Region Stockholm

12
Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för matstrups- och magsäckscancer från RCC i samverkan VKN 2022-0072

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-05-05

VKN 2022-0072

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för matstrups- och magsäckscancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Nationellt vårdprogram för matstrups- och magsäckscancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss - Nationellt vårdprogram för matstrups- och magsäckscancer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna.

Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

I Sverige diagnosticeras årligen knappt 1400 patienter med cancer i matstrupe-magsäck varav cirka 250 i region Stockholm fördelat på 100 i magsäcken, 50 i övre magmunnen och 100 i matstrupen. De två senare cancerformerna är nästan tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Mer än hälften av patienterna med esofagus- och ventrikelcancer har en icke botbar sjukdom redan vid diagnos på grund av en avancerad tumörsjukdom eller ett allmäntillstånd som inte tillåter kurativt syftande behandling. Hos denna grupp är förväntad överlevnad mindre än 12 månader. Den kurativa behandlingen som beror av tumörstadium och patientens funktionsstatus innefattar allt från endoskopisk behandling, definitiv kemo-radioterapi till onkologisk behandling i kombination med kirurgi alternativt kirurgi enbart tex vid vissa genetiska förändringar.

Även genetiska faktorer kan påverka bör man överväga kirurgi enbart, oavsett tumörstadium. Den totala femårsöverlevnaden för patienter som insjuknade med matstrups- respektive magsäckscancer åren 2012-2016 i region Stockholm var 15 % respektive 36 %.

Överväganden
Generellt
I mallen för konsekvensbeskrivning för det nationella vårdprogrammet anges antalet nya cancerfall, vilka huvudsakliga förändringar som gjorts i revideringen, förändringar av verksamhet och organisation, ökade kostnader, resurs- och kostnadsbesparande åtgärder samt etiska aspekter. Det vore önskvärt att mallen kompletteras med en rubrik för en sammanfattande text hur de nya rekommendationerna förväntas påverka patienternas hälsa eftersom det underlättar tolkningen av om behandlingarna kan bedömas vara kostnadseffektiva.

För att ta ställning till och anpassa den onkologiska behandlingen rekommenderas genetisk vävnadsanalys som syftar till att få prediktiv kunskap om hur effektiv en specifik behandling förväntas vara. Vårdprogrammet rekommenderar analys av lika flera antigen för målriktad behandling samt närvaro av defekt DNA-reparation eftersom överlevnadsdata indikerar att tumörer med sådan defekt har sämre nytta av onkologisk behandling varför man bör överväga enbart kirurgisk behandling, oavsett tumörstadium. Således kan i dessa fall onödig cytostatikabehandling undvikas.

Läkemedelsbehandling
Den kurativt syftande behandlingen följer rekommendationerna av rådet för nya terapier liksom de flesta av de palliativa rekommendationerna. Från och med 2022 gäller en ny överenskommelse mellan rådet för Nya terapier och Sveriges kommuner och regioner där rådet har lämnat en generell rekommendation till regionerna för samtliga indikationer avseende immunterapier som hämmar immunförsvarets bromsmekanismer. Detta innebär att nya indikationer för befintliga läkemedel läggs till när de fått marknadsgodkännande från den europeiska läkemedelsmyndigheten och rådet gör ingen egen bedömning, utan aktuell vårdprogramgrupp beslutar om terapins plats i nya behandlingsrekommendationer i samband med revision av det nationella vårdprogrammet.

Ekonomiska konsekvenser
Konsekvensbeskrivningen beskriver ökade kostnader för genanalys samt för immunterapi. Det går dock inte att utläsa hur många patienter som är aktuella för dessa analyser och nya behandlingar och vad behandlingen därför beräknas kosta. Beskrivningen rekommenderas kompletteras med en mer utförlig beskrivning av hur många patienter som är aktuella för förändringarna i vårdprogrammet, förväntade behandlingskostnader och effekter på överlevnad.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Chef RCC Stockholm-Gotland

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-05-05

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för matstrups- och magsäckscancer

Den nationella vårdprogramgruppen för matstrupe och magsäckscancer har reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 15 maj 2022**

Skicka svaret till Åsa Johansson, **rccnorr.nvp@regionvasterbotten.se**

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Eva Szabo

Ordförande, vårdprogramgruppen för matstrupe och magsäckscancer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram för matstrups- och magsäckscancer

Datum: 20220201

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens
[Källa: NORDCAN https://nordcan.iarc.fr/en]

Incidens per 100 000 invånare, sjukvårdsregion

Esofagus (C15) 2019

	Män	Kvinnor	Totalt
Norra	8.6	2.0	5.4
Uppsala/Örebro	8.3	3.9	6.1
Stockholm/Gotland	6.0	2.1	4.0
Västra	5.1	2.5	3.8
Sydöstra	7.0	2.6	4.9
Södra	7.4	1.7	4.5
Sverige	6.9	2.5	4.7

Ventrikel/Cardia (C16) 2019

	Män	Kvinnor	Totalt
Norra	11.0	7.9	9.5
Uppsala/Örebro	7.9	4.5	6.2
Stockholm/Gotland	7.8	6.4	7.1
Västra	11.5	9.7	10.6
Sydöstra	9.0	6.1	7.6
Södra	10.7	6.7	8.7
Sverige	9.5	6.8	8.1

Total prevalens (alla år)
Har man fått cancerdiagnosen så lever man med cancern hela livet.

Esofagus (C15) 2019

	Kvinnor	Män	Totalt
Norra	24	80	104
Uppsala/Örebro	72	204	276
Stockholm/Gotland	70	156	226
Västra	65	145	210
Sydöstra	33	89	122
Södra	66	172	238

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Sverige	330	846	1176

Ventrikel / Cardia (C16) 2019

	Kvinnor	Män	Totalt
Norra	152	170	322
Uppsala / Örebro	264	377	641
Stockholm / Gotland	383	435	818
Västra	259	365	624
Sydöstra	173	213	386
Södra	292	404	696
Sverige	1523	1964	3487

Andel (%) cardia (C16.0) av alla C16, diagnosår 2019, per sjukvårdsregion och totalt
[Källa: Kvalitetsregistret NREV]

	Cardi
Region Norr	20.5
Region Uppsala / Örebro	35.5
Region Sthlm / Gotland	35.7
Region Väst	34.6
Region Sydöstra	47.8
Region Syd	40.0
Sverige	37.7

Andel (%) cardia (C16.0) av alla C16, diagnosår 2010–2019, per sjukvårdsregion och totalt
[Källa: Kvalitetsregistret NREV]

	Card
Region Norr	26.
Region Uppsala / Örebro	32.3
Region Sthlm / Gotland	33.2
Region Väst	33.3
Region Sydöstra	31.2
Region Syd	31.0
Sverige	33.6

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Huvudsakliga förändringar

- Kapitel 8 ”Kategorisering av tumör
  avseende analyser för subgrup
- Kapitel 11 och 12 är totalt
  onkologiska behandlingen – bå

Förändringar av verksamhet och organisation
Förändringarna i vårdprogrammet gäll påverkar analys av biopsier/operatio rekommenderas analys av dMMR/MSI-H i
Centralisering och decentralisering
Nej, nivåstrukturering är redan geno
Ökade kostnader
Kostnader för analys av dMMR/MSI-H a med immunoterapi.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder
Nej, inga signifikanta förändringar.
Etiska aspekter
Nej, inga signifikanta förändringar.

