: Journal of Medical Education & Research*. 2007 9.3: 127.
- 10 - Yang C, Li J, Fu W, Xu W, Yang S. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD005048. DOI: 10.1002/14651858.CD005048.pub4. Accessed 10 October 2023.



## Palliatieve immuuntherapie

### Uitgangsvraag

Wat is de rol van eerstelijns immunotherapie in de palliatieve fase bij een carcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus?

### Aanbeveling

#### *Aanbevelingen adenocarcinoom*

Overweeg eerstelijns behandeling met pembrolizumab plus chemotherapie bij fitte patiënten met een lokaal gevorderd irresectabel of gemetastaseerd HER2-negatief adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang (Siewert 1) en een **CPS van 10 of hoger**.

Overweeg eerstelijns behandeling met nivolumab en chemotherapie bij patiënten met een lokaal gevorderd irresectabel of gemetastaseerd HER2-negatief adenocarcinoom van maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus met een **CPS van 5 of hoger**.

Indien de patiënt aan beide indicaties voldoet, is er geen voorkeur voor pembrolizumab of nivolumab.

#### *Aanbevelingen plaveiselcelcarcinoom*

Overweeg eerstelijns behandeling met nivolumab en chemotherapie bij fitte patiënten met een irresectabel, gerediveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een TPS van tenminste 1%.

Overweeg eerstelijns behandeling met pembrolizumab en chemotherapie bij patiënten met een irresectabel, gerediveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een CPS van 10 of hoger.

Indien de patiënt aan beide indicaties voldoet, is er geen voorkeur voor nivolumab of pembrolizumab.

### Overwegingen

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de eerste lijn bestaat de palliatieve behandeling van een carcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus vaak uit chemotherapie. Afhankelijk van de plaats van origine, histologie, HER2 expressie en PD-L1-expressie kan immuuntherapie, meestal in combinatie met chemotherapie, een alternatief zijn.

De beschikbare gerandomiseerde trials vertonen op verschillende vlakken tekortkomingen, zoals in de literatuursamenvatting vermeld. Er is een aanzienlijk risico op bias en de GRADE-scores voor bewijskracht voor de studies zijn daarom naar beneden bijgesteld.

Echter, de studieresultaten wijzen wel op een mogelijk voordeel in totale overleving en progressievrije overleving voor verschillende immuuntherapie behandelingen op basis van pembrolizumab, ipilimumab of nivolumab. Voor specifieke PD-L1 subgroepen zijn positieve commissie BOM adviezen uitgebracht (NVMO-

commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM), 2022), op basis van de toen geldende PASKWIL-criteria. De richtlijnwerkgroep heeft de beschikbare data beoordeeld op klinische relevantie naar aanleiding van de nieuwe (2023) PASKWIL-criteria.

De individuele onderzochte studies gebruikten verschillende anti-PD-1 antilichamen. Directe onderlinge vergelijking naar de effectiviteit van de verschillende antilichamen is er niet, en een simpele vergelijking van twee verschillende studies is onmogelijk gezien de bekende vormen van bias. Op basis van het werkingsmechanisme valt echter geen verschil in effectiviteit te verwachten.

De individuele onderzochte studies zijn bij subgroepen en in uiterst geselecteerde patiënten verricht. Het is aan te raden een zekere mate van voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten te betrachten.

De chemotherapie-backbone verschilde tussen de studies, zowel voor adeno- als plaveiscelcarcinoom. In de CheckMate 649 werd oxaliplatin gecombineerd met capecitabine dan wel 5FU. In de KEYNOTE-590 werd cisplatin gecombineerd met 5FU, maar in een voor Nederland ongebruikelijk schema. Vanuit meta-analyses is er qua effectiviteit in de gemetastaseerd setting een voorkeur voor oxaliplatin boven cisplatine, al zijn die data gebaseerd op studies die met name patiënten met een adenocarcinoom includeerden.

Gerandomiseerde studies in de gemetastaseerde setting die eerstelijns chemotherapeutische behandelingen vergeleken voor enkel het plaveiscelcarcinoom van de oesofagus zijn helaas niet beschikbaar. De EMA-registratie voor zowel nivolumab als pembrolizumab laat een combinatie met elke platinum- en fluoropyrimidinebevattende chemotherapie toe, hetgeen ruimte biedt voor keuzes passend bij de individuele patiënt.

### *Adenocarcinoom*

Doordat patiënten met een adenocarcinoom slechts een subgroep vormden in de KEYNOTE-590 studie, en patiënten alleen konden worden geïnccludeerd bij een tumor die volledig in de oesofagus was gelegen (t/m Siewert 1), is het de vraag hoe de resultaten voor de gepoolde groep van patiënten met deze twee zeer verschillende tumortypes uit KEYNOTE-590 naar de klinische praktijk vertaald kunnen worden.

De CheckMate 649 studie includeerde alleen patiënten met een adenocarcinoom, ongeacht de lokalisatie in slokdarm, gastro-oesofageale overgang of maag. De ATTRACTION-4 en de KEYNOTE-062 studies includeerden ook alleen patiënten met een adenocarcinoom, gelegen in de maag of de gastro-oesofageale overgang, waarbij onduidelijk is of ook Siewert 1 tumoren werden geïnccludeerd. Hoewel het adenocarcinoom van de oesofagus op moleculair niveau sterkt lijkt op het chromosomaal instabiele subtype van het maagcarcinoom, zijn er dus strikt genomen beperkte data beschikbaar over de effectiviteit van immuuntherapie voor het adenocarcinoom van de oesofagus.

De resultaten van de CheckMate 649 in de subgroep met een CPS $\geq$ 5 tumor hebben in 2022 geleid tot een positief commissie BOM advies voor deze populatie, en daarna tevens tot vergoeding in Nederland. Dit advies is gegeven op basis van de oude PASKWIL criteria: op basis van de 2023 PASKWIL criteria voldoet de HR van 0.71 net niet. Echter, aangezien de beroepsgroep heeft besloten eerder uitgebrachte positieve adviezen niet opnieuw te beoordelen en aangezien er (voorzichtig) positieve resultaten in de meeste studies in HER2 negatief adenocarcinoom worden gezien, acht de richtlijnwerkgroep het gezamenlijk bewijs voldoende om niet af te wijken van het eerdere positieve commissie BOM advies. De ATTRACTION-4 studie laat geen effect op overleving zien. De redenen daarvoor blijven speculatief maar zouden te wijten kunnen

zijn aan het gebruik van een andere selectie biomarker (TPS in plaats van CPS), en de kleine populatie met PD-L1 expressie (114 patiënten) waardoor er mogelijk onvoldoende statistische power was om een effect te zien.

In de KEYNOTE-062 studie werd naast de superioriteit van de toevoeging van immuuntherapie aan chemotherapie, ook de waarde van alleen immuuntherapie vergeleken met chemotherapie in een non-inferioriteit opzet. Statistisch gezien waren de beide regimes non-inferior en werden er geen significante verschillen gezien in toxiciteit. Er zijn geen bevestigende studies voor enkel immuuntherapie. In de klinische praktijk zal slechts bij een zeer klein deel van de patiënten immuuntherapie in plaats van chemotherapie met immuuntherapie worden overwogen, bijvoorbeeld bij patiënten met een specifieke contra-indicatie voor chemotherapie.

Voor de CPS-positieve subgroep ( $CPS \geq 1$ ) met een HER2 positief adenocarcinoom zou er mogelijk voordeel kunnen zijn voor de toevoeging van pembrolizumab aan trastuzumab en chemotherapie op totale overleving (Janjigian, 2023). Echter is de evidence beperkt, waardoor er geen aanbeveling geformuleerd is voor deze groep.