Matstrups- och magsäckscancer

Nationellt vårdprogram

2022-02-15 Version: 4.0

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1
Sammanfattning 8

1.1 Giltighetsområde 8
1.2 Epidemiologi 8
1.3 Symtom 8
1.4 Utredning 8
1.5 Behandling 9
1.6 Omvårdnad och understödjande behandling 9
1.7 Uppföljning och rehabilitering 9
1.8 Kvalitetsregister 10

Kapitel 2
Inledning 11

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 11
2.2 Förändringar jämfört med tidigare versioner 11
2.3 Standardiserat vårdförlopp 12
2.4 Lagstöd 12
2.5 Evidensgradering 13

Kapitel 3
Mål med vårdprogrammet 14

Kapitel 4
Bakgrund och orsaker 15

4.1 Incidens och geografisk distribution 15
4.2 Etiologi och prognos 18
4.2.1 Etiologi 18
4.2.2 Prognos 18

Kapitel 5
Primär prevention 20

Kapitel 6
Ärftlig ventrikelcancer 21

6.1 Bakgrund 21
6.2 Patienter som rekommenderas remiss till Klinisk genetik för utredning 21
6.2.1 Misstänkt hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC) 21
6.2.2 Misstänkt intestinal ventrikelcancer (FICG) 21
6.2.3 Misstänkt ärftlig ventrikelpolypos (GAPPS) 22

Kapitel 7
Symtom och tidig utredning 23

Remissversion

7.1 Symtom och kliniska fynd ... 23
7.1.1 Symtom vid esofagus- och cardiacancer ... 23
7.1.2 Symtom vid ventrikelcancer ... 23
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp ... 24
7.3 Gastroskopi vid misstanke om esofagus- eller ventrikelcancer ... 24

Kapitel 8
Diagnostik ... 25

8.1 Utredning och beslut om behandling ... 25
8.2 Klinisk TNM-klassifikation ... 25
8.3 Utredningsförlopp ... 25
8.4 Gastroskopi ... 26
8.4.1 ”Diagnostisk” endoskopisk mukosaresektion ... 28
8.5 Anamnes och klinisk bedömning ... 28
8.6 Radiologisk och nuklearmedicinsk avbildning ... 28
8.6.1 Datortomografi (DT) ... 28
8.6.2 Positronemissions-datortomografi (PET-DT) ... 28
8.6.3 Magnetisk resonanstomografi (MR) ... 29
8.6.4 Kontrastförstärkt ultraljud ... 29
8.6.5 Endoskopiskt ultraljud (EUS) ... 29
8.6.5.1 EUS för cT-stadieindelning ... 29
8.6.5.2 EUS för cN-stadieindelning ... 29
8.7 Diagnostisk laparoskopi vid ventrikelcancer ... 29

Kapitel 9
Kategorisering av tumören ... 31

9.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 31
9.2 Anamnestisk remissinformation ... 31
9.3 Information i remissens svarsdel ... 31
9.4 Klassificering ... 32
9.5 Prediktiva analyser ... 32
9.5.1 PD-L1 ... 33
9.5.2 HER2 ... 33
9.5.3 MMR/MSI ... 33

Kapitel 10
Multidisciplinär konferens ... 35

Kapitel 11
Primär behandling ... 37

11.1 Cervikal esofaguscancer ... 37
11.1.1 Bakgrund ... 37
11.1.2 Val av behandling ... 37
11.1.3 Kirurgisk behandling ... 37
11.1.4 Definitiv kemoradioterapi vid cervikal esofaguscancer ... 39
11.2 Thorakal esofaguscancer inklusive cardiacancer Siewert typ I–II ... 40
11.2.1 Val av behandling ... 40
11.2.2 Kirurgisk behandling ... 42
11.2.2.1 Metoder ... 43

Remissversion

11.2.2.2 Kirurgisk resektion ... 43
11.2.3 Onkologisk tilläggsbehandling vid resektabel esofaguscancer ... 45
11.2.3.1 Bakgrund ... 45
11.2.3.2 Neoadjuvant kemoradioterapi ... 46
11.2.3.3 Neoadjuvant eller perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi ... 46
11.2.3.4 Val av onkologisk tilläggsbehandling ... 47
11.2.3.5 Särskilda situationer och överväganden ... 47
11.2.4 Definitiv kemoradioterapi ... 48
11.2.4.1 Bakgrund ... 49
11.2.4.2 Definitiv kemoradioterapi vs kirurgi ... 49
11.2.4.3 Kemoterapin vid definitiv kemoradioterapi ... 49
11.2.4.4 Radioterapin vid definitiv kemoradioterapi ... 49
11.3 Ventrikelcancer inklusive Cardia Siewert typ III ... 51
11.3.1 Val av behandling ... 51
11.3.2 Kirurgisk behandling ... 52
11.3.2.1 Bakgrund ... 52
11.3.2.2 Lymfkörteldissektion ... 52
11.3.2.3 Typer av resektion ... 54
11.3.2.4 Makroskopiska resektionsmarginaler ... 54
11.3.2.5 Rekonstruktioner ... 54
11.3.3 Onkologisk tilläggsbehandling vid resektabel ventrikelcancer ... 55
11.3.3.1 Perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi ... 56
11.3.3.2 Adjuvant kemoradioterapi ... 56
11.3.3.3 Adjuvant kemoterapi ... 56
11.3.3.4 Kemoterapi vs kemoradioterapi ... 57
11.3.3.5 Särskilda situationer och överväganden ... 57
11.4 Ytlig cancer ... 58
11.4.1 Höggradig dysplasi (HGD) eller intramukosal cancer (IMC) av adenocarcinom typ i esofagus ... 58
11.4.1.1 Endoskopisk resektionsbehandling ... 59
11.4.1.2 Ablationsbehandling ... 59
11.4.2 Höggradig dysplasi (HGD) eller intramukosal cancer (IMC) av skivepiteltyp i esofagus ... 60
11.4.3 Ventrikel ... 60
11.5 Koncept för tidig återhämtning (Enhanced Recovery Pathway) för esofagektomi samt gastrektomi ... 61
11.5.1 Tidig återhämtning efter esofagektomi ... 61
11.5.2 Tidig återhämtning efter gastrektomi ... 62
11.6 Komplikationer efter kirurgi ... 62
11.7 Anestesiologiska aspekter vid resektionskirurgi ... 62
11.7.1 Preoperativ bedömning ... 63
11.7.2 Torakal epiduralanestesi ... 63
11.7.3 Mekanisk ventilation ... 63
11.7.4 Vätskebehandling ... 64
11.7.5 Inotropa läkemedel ... 64
11.7.6 Lungkomplikationer ... 64
11.7.7 Arytmier ... 64

Kapitel 12
Palliativ behandling ... 65

12.1 Val av behandling ... 65
12.2 Endoskopisk stentbehandling ... 66
12.2.1 Vid dysfagi ... 66

Remissversion

12.2.2 Vid esofagorespiratorisk fistel ... 67
12.2.3 Vid utfödesproblematik i ventrikeln ... 67
12.2.4 Övrig stentbehandling ... 68
12.3 Palliativ kirurgi ... 69
12.3.1 Esofaguscancer ... 69
12.3.2 Ventrikelcancer ... 69
12.4 Palliativ onkologisk läkemedelsbehandling ... 70
12.4.1 Skivepitelcancer i esofagus ... 71
12.4.2 Adenocarcinom i esofagus och ventrikel ... 72
12.4.2.1 Första linjens palliativa behandling vid adenocarcinom ... 72
12.4.2.2 Underhållsbehandling vid adenocarcinom ... 74
12.4.2.3 Andra linjens palliativa behandling vid adenocarcinom ... 74
12.4.2.4 Tredje (eller senare) linjens palliativa behandling vid adenocarcinom ... 75
12.5 Palliativ radioterapi ... 75
12.5.1 Extern radioterapi ... 75
12.5.2 Brachyterapi ... 76

Kapitel 13
Omvårdnad under utrednings- och behandlingsfasen ... 77

13.1 Lagstöd ... 77
13.2 Evidensläge ... 77
13.3 Kontaktsjuksköterska ... 77
13.4 Min vårdplan ... 78
13.5 Aktiva överlämningar ... 78
13.6 Rökning och alkohol inför operation ... 78
13.7 Psykosocialt stöd ... 79
13.8 Löpande cancerrehabilitering under utrednings- och behandlingsfas ... 79
13.8.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 79
13.8.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 79
13.9 Postoperativ omvårdnad ... 80
13.9.1 Planering inför utskrivning och uppföljning ... 80
13.10 Egenvård ... 80
13.10.1 Nationella riktlinjer ... 80
13.10.2 Rökning ... 81
13.10.3 Alkohol ... 81
13.11 Fysisk aktivitet och rehabilitering under utrednings- och behandlingsfas ... 81
13.11.1 Inför kirurgi ... 81
13.11.2 Under pågående radio- och kemoterapi ... 81
13.11.3 Postoperativt ... 81
13.11.4 Postoperativ andningsträning ... 81
13.12 Nutrition ... 82
13.12.1 Bakgrund ... 82
13.12.2 Diagnostik ... 83
13.12.3 Preoperativ nutrition ... 83
13.12.4 Interventionell behandling av nutritionsproblematik ... 84
13.12.5 Nutritionsstöd i palliativ fas ... 84
13.12.5.1 Tilläggsnutrition ... 85
13.12.6 Kostråd efter esofagus- eller ventrikelresektion ... 86