#### *Plaveiselcelcarcinoom*

Voor het plaveiselcelcarcinoom lieten zowel de CheckMate 648 als de KEYNOTE-590 een meerwaarde zien van het toevoegen van immuuntherapie aan chemotherapie in de respectievelijke biomarker-positieve populatie. In de CheckMate 648 werd ook de combinatie van ipilimumab met nivolumab vergeleken met chemotherapie alleen, maar niet met chemotherapie met immuuntherapie. Gezien het toxiciteitsprofiel van dubbele immuuntherapie en het gebrek aan bevestigende studies voor deze behandeling, lijkt er vooralsnog geen duidelijke plek voor dubbele immuuntherapie voor het oesofaguscarcinoom.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het doel van het toedienen (wanneer dit geïndiceerd is) van palliatieve immunotherapie in combinatie met chemotherapie is het bewerkstelligen van levensverlenging en verbetering van de kwaliteit van leven. Er is geen onderzoek gedaan naar de waarden en voorkeuren van patiënten. Het is goed om te realiseren dat in de studies selectie heeft plaatsgevonden, bijvoorbeeld op basis van leeftijd en de aan- of afwezigheid van ernstige comorbiditeit. Met de patiënt moet duidelijk gecommuniceerd worden wat met de huidige behandelopties bereikt kan worden, en tegen welke prijs. Op basis hiervan en in combinatie met de eigen doelen van de patiënt kan een gewogen beslissing worden genomen.

#### Kosten (middelenbeslag)

De werkgroep heeft geen informatie gevonden over de kosteneffectiviteit. De werkgroep heeft dit aspect daarom niet meegewogen bij het formuleren van de aanbeveling. De werkgroep is zich bewust van de relevante impact op de zorgkosten.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat de aanbevelingen aanvaardbaar zijn voor zowel zorgverleners als patiënten. De werkgroep verwacht dat het uitvoeren van de aanbeveling haalbaar en implementeerbaar is. De aanbeveling sluit aan bij de huidige werkwijze in de praktijk.

### Rationale van de aanbeveling *adenocarcinoom*: weging van de argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel de toegevoegde waarde van immuuntherapie bovenop chemotherapie bij adenocarcinomen een beperkte winst in overleving laat zien, lijkt dit in de meeste studies het geval. De bijwerkingen als gevolg van de toevoeging van immuuntherapie zijn in de meeste gevallen hanteerbaar.

### Rationale van de aanbeveling *plaveiselcelcarcinoom*: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel de toegevoegde waarde van immuuntherapie bovenop chemotherapie bij plaveiselcelcarcinomen een beperkte winst in overleving laat zien, lijkt dit in alle studies het geval. De bijwerkingen als gevolg van de toevoeging van immuuntherapie zijn in de meeste gevallen hanteerbaar.

De plek van dubbele immuuntherapie blijft vooralsnog onduidelijk.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Esophageal and gastric cancers have limited treatment options in the locally advanced and metastatic setting, with chemotherapy resistance limiting efficacy beyond the first- or second-line setting. With the exception of trastuzumab and ramucirumab, results of clinical trials utilizing targeted agents have been disappointing. The last years a lot of research has been focusing on the use of immunotherapy. Immunotherapy can have an anti-tumor effect by activating the innate immune systems through blocking of PD-1, PD-L1 or CTLA-4, among others, all checkpoint molecules involved in immune activation. These so-called checkpoint have been incorporated in the treatment paradigm of various solid cancer types, as monotherapy or in combination or following chemotherapy, in a biomarker-unselected population or only in patients with certain molecular features or upregulation of checkpoint proteins. PD-L1 upregulation occurs in approximately 40% of gastroesophageal cancers.

Here we discuss the role of first-line immunotherapy in the palliative setting in patients with gastric carcinoma, gastro-oesophageal junction, or oesophageal carcinoma.

## Conclusies

### HER2-negative adenocarcinoma

#### *Overall survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>Immunotherapy (plus chemotherapy) may have a positive effect on overall survival compared to (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 5</math> or PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Shitara, 2020; Janjigian, 2021; Kang, 2022; Sun, 2021</i></p>
---------------------------	---

#### *Progression-free survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy (plus chemotherapy) on progression-free survival when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 5</math>, PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> or PD-L1 TPS <math>\geq 1\%</math>.</p> <p><i>Source: Shitara, 2020; Janjigian, 2021; Kang, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	--

#### Adverse events ( $\geq$ grade 3)

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy plus chemotherapy on adverse events when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach. Immunotherapy alone might result in less adverse events than chemotherapy, but this evidence is also very uncertain.</p> <p><i>Source: Shitara, 2020; Janjigian, 2021; Kang, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	--

#### Quality of life

<b>Low GRADE</b>	<p>The evidence suggests that immunotherapy plus chemotherapy results in little to no difference in quality of life when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a HER2-negative adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction or stomach.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Kang, 2022</i></p>
------------------	---

### HER2-positive adenocarcinoma

#### Overall survival - PD-L1 subgroup

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy on overall survival when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Janjigian, 2023</i></p>
-----------------------	---

#### Progression-free survival - PD-L1 subgroup

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy on progression-free survival when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach with a PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Janjigian, 2023</i></p>
-----------------------	--

*Adverse events (≥grade 3)*

<b>Low GRADE</b>	<p>The evidence suggests that immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy results in little to no difference in adverse events when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach.</p> <p><i>Source: Janjigian, 2021; Janjigian, 2023</i></p>
------------------	---

*Quality of life*

<b>- GRADE</b>	<p>There is no evidence on the effect of immunotherapy plus trastuzumab plus chemotherapy on quality of life when compared with placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with a HER2-positive adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or stomach.</p> <p><i>Source: -</i></p>
----------------	---

**Squamous cell carcinoma***Overall survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>Double immunotherapy may have a positive effect on overall survival compared to chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 TPS≥1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p>Immunotherapy plus chemotherapy may have a positive effect on overall survival compared to (placebo plus) chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 CPS≥10 or PD-L1 TPS≥1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Doki, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	---

*Progression-free survival - PD-L1 subgroups*

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of double immunotherapy on progression-free survival when compared with chemotherapy in patients with with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 TPS≥1%.</p> <p>Immunotherapy plus chemotherapy may have a positive effect on progression-free survival compared to (placebo plus) chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus with a PD-L1 CPS≥10 or PD-L1 TPS≥1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Doki, 2022; Sun, 2021</i></p>
-----------------------	---

*Adverse events (≥grade 3)*

<b>Low GRADE</b>	<p>The evidence suggests that (double) immunotherapy (plus chemotherapy) results in little to no difference in adverse events when compared with (placebo plus) chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus.</p> <p><i>Source: Doki, 2022; Sun, 2021</i></p>
------------------	--

### Quality of life

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of (double) immunotherapy (plus chemotherapy) on quality of life when compared with chemotherapy in patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus.</p> <p><i>Source: Doki, 2022</i></p>
-----------------------	--

## Samenvatting literatuur

### Description of studies

**Song (2023) - ASTRUM-007** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 70 institutes in China with a median follow-up length of 15.0 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line serplulimab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with previously untreated, PD-L1-positive advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 551 patients was randomized to receive serplulimab (n=368) (3 mg/kg) on day 1 once every 2 weeks for up to 2 years plus cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) on day 1 for up to 8 cycles and continuous infusion of 5-fluorouracil (1,200 mg/m<sup>2</sup>) on days 1 and 2, for up to 12 cycles, both administered every 2 weeks, or placebo (n=183) plus the same chemotherapy regimen. The median age (range) was 64 (57-68) in the serplulimab group and 64 (57-68) in the placebo group. In the serplulimab group 86% of the participants was male, compared with 84% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and adverse events (AEs).

**Xu (2023) - RATIONALE-306** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 162 institutes across Asia, Europe, Oceania, and North America. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. The median follow-up length was 16.4 months in the intervention group and 9.8 months in the control group. A total of 649 patients was randomized to receive tislelizumab (n=326) (200 mg) every 3 weeks on day 1 of 21-day cycles plus an investigator-chosen chemotherapy doublet, or matching placebo (n=323) plus an investigator-chosen chemotherapy doublet. The median age (range) was 64 (59-68) in the tislelizumab group and 65 (58-70) in the placebo group. In both the tislelizumab and the placebo group 87% of the participants was male. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, and AEs.

**Doki (2022) - CHECKMATE-648** describes a randomized, open-label, three-arm phase 3 trial, which was conducted in 182 institutions in 26 countries with a minimum follow-up length of 13 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously



untreated, unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 970 patients was randomized to receive nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg every 6 weeks) (n=325), nivolumab (240 mg every 2 weeks) plus chemotherapy (4-week cycle of intravenous fluorouracil and cisplatin) (n=321), or chemotherapy alone (n=324). The median age (range) was 63 (28-81) in the nivolumab plus ipilimumab group, 64 (40-90) in the nivolumab plus chemotherapy group and 64 (26-81) in the chemotherapy alone group. The percentage of male participants was 83%, 79% and 85% for the three groups, respectively. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and quality of life (QoL) (measured with FACT-E).

**Kang (2022) - ATTRACTION-4** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 130 institutions across Japan, South Korea and Taiwan with a median follow-up of 26.6 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer. A total of 724 patients was randomized to receive nivolumab (360 mg every 3 weeks) plus chemotherapy (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> plus either oral S-1 40 mg/m<sup>2</sup> or oral capecitabine) (n=362), or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=362). The median age (range) was 64 (25-86) in the nivolumab plus chemotherapy group and 65 (27-89) in the placebo plus chemotherapy group. In the nivolumab group 70% of the participants was male, compared with 75% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with EQ-5D-3L and FACT-Ga).

**Lu (2022) - ORIENT-15** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 79 institutions in 5 countries (China, France, Spain, United States and Australia). The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line sintilimab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. The median follow-up length was 16.0 months in the intervention group and 16.9 months in the control group. A total of 658 patients was randomized to receive sintilimab (3 mg/kg in patients weighing <60 kg or 200 mg in patients weighing ≥60 kg on day 1 of each cycle) plus chemotherapy (regimen chosen by the investigator) (n=327) or matching placebo plus chemotherapy (n=332). The median age (range) was 63 (57-67) in the sintilimab plus chemotherapy group and 63 (56-67) in the placebo plus chemotherapy group. In the sintilimab group 85% of the participants was male, compared with 87% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with QLQ-C30, QLQ-OES18 and EQ-5D-5L).

**Wang (2022) - JUPITER-06** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 72 institutions across China with a median follow-up of 7.1 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line toripalimab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with treatment-naïve advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 514 patients was randomized to receive toripalimab (240 mg) plus chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>) (n=257) or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=257). The median age (range) was 63 (20-75) in the toripalimab group and 62 (40-74) in the placebo group. In the toripalimab group 84% of the participants was male, compared with 86% in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, and AEs.

**Janjigian (2021) - CHECKMATE-649** describes a randomized, open-label, phase 3 trial, which was conducted



in 175 institutions in 29 countries across Asia, Australia, Europe, North America and South America with a median follow-up of 13.1 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma. A total of 1581 patients was randomized to receive nivolumab (360 mg every 3 weeks or 240 mg every 2 weeks) plus chemotherapy (investigator's choice) (n=789) or chemotherapy alone (n=792). The median age (range) was 62 (53-68) in the nivolumab group and 61 (53-68) in the chemotherapy group. In the nivolumab group 68% of the participants was male, compared with 71% in the chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with FACT-Ga).

**Janjigian (2021), Janjigian (2023) - KEYNOTE-811** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 186 institutions in 20 countries with a median follow-up of 38.4 (intervention) and 38.6 (control) months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line pembrolizumab plus trastuzumab (targeted therapy) plus chemotherapy versus placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic, HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. A total of 698 patients was randomized to receive pembrolizumab (200 mg every 3 weeks) plus trastuzumab (6 mg/kg every 3 weeks) plus chemotherapy (investigator's choice) (n=350) or matching placebo plus the same trastuzumab and chemotherapy regimen (n=348). The median age (range) was 62 (54-69) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus chemotherapy group and 63 (55-70) in the trastuzumab plus chemotherapy group. The percentage of male participants was 81% and 80% for the two groups, respectively. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, and AEs.

**Luo (2021) - ESCORT-1ST** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 60 institutions in China with a median follow-up of 10.8 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line camrelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. A total of 596 patients was randomized to receive camrelizumab (200 mg) plus chemotherapy (up to 6 cycles of paclitaxel and cisplatin) every 3 weeks (n=298) or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=298). The median age (range) was 62 (56-66) in the camrelizumab group and 62 (56-67) in the placebo group. In the camrelizumab group 87% of the participants was male, compared with 88% males in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, pFS, AEs, and QoL (measured with QLQ-C30 and QLQ-OES18).

**Sun (2021) - KEYNOTE-590** describes a randomized, double-blind, phase 3 trial, which was conducted in 168 institutions in 26 countries with a median follow-up of 22.6 months. The researchers evaluated the efficacy and safety of first-line pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with advanced oesophageal cancer and Siewert type 1 gastro-oesophageal junction cancer (both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma). A total of 749 patients was randomized to receive pembrolizumab (200 mg) plus chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) every 3 weeks (n=373) or matching placebo plus the same chemotherapy regimen (n=376). The median age (range) was 64 (28-94) in the pembrolizumab group and 62 (27-89) in the placebo group. In the pembrolizumab group 82% of the participants was male, compared with 85% males in the placebo group. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS and AEs.

**Shitara (2020) - KEYNOTE-062** describes a randomized, partially blinded, three-arm phase 3 trial, which was conducted in 200 institutions in 29 countries with a median follow-up of 29.4 months. The researchers evaluated efficacy and safety of first-line pembrolizumab versus pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with untreated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer with programmed cell death ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) of 1 or greater. A total of 763 patients was randomized to receive pembrolizumab (200 mg) (n=256), pembrolizumab plus chemotherapy (cisplatin plus fluorouracil) (n=257) or matching placebo plus chemotherapy (n=250). The median age (range) was 61 (20-83) in the pembrolizumab group, 62 (22-83) in the pembrolizumab plus chemotherapy group and 63 (23-87) in the placebo plus chemotherapy group. The percentage of male participants was 70%, 76% and 72% for the three groups, respectively. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS and AEs.

### Results

Currently, pembrolizumab, nivolumab, and ipilimumab are the only available immunotherapy regimens in the Netherlands within the palliative setting for patients with unresectable or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction, or oesophageal carcinoma. Therefore, the analysis of outcomes below is restricted to these regimens.

The studies with immunotherapy regimens containing pembrolizumab, nivolumab, and/or ipilimumab are presented in table 1.