Remissversion

Kapitel 14
Uppföljning och rehabilitering efter kurativt syftande behandling 87

14.1 Mål med uppföljningen 87
14.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering 88
14.3 Självrapportering av symtom 89
14.4 Kontroll av återfall 89
14.5 Förslag till uppföljningsintervall 89
14.5.1 Uppföljning efter kirurgisk eller endoskopisk resektionsbehandling 90
14.5.2 Uppföljning efter definitiv kemoradioterapi mot esofagsucancer, patienter som kan bli aktuella för eventuell salvagekirurgi 91
14.5.3 Uppföljning efter definitiv kemoradioterapi mot esofagsucancer, patienter som *inte* är aktuella för salvagekirurgi 91
14.6 Ansvar 91
14.7 Avslut av uppföljning 92
14.8 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning 92
14.9 Bakgrund och evidensläge 92

Kapitel 15
Underlag för nivåstrukturering 94

Kapitel 16
Kvalitetsregister 96

16.1 Bakgrund 96
16.2 Syfte 96
16.3 Mål 96
16.4 Innehåll – blanketter i NREV 97
16.5 Inklusionskriterier 97
16.6 Exklusionskriterier 97

Kapitel 17
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 98

17.1 Kvalitetsindikatorer och målnivåer 98

Kapitel 18
Referenser 99

Kapitel 19
Vårdprogramgruppen 120

19.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 120
19.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 120
19.3 Adjungerade författare 120
19.4 Jäv och andra bindningar 120
19.5 Vårdprogrammets förankring 120

Bilaga 1
Koncept för tidig återhämtning 122

Remissversion

Bilaga 2
Radioterapi för esofaguscancer 124

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

1.1 Giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus och adenocarcinom i ventrikel. Det omfattar inte andra tumörformer i dessa organ.

1.2 Epidemiologi

Epidemiologiskt har det skett stora förändringar för både esofagus- och ventrikelcancer under de senaste 50 åren. Begreppet ”esofaguscancer” omfattar i detta vårdprogram skivepitel- och adenocarcinom i esofagus och cardia Siewert typ I och II. Med ”ventrikelcancer” menas adenocarcinom i ventrikeln och cardiacancer Siewert typ III.

Den totala incidensen av esofaguscancer har varit relativt stabil men det har skett en kraftig förändring i fördelningen mellan skivepitelcancer och adenocarcinom där adenocarcinom numera är den vanligaste tumörformen i esofagus.

Incidensen av ventrikelcancer har sjunkit under denna period och är nu lägre än för esofaguscancer.

De viktigaste riskfaktorerna för utveckling av dessa tumörer är:

- Skivepitelcancer i esofagus - Rökning, alkohol
- Adenocarcinom i esofagus - Gastro-esofageal reflux, obesitas, rökning
- Ventrikelcancer - Helicobacter pylori

1.3 Symtom

Dysfagi är det viktigaste och mest specifika debutsymtomet för esofaguscancer men i övrigt är symtomen på esofagus- och ventrikelcancer relativt ospecifika. Exempel på övriga symtom som kan föranleda utredning är buksmärta, anemi, kräkningar, tidig mättnadskänsla och oklar viktnedgång.

1.4 Utredning

Utredning av misstänkt esofagus- eller ventrikelcancer ska ske enligt standardiserat vårdförlopp (SVF) för dessa diagnoser. Vid misstanke ska utredningen alltid startas med gastroskopi inklusive vävnadsprover, vilket även utgör filterfunktion i SVF. Esofagusröntgen har ingen plats i utredningen.

Vidare utredning inför multidisciplinär konferens (MDK) inkluderar anamnes, lab-prover och DT thorax-buk. För esofaguscancer utförs även FDG-PET, arbetsprov och spirometri när det finns förutsättningar för kurativ intention i den kommande behandlingen. Inför MDK kan även diagnostisk laparoskopi, endoskopiskt ultraljud, kontrastförstärkt ultraljud och MR samt analys av

Remissversion

behandlingsprediktiva biomarkörer bli aktuellt. Speciell vikt bör läggas på att utreda och beskriva patientens funktionsstatus eftersom detta påverkar utfallet av terapiförslag från MDK.

MDK bör samordnas regionalt och i utvalda fall nationellt.

1.5 Behandling

Kirurgisk resektion av tumören och relevanta lymfkörtelstationer är fortfarande kärnan i kurativt syftande behandling av dessa tumörformer med undantag för skivepitelcancer i cervikala delen av esofagus där kemoradioterapi är förstahandsval. Kirurgisk resektion ska kombineras med neo-adjuvant och/eller adjuvant onkologisk behandling i form av enbart kemoterapi eller kemoradioterapi hos patienter som bedöms klara denna kombinationsbehandling.

Kirurgisk behandlng är regionalt nivåstrukturerad för dessa diagnoser med undantag av cervikal esofaguscancer som är nivåstrukurerad till enbart 2 nationella enheter.

De vanligaste kirurgiska komplikationerna är relaterade till lungfunktion. Risken för anastomosläckage är cirka 5–10% i Sverige enligt NREV:s årsrapport.

Allmän palliativ behandling ska bedrivas enligt samma principer som för andra tumörformer. Ofta erbjuds patienter med icke botbar sjukdom palliativ onkologisk behandling i form av kemoterapi (med eller utan tillägg av monoklonala antikroppar eller immunterapi) eller radioterapi. Det vanligaste mer specifika problemet för denna patientgrupp i den palliativa situationen är obstruktion i esofagus eller ventrikel. Detta behandlas oftast endoskopiskt med självexpanderande stentar. Ett alternativ vid esofaguscancer är extern radioterapi eller brachyterapi.

1.6 Omvårdnad och understödjande behandling

Viktiga punkter är:

- Patienten ska tilldelas en *kontaktsjuksköterska* som ansvarar för koordinering av hela vårdkedjan och upprättande av Min vårdplan.
- Patienter och närstående ska ges upprepad information om sjukdomen och dess behandling för att öka möjligheten till delaktighet.
- Patienten ska ges kontakt med *kurator*.
- Patienten ska ges kontakt med *fysioterapeut* för andnings- och rörelseträning.
- Patienten ska i ett tidigt skede ges kontakt med *dietist* samt vid behov erbjudas nutritionsbehandling.
- Patienter som röker och/eller är beroende av alkohol ska erbjudas professionellt ledd hjälp för att bli fria från rökning och/eller alkohol före operation.
- Överlämningar mellan olika enheter i vårdkedjan ska vara aktiva.

1.7 Uppföljning och rehabilitering

Uppföljningens huvudsakliga syfte är att följa patientens behov av rehabilitering. Efter kurativt syftande onkologisk behandling kan det i vissa fall även syfta till att tidigt upptäcka återfall. De vanligaste problemen efter kirurgisk behandling av esofagus/ventrikelcancer är kopplade till nutrition, tex svårigheter att svälja, onormal ventrikeltömning, brist på hunger, tidig mättnad, dumping, ökad avföringsfrekvens och fluktuerande kroppsvikt. Reflux av ventrikelinnehåll är inte

Remissversion

ovanligt efter esofagektomi med ventrikeltubsrekonstruktion. Patienterna beskriver även relativt ofta förhöjda nivåer av ångest- och depressionssymtom både på kort och lång sikt. Den allmänna konditionen försämras och patienterna tappar muskelmassa vilket tar lång tid att återhämta.

Uppföljning och rehabilitering ska vara individanpassad och behovsstyrd och kan lämpligen koordineras av kontaktsjuksköterska. Uppföljningen ska inkludera kontakt med kirurg, kurator, dietist och fysioterapeut.

I patientens Min vårdplan ska framgå:

- Mål med uppföljningen
- Patientens individuella uppföljningsplan
- Vilka områden patienten själv ansvarar för.

När patienten avslutar uppföljning ska det ske en aktiv överlämning till exempelvis primärvården. Behandlande enhet ansvarar för att den enhet som övertar patienten får tydliga riktlinjer kring hur fortsatt uppföljning och rehabilitering ska ske. Se kapitel 14 Uppföljning.

1.8 Kvalitetsregister

Utredning och behandling av dessa tumörformer ska rapporteras till nationellt register för esofagus och ventrikelcancer (NREV). Läs mer på RCC:s hemsida.

Resultat från kvalitetsregistret redovisas offentligt i öppet NREV. Dessa data uppdateras halvårsvis.

Remissversion

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus och adenocarcinom i ventrikel. Det omfattar inte andra tumörformer i dessa organ.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Norr.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2012-11-21	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2017-10-03	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-11-21	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-02-15	Version 4.0 remissversion

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se

2.2 Förändringar jämfört med tidigare versioner

Förändringar i remissversion 2022:

- Kapitel 8 ”Kategorisering av tumören” är reviderat med nya rekommendationer avseende analyser för subgruppering av tumörer
- Kapitel 11 och 12 är totalt reviderade gällande rekommendationer kring den onkologiska behandlingen – både kurativt syftande och palliativ.

Samtliga texter har reviderats i olika omfattning med syfte att uppdatera fakta samt att bättre anpassa texterna till våra målgrupper och att ge så konkreta råd som möjligt till olika yrkesgrupper.

Förändringar i version publicerad november 2019:

- Kapitlet ”radiologisk och nuklearmedicinsk avbildning” är helt omskrivet. Inga signifikanta ändringar i rekommendationer är gjorda.
- Ny text har skrivits om bland annat:
  - diagnostisk laparoskopi
  - komplikationer efter kirurgisk behandling
  - endoskopiskt ultraljud (EUS)

Remissversion

- Nya riktlinjer kring nivå (lokal, regional, nationell) av multidisciplinär konferens
- Kapitlet om uppföljning och rehabilitering har skrivits om för att anpassas till en ny generisk modell för vårdprogrammen

Samtliga texter har reviderats i olika omfattning med syfte att uppdatera fakta samt att bättre anpassa texterna till våra målgrupper och att ge så konkreta råd som möjligt till olika yrkesgrupper.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För esofagus- och ventrikelcancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från Kunskapsbanken.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

Remissversion

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i SBU:s metodbok: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Vårdprogrammets huvudsakliga mål är att:

- Vara ett stöd i handläggningen av patienter med esofagus- och ventrikelcancer för olika professioner i behandlingsteam på region-, läns- och länsdelssjukhus.
- Vara ett stöd för personal i primärvården.
- Definiera vad som anses vara standard i utredning, behandling och uppföljning av patienter med esofagus- och ventrikelcancer och på så sätt vara ett underlag för beslutsfattare inom sjukvården inför strategiska beslut.
- Kunna användas för personer under utbildning som vill få en översiktlig bild av dessa diagnoser och som en ingång för vidare studier.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Sammanfattning

- Under de senaste decennierna har incidensen för adenocarcinom i esofagus/cardia ökat medan den för adenocarcinom i distala ventrikeln har sjunkit. (+++)
- Den stadiespecifika långtidsprognosen för esofagus- och ventrikelcancer har stadigt förbättrats under de senaste decennierna. (++)
- Esofaguscancer är vanligare hos män och i Sverige är adenocarcinom vanligare än skivepitelcancer. Även ventrikelcancer drabbar oftare män och adenocarcinom är den vanligaste formen.
- Gastroesofageal reflux och övervikt ökar risken för adenocarcinom i esofagus. (+++)
- Helicobacter pylori-infektion ökar risken för adenocarcinom i ventrikeln (++++), medan risken för adenocarcinom i esofagus tycks minska. (++)

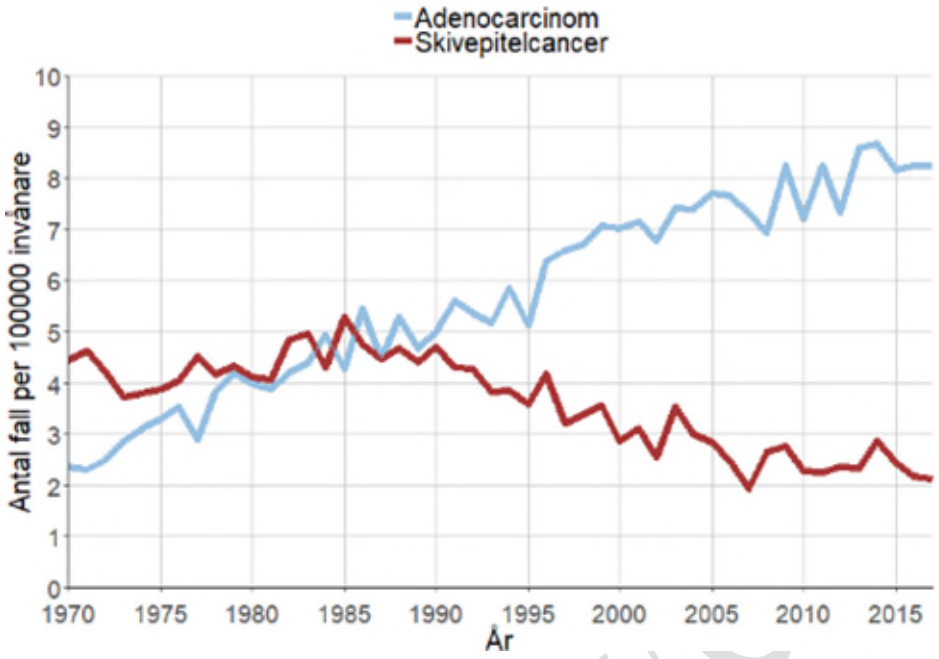
4.1 Incidens och geografisk distribution

Esofaguscancer är den åttonde vanligaste cancerformen, 572034 patienter drabbades i världen år 2018 (1, 2). Den geografiska variationen i incidens är slående med hög-incidensområden i delar av Central- och Sydostasien, östra Afrika och Sydamerika (2, 3). Globalt sett dominerar skivepitelcancer, omfattande över 85 % av all esofaguscancer (4) . I flera västländer har rapporterats en stabil eller sjunkande incidens för skivepitelcancer i esofagus under de senaste decennierna medan en dramatiskt ökande incidens för adenocarcinom i esofagus skett under samma tidsperiod (5, 6).

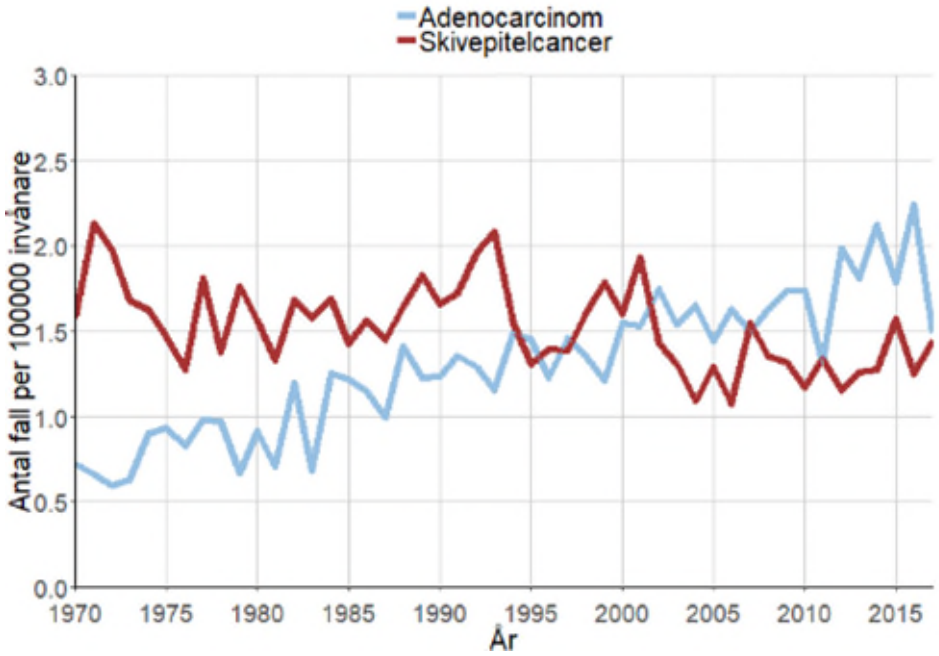
Cancer i cardia liknar på flera sätt mer adenocarcinom i esofagus än annan ventrikelcancer vad gäller epidemiologi. Därför rapporteras den här tillsammans med adenocarcinom i esofagus. Figur 1 och 2 visar incidensen för skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus eller cardia i Sverige mellan åren 1970 och 2015 (mätt som antal fall per 100 000 personår, åldersstandardiserat för befolkningen i Sverige år 2000). Sedan mitten på 1980-talet drabbas fler män av adenocarcinom i esofagus eller cardia än av skivepitelcancer i Sverige, se figur 1, medan motsvarande skifte för kvinnor skedde först kring millennieskiftet, se figur 2. Om man räknar antalet fall insjuknade totalt 519 personer 2017, varav 430 män och 89 kvinnor, med adenocarcinom i esofagus/cardia och 200 personer, varav 115 män och 85 kvinnor, med skivepitelcancer i esofagus (7).