**Table 1. Study characteristics of the analysed studies**

Study (author, year)	Study design	Intervention	Control	Type	PD-L1 subgroups	Reported outcomes
<b>HER2-negative adenocarcinoma</b>						
<b>KEYNOTE-062 (a)</b> (Shitara, 2020)	RCT (3 arms*)	Pembrolizumab n= 256	Placebo + CT n= 250	GC/GEJC	CPS 1 or more, CPS 10 or more	OS PFS AE
<b>KEYNOTE-062 (b)</b> (Shitara, 2020)	RCT (3 arms*)	Pembrolizumab + CT n= 257	Placebo + CT n= 250	GC/GEJC	CPS 1 or more, CPS 10 or more	OS PFS AE
<b>CHECKMATE- 649</b> (Janjigian, 2021)	RCT	Nivolumab + CT n= 789	CT n= 792	GC/GEJC/EC	CPS 1 or more, CPS 5 or more	OS PFS AE QoL (FACT- Ga)

<b>ATTRACTION-4</b> (Kang, 2022)	RCT	Nivolumab + CT n= 362	Placebo + CT n= 362	GC/GEJC	TPS 1% or more	OS PFS AE QoL (FACT-Ga)
<b>KEYNOTE-590</b> (Sun, 2021)	RCT	Pembrolizumab + CT n= 373 (AC: n=99)	Placebo + CT n= 376 (AC: n=102)	EC/GEJC <sup>a</sup>	CPS 10 or more	OS PFS AE

**HER2-positive adenocarcinoma**

<b>KEYNOTE-811</b> (Janjigian, 2021; Janjigian, 2023)	RCT	Pembrolizumab + trastuzumab + CT n= 350	Placebo + trastuzumab + CT n= 348	GC/GEJC	CPS 1 or more	OS PFS AE
---	-----	--	--------------------------------------	---------	---------------	-----------------

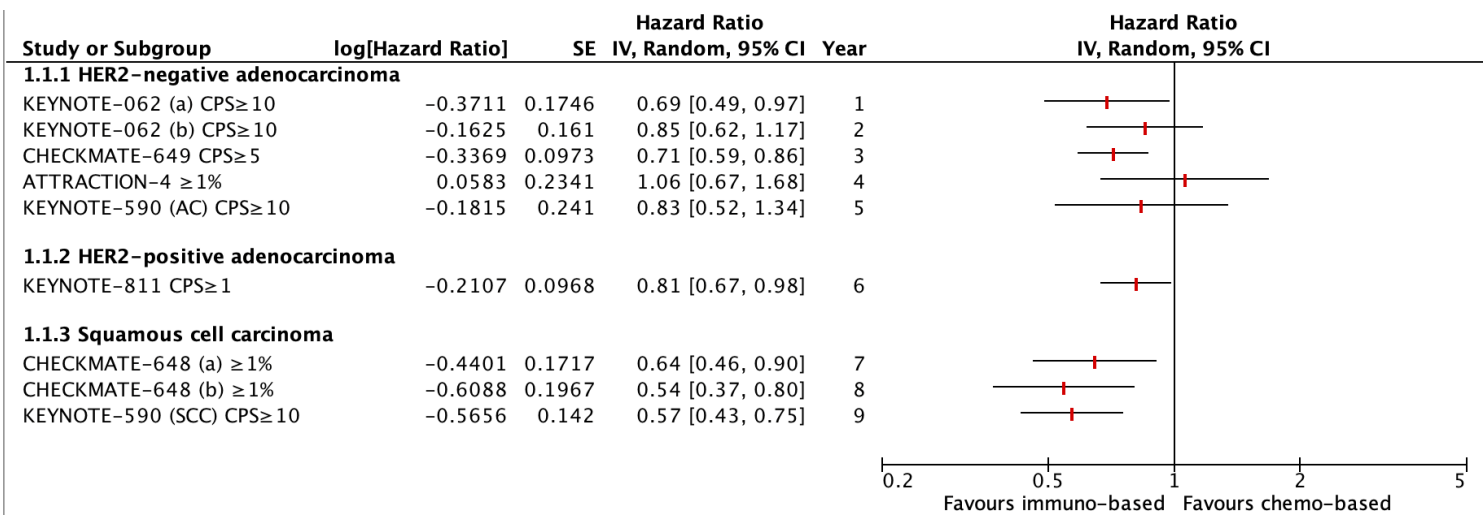
**Squamous cell carcinoma**

<b>CHECKMATE-648 (a)</b> (Doki, 2022)	RCT (3 arms*)	Nivolumab + ipilimumab n= 325	CT n= 324	EC	TPS 1% or more	OS PFS AE QoL (FACT-E)
<b>CHECKMATE-648 (b)</b> (Doki, 2022)	RCT (3 arms*)	Nivolumab + CT n= 321	CT n= 324	EC	TPS 1% or more	OS PFS AE QoL (FACT-E)
<b>KEYNOTE-590</b> (Sun, 2021)	RCT	Pembrolizumab + CT n= 373 (SCC: n=274)	Placebo + CT n= 376 (SCC: n=274)	EC/GEJC <sup>a</sup>	CPS 10 or more	OS PFS AE

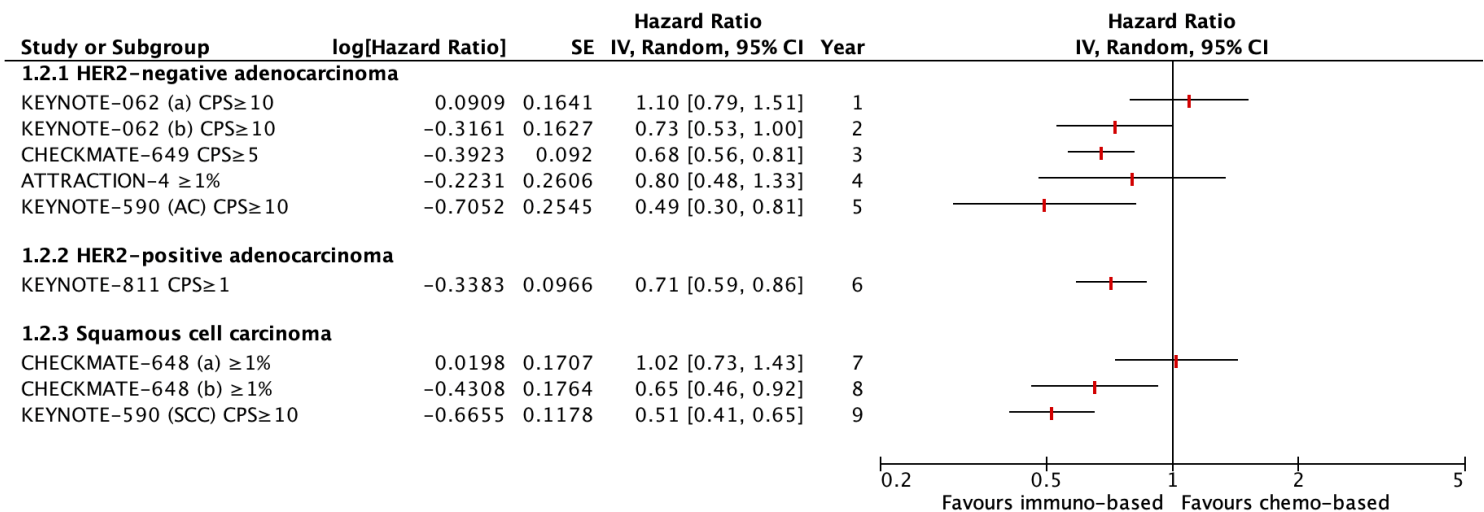
**\* three-arm RCT: two comparisons**

AC = adenocarcinoma, AE = adverse events, CPS = combined positive score, CT = chemotherapy EC = esophageal cancer, GC = gastric cancer, GEJC = gastro-oesophageal junction cancer, NR = not reported, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, TPS = tumor proportion score, QoL = quality of life, SCC = squamous cell carcinoma

<sup>a</sup> Siewert type 1 (GEJC not defined in the other included studies)



**Figure 1. Outcome Overall survival with immunotherapy based regimen versus chemotherapy based regimen alone in PD-L1 subgroups**



**Figure 2. Outcome Progression-free survival with immunotherapy based regimen versus chemotherapy based regimen alone in PD-L1 subgroups**

### HER2-negative adenocarcinoma

Four studies reported outcomes for patients with a HER2-negative adenocarcinoma: KEYNOTE-062 (Shitara, 2020), CheckMate 649 (Janjigian, 2021), ATTRACTION-4 (Kang, 2022) and KEYNOTE-590 (Sun, 2021). The KEYNOTE-590 trial also included patients with a squamous cell carcinoma.