Remissversion

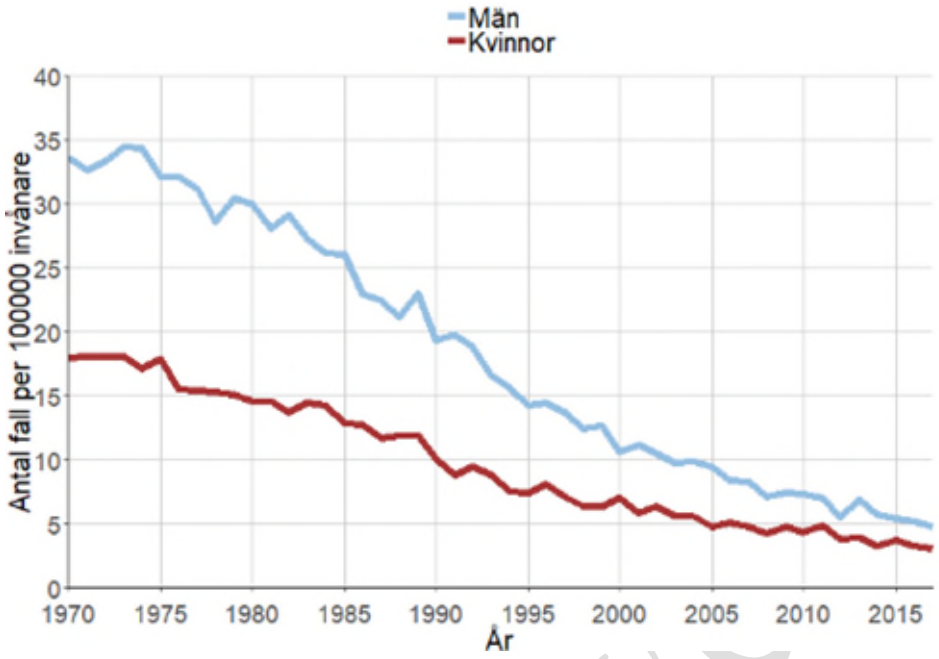
Figur 1. Incidens för män med skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus/cardia i Sverige 1970–2017, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000. Data hämtat från Socialstyrelsens hemsida (http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer)



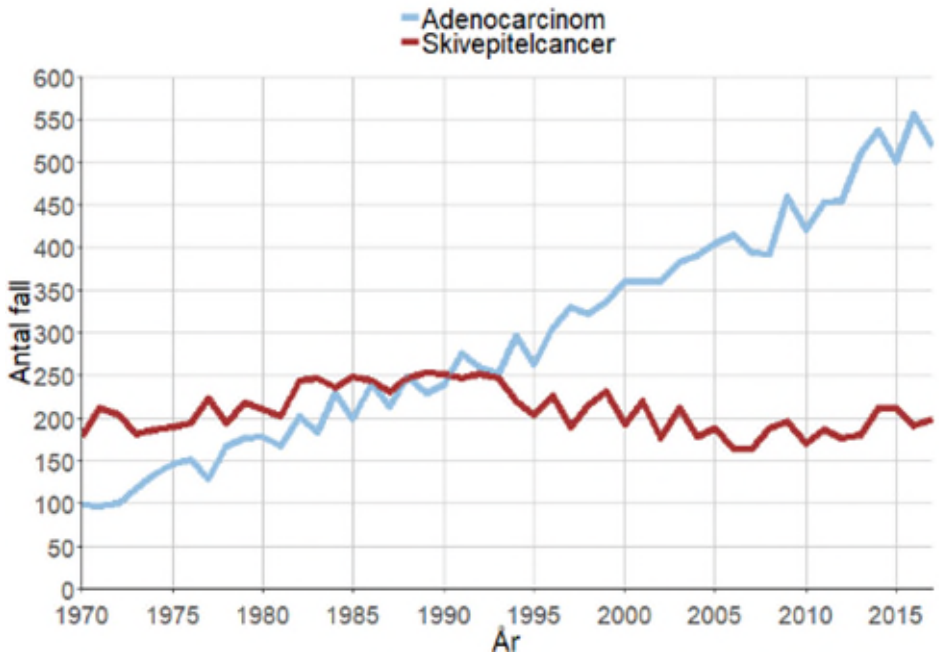
Figur 2. Incidens för kvinnor med skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus/cardia i Sverige 1970–2017, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000. Data hämtat från Socialstyrelsens hemsida (http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer)



Figur 3. Incidens för adenocarcinom i ventrikeln (borträknat cardia) i Sverige 1970–2017, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000. Data hämtat från Socialstyrelsens hemsida (http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer)



Figur 4. Antal fall i skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus/cardia i Sverige 1970-2017, åldersstandardiserat för befolkningen år 2000. Data hämtat från Socialstyrelsens hemsida (http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer)



Ventrikelcancer, som till över 95 % domineras av den histologiska subtypen adenocarcinom, var länge den vanligaste cancerformen i världen. Under de senaste decennierna har en stadigt minskande incidens globalt lett till att ventrikelcancer nu är den femte vanligaste cancerformen med knappt en miljon personer som drabbas årligen (2). Ventrikelcancer är vanligast i delar av östra Asien, framför allt i Japan och Sydkorea, men är också relativt vanligt i östra Europa och delar av Sydamerika (2). I Sverige insjuknade 2017 totalt 414 personer i ventrikelcancer (cardia ej inräknat) varav 240 män och 174 kvinnor (7). Figur 3 visar en tydligt sjunkande incidens (mätt som antal fall per 100 000 personår, åldersstandardiserat för befolkningen i Sverige år 2000) för ventrikelcancer (borträknat cardia) i Sverige mellan 1970 och 2015.

4.2 Etiologi och prognos

4.2.1 Etiologi

Liksom vid de flesta andra cancerformer är orsaken till esofagus- eller ventrikelcancer multifaktoriell och risken ökar generellt med ålder. Både miljöfaktorer och genetiska faktorer har betydelse, se kapitel 5 och 6.

De flesta adenocarcinom i esofagus uppstår i ett metaplastiskt omvandlat skivepitel i nedre delen av esofagus benämnt Barretts esofagus. Gastroesofageal reflux har etablerats som den dominerande riskfaktorn, inte bara för Barretts esofagus utan också för adenocarcinom i esofagus (8-10).

En av de viktigaste riskfaktorerna för att utveckla ventrikelcancer är Helicobacter pylori-infektion, som genererar en mer än dubblerad risk (11). Familjär förekomst av ventrikelcancer ses i cirka 10 % av fallen. Genetiken är ofullständigt känd, men mutationer i E-cadheringenen finns beskrivna och det förekommer ökad risk i familjer med ärftlig non-polypös cancer coli (HNPCC) samt Peutz-Jeghers syndrom.

Cancer i cardia efterliknar adenocarcinom i esofagus vad gäller etiologiska faktorer (9, 10, 12, 13).

Samtliga tumörer i esofagus och ventrikel bär en manlig dominans som för skivepitelcancer kan förklaras av skillnader i exponering för kända riskfaktorer, men för adenocarcinom i esofagus och ventrikel är könsskillnaden till stora delar oförklarad.

4.2.2 Prognos

Långtidsprognosen vid esofagus- och ventrikelcancer är framför allt beroende av tumörstadium men även andra faktorer så som övriga sjukdomar, patientens ålder, tumörlokalisation och typ av behandling. Generellt sett är prognosen dålig, enligt NREV:s årsrapport 2017 lever drygt 20% av alla patienter 3 år efter att diagnosticerats med esofagus- eller ventrikelcancer. Esofagus- och ventrikelcancer är den sjätte respektive tredje vanligaste orsaken till cancerdöd i världen (14).

Av de som genomgår kurativt syftande kombinationsbehandling med förbehandling med kemoterapi med eller utan radioterapi följt av resektion av esofagus överlever upp emot 50 % (15). Den stadiespecifika 5-årsöverlevnaden under senare år har rapporterats vara 71 %, 32 % och 11 % för stadium 0–I, II respektive III (16). På senare år har flera studier rapporterat att sjukhus med hög årlig volym av esofagusresektion för cancer har en lägre postoperativ mortalitet än sjukhus med lägre årlig volym (17-21).

Remissversion

Överlevnaden för patienter med ventrikelcancer varierar starkt mellan exempelvis Japan och Europa, men också mellan olika europeiska länder. Det beror sannolikt på skillnader i patientpopulation, tumörspecifika faktorer som stadium och lokalisation samt typ av behandling. Över lag lever färre än 20% av patienterna i Sverige mer än 5 år efter diagnos (22). I populationsbaserade material opereras mindre än 30% med kurativt syfte i Sverige, varav ca 40% lever efter 5 år (22). Prognostiskt viktigt för långtidsöverlevnad är lymfkörtelstatus, eventuell radikal resektion samt frånvaro av postoperativa komplikationer.

Remissversion

KAPITEL 5

Primär prevention

Sammanfattning

Rökning och hög alkoholkonsumtion, särskilt i kombination, ökar risken för skivepitelcancer i esofagus. (+++)

Övervikt och gastro-esofageal reflux-sjukdom är riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus (+++)

Högt intag av frukt och grönsaker skyddar mot insjuknande i esofagus- och ventrikelcancer. (+)

Miljöfaktorer som rökning, låg socioekonomisk status och lågt intag av frukt och grönsaker har större betydelse än genetiska faktorer och bidrar alla till utveckling av dessa tumörformer. Det finns robusta data för att rökning och alkohol är starkt bidragande till att utveckla skivepitelcancer i esofagus, särskilt i kombination.

En riskfaktor för adenocarcinom i esofagus är långvarig gastro-esofageal refluxsjukdom. Andra riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus är övervikt (20), särskilt abdominell, och rökning, medan ett skyddande samband har noterats för Helicobacter pylori-infektion och intag av frukt och grönsaker.

Rökning och lågt intag av frukt och grönsaker är etablerade men måttliga riskfaktorer för ventrikelcancer.

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder för levnadsvanor. För generella råd om levnadsvanor se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering som beskriver detta utförligt.

Gällande den årliga risken för utveckling av cancer vid Barretts esofagus så uppgår den till 0,13%. Rekommendation för kontroller och behandling vid Barretts esofagus finns utformade av Svensk Gastroenterologisk Förening. Svensk gastroenterologisk förening har även utformat riktlinjer för handläggning och uppföljning av precarcinösa tillstånd i ventrikeln.

Remissversion

KAPITEL 6

Ärftlig ventrikelcancer

6.1 Bakgrund

Det finns en familjär anhopning i 10–20% av alla fall av ventrikelcancer. Denna proportion kan potentiellt skilja sig mellan olika populationer och enbart 1–3% har en känd genetisk orsak.

Ärftlig ventrikelcancer innefattar hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC) som orsakas av mutationer i *CDH1,* ärftlig ventrikelpolypos (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS) som kan vara en variant av familjär adenomatös polypos (FAP) samt hereditär intestinal ventrikelcancer (FIGC) som har en okänd genetisk orsak. En ökad risk för ventrikelcancer kan även ses vid andra ärftliga cancersyndrom som domineras av andra tumörformer, såsom Lynch (mutation i mismatch repair-gener) Li-Fraumeni (*TP53*), FAP (*APC*), juvenil polypos (*SMAD4* och *BMPR1A*) och Peutz-Jegher syndrom (*STK11*).

Uppföljning av patienter med ärftlig ventrikelcancer bör ske på högspecialiserat centrum med nära kontakt med enhet för klinisk genetik.

6.2 Patienter som rekommenderas remiss till Klinisk genetik för utredning

6.2.1 Misstänkt hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC)

En person med diffus ventrikelcancer och minst en av följande:

- en första- eller andragradssläkting med diffus ventrikelcancer/in situ signetringstumör.
- diagnos före 40 år.
- lobulär bröstcancer hos första- eller andragradssläktingar, minst en före 50 år.
- lobulär bröstcancer (i samma individ) oavsett ålder och familjehistoria.
- läpp-käk-gomspalt hos patienten eller förstagradssläktingar.

Remiss kan övervägas om det i en familj finns bilateral lobulär bröstcancer under 50 år eller två första- eller andragradssläktingar med lobulär bröstcancer och en av de insjuknade under 50 år.

6.2.2 Misstänkt intestinal ventrikelcancer (FICG)

En person med intestinal ventrikelcancer och minst en av följande:

- en intestinal ventrikelcancer hos en förstagradssläkting, minst en med diagnos före 50 år.
- två fall av intestinal ventrikelcancer i första- eller andragradssläktingar oberoende av insjuknandeålder.

Remissversion

6.2.3 Misstänkt ärftlig ventrikelpolypos (GAPPS)

Samtliga kriterier krävs:

- Mer än 100 polyper i ventrikeln, huvudsakligen i fundus, men ej i tunn- eller tjocktarm.
- Diagnos före 40 år eller minst två med GAPPS som är förstagradssläktingar till varandra.

För mer information, var god se riktlinjer för ärftlig ventrikelcancer på hemsidan för Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik.

Remissversion

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

Rekommendationer

Nytillkomna sväljsvårigheter (dysfagi) är ett alarmsymtom och ska föranleda misstanke enligt standardiserat vårdförlopp. Det innebär att patienten redan samma dag ska remitteras till utredning med gastroskopi (filterfunktion) utan andra föregående undersökningar.

Även nytillkomna kräkningar sedan minst 3 veckor, kraftig oförklarad viktnedgång, tidig mättnadskänsla sedan minst 3 veckor, gastrointestinal blödning och järnbristanemi bör primärt utredas med gastroskopi.

7.1 Symtom och kliniska fynd

7.1.1 Symtom vid esofagus- och cardiacancer

Det vanligaste debutsymtomet vid esofagus- och cardiacancer är dysfagi. Detta innebär en känsla av att föda fastnar eller hakar upp sig på sin väg från munnen till ventrikeln. Symtomen kommer ofta smygande och börjar med upphakningsfenomen och intermittent stopp för att senare utvecklas till en konstant oförmåga att få i sig fast och passerad kost. Eftersom besvären till en början är lätta dröjer det ofta flera månader innan patienten söker sjukvård.

Nytillkommen dysfagi är alltid ett alarmsymtom och bör utan dröjsmål utredas med gastroskopi. Dysfagin är ofta associerad med kraftig viktnedgång, men av och till kan viktnedgången i sig vara symtomet som för patienten till sjukvården.

7.1.2 Symtom vid ventrikelcancer

Patienter med ventrikelcancer är oftast helt asymtomatiska och när tumören väl börjar ge besvär är symtomen ofta diffusa. Buksmärta är ett vanligt symtom, från lätta obehag och dyspepsiliknande besvär till mer ihållande smärta. Det kan vara värt att påpeka att dessa symtom ofta överlappar dem man ser vid ulcussjukdom och att man initialt kan se en förbättring av symtomen om protonpumpshämmare insätts.

Tidig mättnadskänsla, anorexi och viktnedgång är ofta tecken på avancerad cancer som upptar betydande del av ventrikelns volym eller förhindrar ventrikelns normala vidgning och tömning i samband med måltid. Kräkningar kan bero på att en tumör i distala delen av ventrikeln obstruerar avflödet från ventrikeln. Detta går under benämningen ”Gastric Outlet Obstruction Syndrome” (GOOS). Tumörer i proximala ventrikeln i anslutning till cardia kan ge upphov till dysfagi.

Andra symtom på ventrikelcancer är järnbristanemi och gastrointestinal blödning.

Remissversion

Den diffusa symtomatologin gör att det ofta finns en fördröjning av diagnosen, både från patient och primärt omhändertagande doktor. Patienter med stor viktnedgång, oförklarade kräkningar, nytillkommen tidig mättnadskänsla eller järnbristanemi (med undantag av fertila kvinnor) har alarmsymtom och detta bör utredas skyndsamt med gastroskopi (13, 23, 24).

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid misstanke om tumör ska patienten remitteras till gastroskopi i enlighet med standardiserat vårdförlopp. Om gastroskopin visar makroskopiskt misstänkt tumör ska endoskopisten ta px och därefter, utan att invänta PAD-svar, ansvara för att muntlig eller skriftlig remiss anländer till utredande specialistenhet inom 1 dygn.

7.3 Gastroskopi vid misstanke om esofagus- eller ventrikelcancer

Gastroskopi är referensmetod för diagnostik av esofagus- och ventrikelcancer och utgör dessutom filterfunktion i standardiserat vårdförlopp. För mer information om hur en sådan undersökning ska utföras var god se kapitel 8.2 och rekomendationsrutan i kapitel 8.

Remissversion

KAPITEL 8

Diagnostik

8.1 Utredning och beslut om behandling

Rekommendationer

Standardutredningen bör omfatta följande.

- Gastroskopi med mutlipla biopsier av en misstänkt tumör.
- DT thorax buk, se protokoll nedan.
- PET-DT för diagnostik av körtel- och fjärrmetastasering av esofaguscancer.
- Diagnostisk laparoskopi bör övervägas vid ventrikelcancer för att påvisa eller utesluta peritonealcarcinos.
- Vid oklara förändringar kan vidare utredning innebära MR, kontrastförstärkt ultraljud, PET-DT, vävnadsprov och laparoskopi.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Patienten bör uppmanas att ta med en närstående till samtalet.

8.2 Klinisk TNM-klassifikation

Utredningen ska mynna ut i en klinisk stadieindelning (cTNM) enligt TNM 8 (25).Denna klassifikation är viktig för att kunna anpassa behandlingen till den enskilde individens behov.