#### Overall survival (critical)

The median OS in the three-armed KEYNOTE-062 study was 10.6 months (95% CI: 7.7 to 13.8) in the pembrolizumab group versus 11.1 months (95% CI: 9.2 to 12.8) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 0.91 (95% CI: 0.74 to 1.10).

The median OS was 12.5 months (95% CI: 10.8 to 13.9) in the pembrolizumab plus CT group versus 11.1 months (95% CI: 9.2 to 12.8) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 0.85 (95%

CI: 0.70 to 1.03). Nor pembrolizumab plus chemotherapy nor pembrolizumab monotherapy was superior to chemotherapy for OS in this population. Pembrolizumab was found to be non-inferior to chemotherapy for OS (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1).

The median OS in the CheckMate 649 study was 13.8 months (95% CI: 12.6 to 14.6) in the nivolumab plus CT group versus 11.6 months (95% CI: 10.9 to 12.5) in the CT group. The HR was 0.80 (99.3% CI: 0.68 to 0.94) favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS in the ATTRACTION-4 study was 17.5 months (95% CI: 15.7 to 20.8) in the nivolumab plus CT group versus 17.2 months (95% CI: 15.2 to 19.7) in the placebo plus CT group. The HR was 0.90 (95% CI: 0.75 to 1.08) favoring nivolumab plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS in the KEYNOTE-590 study was 12.4 months (95% CI: 10.5 to 14.0) in the pembrolizumab plus CT group versus 9.8 months (95% CI: 8.8 to 10.8) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The hazard ratio (HR) was 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with adenocarcinoma (n=201), the HR for OS was 0.74 (95% CI: 0.54 to 1.02) (Sun, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Overall survival – PD-L1 subgroups (critical)*

In the three-armed KEYNOTE-062 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median OS in this subgroup was 17.4 months (95% CI: 9.1 to 23.1) in the pembrolizumab group (n=92) versus 10.8 months (95% CI: 8.5 to 13.8) in the CT group (n=90). The HR for this comparison was 0.69 (95% CI: 0.49 to 0.97) favoring pembrolizumab. This difference was considered clinically relevant. The median OS in this subgroup was 12.3 months (95% CI: 9.5 to 14.8) in the pembrolizumab plus CT group (n=99) versus 10.8 months (95% CI: 8.5 to 13.8) in the CT group (n=90). The HR for this comparison was 0.85 (95% CI: 0.62 to 1.17) (Shitara, 2020) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the CheckMate 649 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 5 or more. The median OS in this subgroup was 14.4 months (95% CI: 13.1 to 16.2) in the nivolumab plus CT group (n=473) versus 11.1 months (95% CI: 10.0 to 12.1) in the CT group (n=482). The HR was 0.71 (98.4% CI: 0.59 to 0.86) favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

In the ATTRACTION-4 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of 1% or more. The median OS in this subgroup was 16.6 months (95% CI: 10.5 to 22.7) in the nivolumab plus CT group (n=58) versus 16.6 months (95% CI: 10.1 to 23.5) in the placebo plus CT group (n=56). The HR was 1.06 (95% CI: 0.67 to 1.68) favoring placebo plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median OS in this subgroup was 13.5 months (95% CI: 11.1 to 15.6) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 9.4 months (95% CI: 8.0 to 10.7) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.62 (95%

CI: 0.49 to 0.78) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

In patients in this subgroup with adenocarcinoma (n=97), the HR was 0.83 (95% CI: 0.52 to 1.34) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

### *Progression-free survival*

The median PFS in the three-armed KEYNOTE-062 study was 2.0 months (95% CI: 1.5 to 2.8) in the pembrolizumab group versus 6.4 months (95% CI: 5.7 to 7.0) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 1.66 (95% CI: 1.37 to 2.01).

The median PFS was 6.9 months (95% CI: 5.7 TO 7.3) in the pembrolizumab plus CT group versus 6.4 months (95% CI: 5.7 to 7.0) in the CT group (all randomized patients, PD-L1 CPS $\geq$ 1). The HR was 0.84 (95% CI: 0.70 to 1.02). Pembrolizumab plus chemotherapy was not superior to chemotherapy for PFS in this population.

The median PFS in the CheckMate 649 study was 7.7 months (95% CI: 7.1 to 8.5) in the nivolumab plus CT group versus 6.9 months (95% CI: 6.6 to 7.1) in the CT group. The HR was 0.77 (95% CI: 0.68 to 0.87) favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS in the ATTRACTION-4 study was 10.5 months (95% CI: 8.4 to 14.8) in the nivolumab plus CT group versus 8.3 months (95% CI: 7.0 to 9.4) in the placebo plus CT group. The HR was 0.68 (98.5% CI: 0.51 to 0.90) favoring nivolumab plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median PFS in the KEYNOTE-590 study was 6.3 months (95% CI: 6.2 to 6.9) in the pembrolizumab plus CT group versus 5.8 months (95% CI: 0.55 to 0.76) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The HR was 0.65 (95% CI: 0.55 to 0.76) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with adenocarcinoma (n=201), the HR for PFS was 0.63 (95% CI: 0.46 to 0.87) (Sun, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

### *Progression-free survival – PD-L1 subgroups*

In the three-armed KEYNOTE-062 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median PFS in this subgroup was 2.9 months (95% CI: 1.6 to 5.4) in the pembrolizumab group (n=92) versus 6.1 months (95% CI: 5.3 to 6.9) in the CT group (n=90). The HR for this comparison was 1.10 (95% CI: 0.79 to 1.51) favoring CT.

The HR for the comparison pembrolizumab plus CT (n=99) versus CT (n=90) was 0.73 (95% CI: 0.53 to 1.00) favoring pembrolizumab plus CT, but the median PFS in months was not given (Shitara, 2020). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In the CheckMate 649 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 5 or more. The median PFS in this subgroup was 7.7 months (95% CI: 7.0 to 9.2) in the nivolumab plus CT group (n=473) versus 6.0 months (95% CI: 5.6 to 6.9) in the CT group (n=482). The HR was 0.68 (98% CI: 0.56 to 0.81)



favoring nivolumab plus CT (Janjigian, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In the ATTRACTION-4 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of 1% or more. The median PFS in this subgroup was 8.3 months (95% CI: 4.3 to 12.5) in the nivolumab plus CT group (n=58) versus 4.4 months (95% CI: 3.6 to 11.1) in the placebo plus CT group (n=56). The HR was 0.80 (95% CI: 0.48 to 1.33) favoring nivolumab plus CT (Kang, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median PFS in this subgroup was 7.5 months (95% CI: 6.2 to 8.2) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 5.5 months (95% CI: 4.3 to 6.0) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.51 (95% CI: 0.41 to 0.65) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In patients in this subgroup with adenocarcinoma (n=97), the HR was 0.49 (95% CI: 0.30 to 0.81) favoring pembrolizumab plus CT.

### *Adverse events*

In the three-armed KEYNOTE-062 study, treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred in 43/254 patients (17%) in the pembrolizumab group, versus 183/250 patients (73%) in the pembrolizumab plus CT group, versus 169/244 (69%) in the CT group (Shitara, 2020).

The RR for the comparison pembrolizumab versus CT was 0.24 (95% CI: 0.18 to 0.33) favoring pembrolizumab. This difference was considered clinically relevant.

The RR for the comparison pembrolizumab plus CT versus CT was 1.06 (95% CI: 0.94 to 1.18) favoring CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the CheckMate 649 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 466/782 patients (60%) in the nivolumab plus CT group versus 341/767 patients (44%) in the CT group. The most common adverse events were nausea, diarrhea and peripheral neuropathy (Janjigian, 2021). The RR for this comparison was 1.34 (95% CI: 1.22 to 1.48) favoring CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the ATTRACTION-4 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 71/359 patients (20%) in the nivolumab plus CT group versus 57/358 patients (16%) in the placebo plus CT group. The most common adverse events were neutrophil count decreased, platelet count decreased and decreased appetite (Kang, 2022). The RR for this comparison was 1.24 (95% CI: 0.91 to 1.70) favoring placebo plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 370/370 patients (100%) in the pembrolizumab plus CT group versus 318/370 patients (86%) in the placebo plus CT group. The most common adverse events were decreased neutrophil count, anaemia and neutropenia (Sun, 2021). The risk ratio (RR) for this comparison was 1.03 (95% CI: 0.97 to 1.10) favoring placebo plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

Adverse events were not reported for histology subgroups.

### *Quality of life*

Quality of life was assessed with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus (FACT-E) questionnaires.

Quality of life was a pre-specified end point in the KEYNOTE-062 study, but no results were reported yet (Shitara, 2020).

In the CheckMate 649 study, baseline mean FACT-Ga scores were similar between the nivolumab plus CT group (126.6 [28.3]) and the CT group (126.8 [26.8]). The least squares mean difference between the two groups favored nivolumab plus CT, but the result did not exceed the minimally important difference of 15.1 points (Janjigian, 2021).

In the ATTRACTION-4 study, baseline FACT-Ga total scores were similar between the nivolumab plus CT group and the placebo plus CT group. The HR for time to symptom deterioration was 0.86 (95% CI: 0.70 to 1.06) (Kang, 2022).

Quality of life was a pre-specified end point in the KEYNOTE-590 study, but no results were reported yet (Sun, 2021).

### **HER2-positive adenocarcinoma**

One study reported outcomes for patients with a HER2-positive adenocarcinoma: KEYNOTE-811 (Janjigian, 2021; Janjigian, 2023).

### *Overall survival (critical)*

OS was not reported in the results of the protocol-specified first interim analysis of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2021).

At the third interim analysis (Janjigian, 2023), the median OS was 20.0 months (95% CI: 17.8-22.1) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 16.8 months (95% CI: 15.0-18.7) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.84 (95% CI: 0.70 to 1.01) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

### *Overall survival – PD-L1 subgroup (CPS≥1) (critical)*

In the KEYNOTE-811 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 1 or more. The median OS in this subgroup was 20.0 months (95% CI: 17.9 to 22.7) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 15.7 months (95% CI: 13.5 to 18.5) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.81 (95% CI: 0.67 to 0.98) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

### *Progression-free survival*



PFS was not reported in the results of the protocol-specified first interim analysis of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2021).

At the third interim analysis (Janjigian, 2023), the median PFS was 10.0 months (95% CI: 8.6 to 12.2) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 8.1 months (95% CI: 7.1 to 8.6) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.73 (95% CI: 0.61 to 0.87) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Progression-free survival – PD-L1 subgroup (CPS $\geq$ 1)*

In the KEYNOTE-811 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 1 or more. The median PFS in this subgroup was 10.9 months (95% CI: 8.5 to 12.5) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 7.3 months (95% CI: 6.8 to 8.5) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The HR was 0.71 (95% CI: 0.59 to 0.86) favoring pembrolizumab plus trastuzumab plus CT (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Adverse events*

In the KEYNOTE-811 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 248/350 patients (71%) in the pembrolizumab plus trastuzumab plus CT group versus 225/348 patients (65%) in the placebo plus trastuzumab plus CT group. The most common adverse events were diarrhea and anaemia (Janjigian, 2023). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Quality of life*

Quality of life was not an endpoint of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2021; Janjigian, 2023).

### **Squamous cell carcinoma**

Two studies reported outcomes for patients with a squamous cell carcinoma: CheckMate 648 (Doki, 2022) and KEYNOTE-590 (Sun, 2021). The KEYNOTE-590 trial also included patients with a HER2-negative adenocarcinoma.

#### *Overall survival (critical)*

The median OS in the three-armed CheckMate 648 study was 13.2 months (95% CI: 11.1 to 15.7) in the nivolumab plus CT group versus 10.7 months (95% CI: 9.4 to 11.9) in the CT group. The HR was 0.74 (99.1% CI: 0.58 to 0.96) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS was 12.7 months (95% CI: 11.3 to 15.5) in the nivolumab plus ipilimumab group versus 10.7 months (95% CI: 9.4 to 11.9) in the CT group. The HR was 0.78 (98.2% CI: 0.62 to 0.98) favoring nivolumab plus ipilimumab (Doki, 2022). This difference was not considered clinically relevant.

The median OS in the KEYNOTE-590 study was 12.4 months (95% CI: 10.5 to 14.0) in the pembrolizumab plus CT group versus 9.8 months (95% CI: 8.8 to 10.8) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The

hazard ratio (HR) was 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with squamous cell carcinoma (n=548), the HR for OS was 0.72 (95% CI: 0.60 to 0.88) (Sun, 2021). This difference was not considered clinically relevant.

#### *Overall survival – PD-L1 subgroups (critical)*

In the three-armed CheckMate 648 study, an OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of 1% or more. The median OS in this subgroup was 15.4 months (95% CI: 11.9 to 19.5) in the nivolumab plus CT group (n=158) versus 9.1 months (95% CI: 7.7 to 10.0) in the CT group (n=157). The HR was 0.54 (99.5% CI: 0.37 to 0.80) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). This difference was considered clinically relevant. The median OS in this subgroup was 13.7 months (95% CI: 11.2 to 17.0) in the nivolumab plus ipilimumab group (n=158) versus 9.1 months (95% CI: 7.7 to 10.0) in the CT group (n=157). The HR was 0.64 (98.6% CI: 0.46 to 0.90) favoring nivolumab plus ipilimumab (Doki, 2022). This difference was considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, a OS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median OS in this subgroup was 13.5 months (95% CI: 11.1 to 15.6) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 9.4 months (95% CI: 8.0 to 10.7) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.62 (95% CI: 0.49 to 0.78) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

In patients in this subgroup with squamous cell carcinoma (n=286), the HR was 0.57 (95% CI: 0.43 to 0.75) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

#### *Progression-free survival*

The median PFS in the three-armed CheckMate 648 study was 5.8 months (95% CI: 5.6 to 7.0) in the nivolumab plus CT group versus 5.6 months (95% CI: 4.3 to 5.9) in the CT group. The HR was 0.81 (98.5% CI: 0.64 to 1.04) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS was 2.9 months (95% CI: 2.7 to 4.2) in the nivolumab plus ipilimumab group versus 5.6 months (95% CI: 4.3 to 5.9) in the CT group. The HR was 1.26 (95% CI: 1.04 to 1.52) favoring CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS in the KEYNOTE-590 study was 6.3 months (95% CI: 6.2 to 6.9) in the pembrolizumab plus CT group versus 5.8 months (95% CI: 0.55 to 0.76) in the placebo plus CT group (all randomized patients). The HR was 0.65 (95% CI: 0.55 to 0.76) favoring pembrolizumab plus CT. In patients with squamous cell carcinoma (n=548), the HR for PFS was 0.65 (95% CI: 0.54 to 0.78) (Sun, 2021). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

#### *Progression-free survival – PD-L1 subgroups*

In the three-armed CheckMate 648 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 TPS of

1% or more. The median PFS in this subgroup was 6.9 months (95% CI: 5.7 to 8.3) in the nivolumab plus CT group (n=158) versus 4.4 months (95% CI: 2.9 to 5.8) in the CT group (n=157). The HR was 0.65 (98.5% CI: 0.46 to 0.92) favoring nivolumab plus CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The median PFS in this subgroup was 4.0 months (95% CI: 2.4 to 4.9) in the nivolumab plus ipilimumab group (n=158) versus 4.4 months (95% CI: 2.9 to 5.8) in the CT group (n=157). The HR was 1.02 (98.5% CI: 0.73 to 1.43) favoring CT (Doki, 2022). As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In the KEYNOTE-590 study, a PFS subgroup analysis was done for patients with a PD-L1 CPS of 10 or more. The median PFS in this subgroup was 7.5 months (95% CI: 6.2 to 8.2) in the pembrolizumab plus CT group (n=186) versus 5.5 months (95% CI: 4.3 to 6.0) in the placebo plus CT group (n=197). The HR was 0.51 (95% CI: 0.41 to 0.65) (Sun, 2021) favoring pembrolizumab plus CT. As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In patients in this subgroup with squamous cell carcinoma (n=286), the HR was 0.53 (95% CI: 0.40 to 0.69) favoring pembrolizumab plus CT. This difference was considered clinically relevant.