8.3 Utredningsförlopp

Utredningsgången ska följa riktlinjerna i standardiserade vårdförlopp. Behandling av tumörer i esofagus och ventrikel kan vara mycket påfrestande varför man noggrant ska utreda patientens fysiska förutsättningar.

Remissversion

Tabell 1. Utredningen enligt standardiserat vårdförlopp när gastroskopi ger en välgrundad misstanke omfattar tre block:

Block A	Block B	Block C
Blodprov (inkl. kreatinin)	Värdering av fysisk prestationsförmåga (t.ex. med arbetsprov, UKG, spirometri)	Vävnadsprov från metastasmisstänkt förändring
Anamnes och klinisk undersökning, inkl. värdering av allmäntillstånd och samsjuklighet	Ev. kompletterande gastroskopi	Kompletterande bilddiagnostik
Nutritionsbedömning	PET-DT om detta inte utförts i block A (endast vid esofagus-/cardiacancer)	Vid ventrikelcancer ev. laparoskopi, lavage med cytologi
DT av buk och torax enligt protokoll i vårdprogrammet ev. kompletterat med PET		

Alla patienter som remitteras till standardiserat vårdförlopp ska genomgå block A, och vidare utredning beror på utfallet av dessa initiala undersökningar.

Hos patienter med proximal esofaguscancer ner till 25 cm från tandraden bör bronkoskopi övervägas.

Patienten ska informeras om planerade undersökningar och erbjudas en individuell utrednings- och behandlingsplan. Detta ska ingå i Min vårdplan och det är kontaktsjuksköterskans uppgift att en sådan upprättas. Se kapitel 13 Omvårdnad.

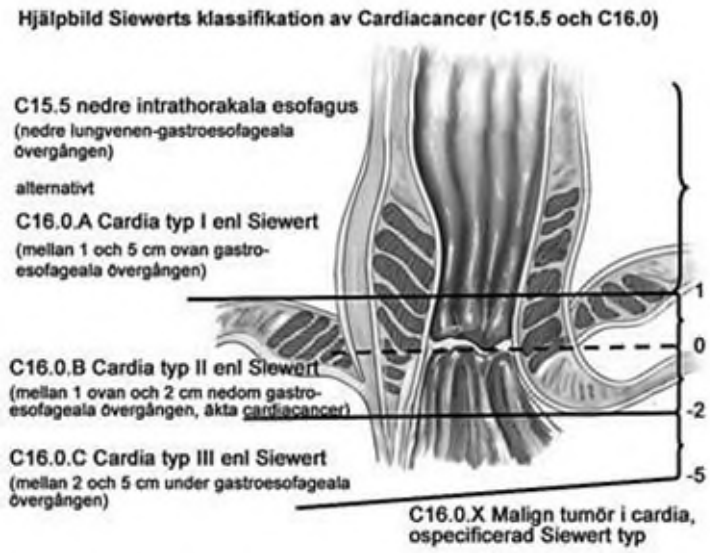
8.4 Gastroskopi

Gastroskopi med biopsitagning är referensmetod för att diagnosticera malignitet i esofagus och ventrikel. Med gastroskopi menas i detta vårdprogram endoskopisk undersökning av esofagus, ventrikel och duodenum. Följande information bör finnas i en gastroskopiberättelse:

- Avstånd från tandraden till tumörens övre och nedre begränsning
- Tumörens utbredning circumferent
- Vid cardia cancer värderas tumörens förhållande till gastroesofageala övergången enligt Siewert typ I, II eller III
- Övre begränsning av eventuell Barrett slemhinna
- Beskrivning av en ventrikelcancers läge i ventrikeln
- Orsakar tumören funktionella problem, t.ex. avflödeshinder?
- Fotodokumentation av förändringen rekommenderas

Remissversion

Figur 5. Siewerts klassifikation av cardiacancer

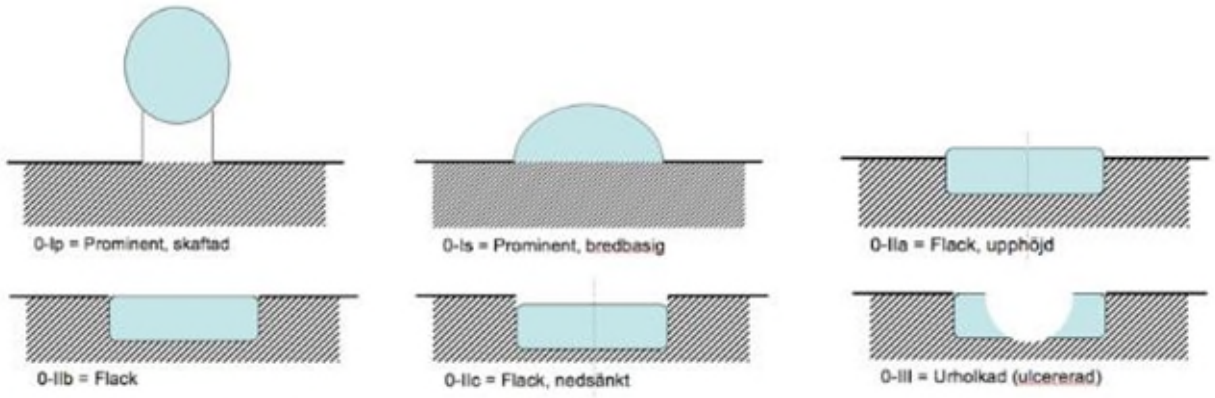


För att bedöma kliniskt tumörstadium och planera behandlingsstrategi är det av största vikt att beskriva tumörens utseende och utbredning enligt ovan. Samtliga mått som anges vid gastroskopi bör mätas under retraktion av instrumentet.

Även för ventrikelcancer ska tumörens lokalisation och utbredning anges så noggrant som möjligt, med proximal och distal tumörutbrednings avstånd från cardia och/eller till pylorus. Endoskopisten ska också ange om ventrikeln expanderar på ett normalt sätt vid gasinsufflation. Om inte kan det röra sig om en skirröst växande tumör som inte nödvändigtvis manifesterar sig i slemhinnan. Det sistnämnda bör föranleda djupa biopsier.

Synliga tidiga neoplastiska förändringar inom esofagus och ventrikel bör beskrivas enligt Paris-klassifikationen (26) då detta har prognostiskt värde och är vägledande inför valet av behandlingsstrategi (27).

Figur 6. Paris-klassifikationen av neoplastiska förändringar



Vävnadsprover ska alltid tas vid misstanke om cancer i samband med gastroskopi. För att uppnå en histologisk sensitivitet > 98% rekommenderar en äldre studie minst 7 biopsier (28). Endoskopisten bör även kommentera om tumören ger upphov till funktionell störning, t.ex.

remissversion

avflödeshinder med retention ovan tumören. Går det att passera tumören med ett standardinstrument? För diagnostisering av dysplasi och tidig malignitet inom skivepitelet i esofagus rekommenderas färgning av slemhinnan med Lugols lösning (29) eller virtuell kontrastförstärkning med NBI (30) för avgränsning till friskt skivepitel, framför allt i riskgrupper för skivepitelcancer.

8.4.1 ”Diagnostisk” endoskopisk mukosaresektion

Endoskopisk resektion kan vara aktuellt vid tidiga förändringar. Vid resektionen avlägsnas ett ytligt slemhinnestycke ned till submukosanivå genom s.k. endoskopisk mukosaresektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD), vilket även ger möjlighet att få ett PAD. Detta är mycket viktigt att beakta inför terapibeslutet eftersom man har en mer avancerad neoplasi i 40–50% av PAD från mukosarecesserade slemhinneförändringar jämfört med initial diagnos baserat enbart på PAD från tångbiopsier och endoskopiskt utseende (se Paris-klassifikationen ovan) (26) (Se även kapitel 11.4.1. Endoskopisk behandling.)

8.5 Anamnes och klinisk bedömning

Anamnes ska innehålla samsjuklighet, social situation, rökning/alkoholkonsumtion och aktuell medicinering. Särskilt fokus bör läggas på värdering av:

- dysfagigrad
- viktnedgång
- patientens fysiska funktionsgrad. Denna har stor betydelse när man bedömer vilken behandling som är lämplig och ska därför beskrivas noggrant. Hur långt kan patienten promenera? Använder patienten hjälpmedel vid förflyttningar i eller utanför hemmet. Arbetar patienten? Fysisk funktionsgrad bör även utvärderas och beskrivas enligt WHO/ECOG (31).

8.6 Radiologisk och nuklearmedicinsk avbildning

8.6.1 Datortomografi (DT)

För både esofagus och ventrikelcancer är DT standardmetod vid primärutredning. Undersökningen ska utföras som en diagnostisk, fulldos DT thorax och buk med iv-kontrast. Undersökningen ska inkludera fossa supraklavikularis och sträcka sig ned t.o.m ljumskarna. Levern ska vara undersökt i portovenös fas. Att begränsa stråldos är inte prioriterat.