### *Adverse events*

In the three-armed CheckMate 648 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 147/310 patients (47%) in the nivolumab plus CT group versus 108/304 patients (36%) in the CT group. The most common adverse events were nausea, decreased appetite and stomatitis (Doki, 2022). The RR for this comparison was 1.33 (95% CI: 1.10 to 1.62) favoring CT. This difference was not considered clinically relevant.

Adverse events of grade 3 or higher occurred in 102/322 patients (32%) in the nivolumab plus ipilimumab group versus 108/304 patients (36%) in the CT group. The most common adverse events were nausea, decreased appetite and stomatitis (Doki, 2022). The RR for this comparison was 0.89 (95% CI: 0.72 to 1.11) favoring nivolumab plus ipilimumab. This difference was not considered clinically relevant.

In the KEYNOTE-590 study, adverse events of grade 3 or higher occurred in 370/370 patients (100%) in the pembrolizumab plus CT group versus 318/370 patients (86%) in the placebo plus CT group. The most common adverse events were decreased neutrophil count, anaemia and neutropenia (Sun, 2021). The risk ratio (RR) for this comparison was 1.03 (95% CI: 0.97 to 1.10) favoring placebo plus CT. This difference was not considered clinically relevant.

Adverse events were not reported for histology subgroups.

### *Quality of life*

Quality of life was assessed with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus (FACT-E) questionnaires.

In the three-armed CheckMate 648 study, the least squares mean FACT-E change from baseline was 4.98 points (95% CI: 2.68 to 7.27) in the nivolumab plus CT group and 1.54 points (95% CI: -1.26 to 4.33) in the CT group. This result did not exceed the minimally important difference of 9.5 points (Doki, 2022).

The least squares mean FACT-E change from baseline was 3.45 points (95% CI: 0.96 to 5.94) in the nivolumab plus ipilimumab group and 1.54 points (95% CI: -1.26 to 4.33) in the CT group. This result did not exceed the minimally important difference of 9.5 points (Doki, 2022).

Quality of life was a pre-specified end point in the KEYNOTE-590 study, but no results were reported yet (Sun, 2021).

#### Level of evidence of the literature

The evidence for the outcomes overall survival (total population), progression-free survival (total population), adverse events and quality of life started at 'high'.

The evidence for the outcomes overall survival (PD-L1 subpopulations) and progression-free survival (PD-L1 subpopulations) was derived from observational data from subgroups of an RCT. Therefore the level of evidence started at 'low'.

#### **HER2-negative adenocarcinoma**

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias), inconsistency (unexplained heterogeneity) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias), inconsistency (unexplained heterogeneity) and indirectness (differences in populations (histology) and interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and imprecision (number of included patients). Therefore, the level of evidence was graded as low.

#### **HER2-positive adenocarcinoma**

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival – PD-L1 subgroup** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival – PD-L1 subgroup** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was not graded for the comparison pembrolizumab plus trastuzumab plus CT versus placebo plus trastuzumab plus CT, because none of the included studies reported this outcome.

### Squamous cell carcinoma

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival - PD-L1 subgroups** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and indirectness (differences in populations (histology) and interventions). Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias), indirectness (differences in interventions) and imprecision (number of included patients). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

### Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

*What is the effect of immunotherapy (with or without chemotherapy) compared to standard of care or best supportive care on overall survival, progression-free survival, adverse events and quality of life as first line therapy for patients with unresectable or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction, or oesophageal carcinoma?*

P:	patients with unresectable or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction, or oesophageal adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
I:	first-line immunotherapy +/- chemotherapy
C:	standard of care (chemotherapy) or best supportive care
O:	overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making, and progression-free survival, adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time to death from any cause
- Progression-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death from any cause
- Adverse events: Grade 3 or higher adverse events of any cause
- Quality of life: Quality of life measured by a validated instrument

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

*If median overall survival in control group  $\leq 12$  months:*

- Overall survival:  $>12$  weeks **and** hazard ratio (HR) $<0.7$

*If median overall survival in control group  $>12$  months:*

- Overall survival:  $>16$  weeks **and** hazard ratio (HR) $<0.7$
- Progression-free survival:  $>16$  weeks **and** hazard ratio (HR) $<0.7$
- Adverse events: absolute difference  $>5\%$  for lethal complications, or  $>25\%$  for serious complications
- Quality of life: validated questionnaire, e.g. Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga): 15.1 points or Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophagus (FACT-E): 9.5 points

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched from 2015 until 29-05-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 807 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews or randomized controlled trials (RCTs)
- Full-text English language publication
- Complying with the PICO criteria

We initially selected 176 studies based on title and abstract screening, from which one recent systematic review (Duan, 2023) was used as the basis for this literature summary. This systematic review included phase III RCTs with patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric oesophageal cancer, and compared immunotherapy-based regimens with chemotherapy alone. The outcomes that were reported were OS, PFS, ORR, DCR and/or AEs. Duan searched PubMed, Embase and Cochrane Library electronic databases with relevant search terms until June 2022. Detailed search strategies were published in supplemental tables (Duan, 2023).

After reading the full text of the RCTs published after the search date from the systematic review by Duan, seventeen RCTs were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 additional RCTs were included (Song, 2023; Xu, 2023).

### Results

The selected systematic review included nine RCTs. With the two additional RCTs, this resulted in eleven



studies that were included in the analysis of the literature. One publication of the KEYNOTE-811 study (Janjigian, 2023) was added, as the first interim analysis (Janjigian, 2021) did not report the selected outcomes. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### GRADE

GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the main comparisons, subgroups and critical outcome measures. The credibility of subgroup effects was assessed using the following criteria:

1. Is the subgroup variable a characteristic specified at baseline or after randomization? (subgroup hypotheses should be developed a priori)
2. Is the subgroup difference suggested by comparisons within rather than between studies?
3. Does statistical analysis suggest that chance is an unlikely explanation for the subgroup difference?
4. Did the hypothesis precede rather than follow the analysis and include a hypothesized direction that was subsequently confirmed?
5. Was the subgroup hypothesis one of a smaller number tested?
6. Is the subgroup difference consistent across studies and across important outcomes?
7. Does external evidence (biological or sociological rationale) support the hypothesized subgroup difference?

When subgroup analyses were considered convincing and showed an interaction between the **PD-L1 status** and the magnitude of effect, we only graded the evidence for the subgroups and only presented conclusions for the subgroups.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-09-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

### Referenties

- 1 - Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380. PMID: 35108470.
- 2 - Duan X, Du H, Qi R, Yuan M, Shi J. The efficacy and safety of firstline antiPD1/PDL1 immunotherapy for gastric esophageal cancer: A systematic review and metaanalysis of phase III randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2023 Mar 28;25(5):216. doi: 10.3892/etm.2023.11915. PMID: 37123204; PMCID: PMC10133786.
- 3 - Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021

Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.

4 - Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, Barajas O, Bai Y, Shen L, Tang Y, Wyrwicz LS, Xu J, Shitara K, Qin S, Van Cutsem E, Tabernero J, Li L, Shah S, Bhagia P, Chung HC. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021 Dec;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34912120; PMCID: PMC8959470.

5 - Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY; KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Oct 19:S0140-6736(23)02033-0. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0. Epub ahead of print. PMID: 37871604.

6 - Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, Lee KW, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Chung IJ, Yamaguchi K, Kato K, Sym SJ, Kadowaki S, Tsuji K, Chen JS, Bai LY, Oh SY, Choda Y, Yasui H, Takeuchi K, Hirashima Y, Hagihara S, Boku N. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2):234-247. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35030335.

7 - Lu Z, Wang J, Shu Y, Liu L, Kong L, Yang L, Wang B, Sun G, Ji Y, Cao G, Liu H, Cui T, Li N, Qiu W, Li G, Hou X, Luo H, Xue L, Zhang Y, Yue W, Liu Z, Wang X, Gao S, Pan Y, Galais MP, Zaanen A, Ma Z, Li H, Wang Y, Shen L; ORIENT-15 study group. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2022 Apr 19;377:e068714. doi: 10.1136/bmj-2021-068714. PMID: 35440464; PMCID: PMC9016493.

8 - Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, Fan Q, Zhang Y, Zhao K, Chen Z, Gao S, Li J, Fu Z, Gu K, Liu Z, Wu L, Zhang X, Feng J, Niu Z, Ba Y, Zhang H, Liu Y, Zhang L, Min X, Huang J, Cheng Y, Wang D, Shen Y, Yang Q, Zou J, Xu RH; ESCORT-1st Investigators. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Sep 14;326(10):916-925. doi: 10.1001/jama.2021.12836. PMID: 34519801; PMCID: PMC8441593.

9 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd HER2negatief adenocarcinoom van de maag, gastrooesofageale overgang of oesofagus. *Med Oncol* 2022;25(4):29-34

10 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het lokaal irresectabel of gemetastaseerd oesofaguscarcinoom. *Med Oncol* 2022;25(4):37-42

11 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab combinatietherapie als eerstelijnsbehandeling bij het plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus. *Med Oncol* 2022; 25(10):42-48

12 - Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.

13 - Song Y, Zhang B, Xin D, Kou X, Tan Z, Zhang S, Sun M, Zhou J, Fan M, Zhang M, Song Y, Li S, Yuan Y, Zhuang W, Zhang J, Zhang L, Jiang H, Gu K, Ye H, Ke Y, Li J, Wang Q, Zhu J, Huang J; ASTRUM-007 investigators. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2023 Feb;29(2):473-482. doi: 10.1038/s41591-022-02179-2. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36732627; PMCID: PMC9941045.

14 - Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oriden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1874. PMID: 34454674.



- 15 - Wang ZX, Cui C, Yao J, Zhang Y, Li M, Feng J, Yang S, Fan Y, Shi J, Zhang X, Shen L, Shu Y, Wang C, Dai T, Mao T, Chen L, Guo Z, Liu B, Pan H, Cang S, Jiang Y, Wang J, Ye M, Chen Z, Jiang D, Lin Q, Ren W, Wang J, Wu L, Xu Y, Miao Z, Sun M, Xie C, Liu Y, Wang Q, Zhao L, Li Q, Huang C, Jiang K, Yang K, Li D, Liu Y, Zhu Z, Chen R, Jia L, Li W, Liao W, Liu HX, Ma D, Ma J, Qin Y, Shi Z, Wei Q, Xiao K, Zhang Y, Zhang Y, Chen X, Dai G, He J, Li J, Li G, Liu Y, Liu Z, Yuan X, Zhang J, Fu Z, He Y, Ju F, Liu Z, Tang P, Wang T, Wang W, Zhang J, Luo X, Tang X, May R, Feng H, Yao S, Keegan P, Xu RH, Wang F. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022 Mar 14;40(3):277-288.e3. doi: 10.1016/j.ccell.2022.02.007. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35245446.
- 16 - Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, Park SR, Ping L, Jiang Y, Zhang J, Wu X, Yao Y, Shen L, Kojima T, Gotovkin E, Ishihara R, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Jimenez-Fonseca P, Lin CY, Wang L, Shi J, Li L, Yoon HH. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2023 May;24(5):483-495. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00108-0. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37080222.

# Oesofaguscarcinoom - Verpleegkundige zorg

## Uitgangsvraag

Wat is geïndiceerd ten aanzien van palliatieve verpleegkundige zorg?

## Aanbeveling

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

## Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

## Onderbouwing

## 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

## Samenvatting literatuur

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 (4) (5)(6)(7)(8)(9)(10) 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 Pallialine.

### Dysfagie

De term dysfagie omvat alle passageproblemen voor voedsel. (1) 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 (2).

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 module 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 (3).

### 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*

Zuurbrandendoor 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(7)
- 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(8)(9)(10).
- Tijdens de procedure wordt de patiënt bewaakt door video en worden tensie, pols en saturatie gecontroleerd.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Stringer S. Managing dysphagia in palliative care. Prof Nurse 1999;14:489-92.
- 2 - Grant MM, Rovera LM. Anorexia, cachexia, and dysphagia: the symptom experience. Semin Oncol Nurs 1995;11:266-71.
- 3 - Huber D. Perspectives. My introduction to metallic esophageal stents with case reviews. Gastroenterol Nurs 1997; 20(2):61-2.
- 4 - Stringer S. Managing dysphagia in palliative care. Prof Nurse 1999;14:489-92. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10347531>
- 5 - Grant MM, Rovera LM. Anorexia, cachexia, and dysphagia: the symptom experience. Semin Oncol Nurs 1995;11:266-71. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8578034>
- 6 - Huber D. Perspectives. My introduction to metallic esophageal stents with case reviews. Gastroenterol Nurs 1997; 20(2):61-2. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9223972>
- 7 - Ragsdale JA. Expandable esophageal wire stents. Gastroenterol Nurs 1996;19:44-52. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8717672>
- 8 - Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. Semin Oncol Nurs 1999;15:250-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588029>
- 9 - Porocho D. The effect of preparatory patient education on the anxiety and satisfaction of cancer patients receiving radiation therapy. Cancer Nurs 1995;18:206-14. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7600552>
- 10 - Quinn KL, Reedy A. Esophageal cancer: therapeutic approaches and nursing care. Semin Oncol Nurs 1999;15:17-25. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074654>

# Oesofaguscarcinoom - Voeding

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van dieetmaatregelen in het kader van palliatieve zorg bij oesofaguscarcinoom?

## Aanbeveling

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

### Palliatieve behandeling met stent en de gevolgen voor de voedselinname

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.

## 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.

## Onderbouwing

## Conclusies

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

Niveau 4: D Doornink (1) (2)

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

Niveau 4: D Doornink (1) (2)

### 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 (4); Siersema (6); B De Palma (3); Rosevaere (5); O'Donnell (7)

## Samenvatting literatuur

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 (1) (2). 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 (3) (4) (5). Vrijwel direct na plaatsing van de stent is inname van voedsel weer mogelijk (4)

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- 1 - 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.
- 2 - Doornik N. Leidraad voor voedingsdeskundigen bij kanker. 3e ed. Haarlem: De Toorts, 2003.
- 3 - 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.
- 4 - Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. N Engl J Med 1993;329:1302-7.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.

# Oesofaguscarcinoom - Implementatie en richtlijnevaluatie

## 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 bijlage nader beschreven.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2005

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Doornik N, Vogel J, Wipkink A, Beijer S. Van wensdreef 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.
- 2 - Doornik N. Leidraad voor voedingsdeskundigen bij kanker. 3e ed. Haarlem: De Toorts, 2003.
- 3 - 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.

4 - Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. N Engl J Med 1993;329:1302-7.

5 - 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.

6 - 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.

7 - 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.

## Oesofaguscarcinoom - TNM

### 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.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-09-2024

Laatst geautoriseerd : 01-12-2010

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.