DT utförs, vid både esofagus och ventrikelcancer, efter neoadjuvant behandling för förnyad resektabilitetsbedömning.

8.6.2 Positronemissions-datortomografi (PET-DT)

Vid PET för dessa tumörer används alltid FDG som isotop. FDG-PET utförs för utredning avseende fjärrmetastasering hos patienter med esofaguscancer som vid DT inte har påvisad spridd sjukdom. Metoden har högre känslighet än DT, bl.a avseende icke patologiskt förstorade körtlar. Undersökningen ska sträcka sig från skallbas t.o.m ljumskarna. Undersökningen kan med fördel utföras tillsammans med diagnostisk DT enligt ovan inkluderarde DT Thorax i full inandning.

Remissversion

PET vid ventrikelcancer utförs inte rutinmässigt i primärutredningen. Orsaken är att evidens saknas för mervärde jämfört med DT pga hög andel falskt negativa utfall. I oklara fall kan dock PET övervägas som komplement. PET efter neoadjuvant behandling används inte rutinmässigt.

8.6.3 Magnetisk resonanstomografi (MR)

MR lever med leverspecifikt kontrastmedel utgör förstahandsval för karaktärisering av oklara leverparenkymförändringar.

MR lever utan kontrast är dock ett bra komplement till DT utan kontrast vid nedsatt njurfunktion.

8.6.4 Kontrastförstärkt ultraljud

Kontrastförstärkt ultraljudsundersökning lämpar sig framför allt för karaktärisering av solitära oklara förändringar i levern.

Ultraljud har också en viktig roll vid biopsi/punktion av leverparenkymförändringar.

8.6.5 Endoskopiskt ultraljud (EUS)

EUS kan användas som komplement till DT för utvärdering av cTNM. Trots att EUS är svårvärderad och kontroversiell för dessa frågeställningar, så kan den utnyttjas med framgång i utvalda fall. En viktig nackdel med EUS är att tekniken är undersökarberoende, vilket kan försämra användbarheten för klinisk stadieindelning jämfört med konventionell radiologi.

8.6.5.1 EUS för cT-stadieindelning

Det finns japanska studier som visar såväl hög sensitivitet som specificitet för att identifiera T1a lesioner (32). Motsvarande studier från Europa och U.S.A. har inte kunnat reproducera samma goda resultat och man rapporterar en högst varierande sensitivitet mellan 39% - 94% för T1a och 48% - 100% för T1b lesioner (33-38). Samma nedslående resultat rapporteras även för Barretts esofagus med misstänkta nodulära förändringar samt för mer avancerade tumörstadier (>T1a) (39).

8.6.5.2 EUS för cN-stadieindelning

Kombinerat med finnålspunktion kan, under förutsättning att man inte sticker igenom index-tumören, EUS erbjuda vägledande cytologisk diagnostik av misstänkta lymfkörtlar (40-46).

I European Society of Gastrointestinal Endoscoy (ESGE) riktlinjer rekommenderas EUS med finnålspunktion av misstänkta lymfkörtlar för alla patienter med esofaguscancer som är kandidater för kirurgi. Rekommendationen bedöms dock ha en låg evidensgrad och är därför svag. Enligt metaanalyser har EUS+FNA en högre sensitivitet avseende cN jämfört med DT och FDG-PET (47, 48), i synnerhet för adenocarcinom lokaliserad i gastroesofagala övergången (49-52).

8.7 Diagnostisk laparoskopi vid ventrikelcancer

DT thorax-buk utgör den basala diagnostiska modaliteten för klinisk stadieindelning av ventrikelcancer. Den diagnostiska säkerheten för peritonealcarcinos är dock låg med DT vilket

Remissversion

leder till risk för falskt lågt cM-stadium. Träffsäkerheten för peritonealcarcinos med diagnostisk laparoskopi rapporteras vara så hög som 90–100% (53, 54).

Diagnostisk laparoskopi bör övervägas för den kliniska stadieindelningen av ventrikelcancer vid:

- cT-stadium 3–4
- Misstanke om peritonealcarcinos eller ascites på DT
- Diffus cancer stärker indikationen.

Syftet med undersökningen är att påvisa eller utesluta peritonealcarcinos. Undersökningen bör omfatta inspektion av hela bukhålan. Se även Sages rekommendationer.

Ett flertal studier från de senaste åren har försökt värdera nyttan av diagnostisk laparoskopi som led i den preoperativa utredningen. Sammanfattningsvis kan sägas att diagnostisk laparoskopi är en säker procedur med låg komplikationsfrekvens och att den diagnostiska säkerheten avseende cTNM-klassificering ökar med diagnostisk laparoskopi, framför allt för cM-stadium.

En studie med 582 patienter (55) rapporterar en stark korrelation mellan peritoneal carcinos och:

- tumörstorlek> 4 cm (OR 2,1)
- tumörer av Borrmann typ III och IV (OR 6.0)
- T4b tumörer (OR 11,5)

I en meta-analys från 2017 rekommenderas diagnostisk laparoskopi som tillägg till den preoperativa utredningen för kliniskt misstänkt T3/T4-tumör, lågt differentierad tumör och avancerat lymfkörtelstadium (56).

Som tillägg till diagnostisk laparoskopi kan peritonealt lavage med cytologi av bukvätskan genomföras för att påvisa cancerceller. Metoden är att skölja pelvis med koksaltlösning och därefter aspirera bukvätskan (57). Positiv cytologi som enda tecken på M1-sjukdom rapporteras i 10% av patienter med lokalt avancerad ventrikelcancer (58).

I allmänhet rapporteras sämre prognos med positiv cytologi men 5 års överlevnad rapporteras ändå vara 25% efter gastrektomi + onkologisk behandling vid negativ laparoskopifynd men positiv cytologi (59).

Studier uppvisar stor spridning när det gäller specificitet för peritoneal carcinomatos och det föreligger inte koncensus i internationella guidelines. Sensitiviteten för peritoneal carcinomatos med lavage är låg och spridning är stor (11–80%). Med PCR-teknik ökar sensitiviteten till 30–100% (60).

Remissversion

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

9.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Rutiner för hantering av biopsier och operationspreparat bör utformas i nära samråd med det patologilaboratorium som ska utföra diagnostiken och bör följas upp regelbundet. Som utgångspunkt bör rekommendationerna från KVAST-gruppen för gastrointestinal patologi användas.

KVAST-rekommendationer i sammandrag:

- För fixering bör 10% neutral, buffrad formalin (4% formaldehyd) användas.
- Biopsier bör fixeras omedelbart.
- Mukosaresektat, oavsett om i sin helhet eller fragmenterat, nålas innan formalinfixering upp på platta med mukosasidan uppåt och med de kirurgiska sidoresektionsränderna markerade, exempelvis med knappnålar i avvikande färg.
- Esofagusresektat skickas till patologen i färskt skick eller monteras på korkplatta före fixering för att undvika deformering som kan försvåra orienteringen. Innan montering klipps esofagus upp fram till 1 cm proximalt och distalt om tumörområdet, vilket bör lämnas ouppklippt. En skumgummitampong eller liknande bör placeras i lumen för att förbättra fixeringen av det ouppklippta området.
- Ventrikelresektat klipps längs curvatura major, med undvikande av tumören.
- Markering, med sutur eller tusch, bör appliceras på strukturer som kan antas bli svåra att se efter fixering.
- Mängden formalin bör vara ungefär 10 gånger större än mängden vävnad, för att en adekvat fixering ska erhållas. Det kan därför bli nödvändigt att byta ut formalinet under fixeringen av större preparat.

9.2 Anamnestisk remissinformation

Informationen från inremitterande till patolog bör omfatta:

- En kortfattad anamnes och indikation för undersökningen eller ingreppet.
- Tidigare ingrepp eller behandlingar som kan påverka den histopatologiska bedömningen. Förekomst av neoadjuvant terapi bör alltid anges.
- Beskrivning av makroskopiska/endoskopiska fynd.
- Eventuella markeringar i resektatet.
- En tydlig frågeställning.
- Kontaktuppgifter till ansvarig läkare.

9.3 Information i remissens svarsdel

Den information som lämnas i remissvaret bör utformas så att den innehåller alla uppgifter till det nationella kvalitetsregistret. Utöver detta bör utrymme finnas för övrig information av

Remissversion

prognostiskt värde, t.ex. inväxt i kärl, perineural växt eller extrakapsulär växt i lymfkörtelmetastaser. Svarsmall, utformad i samråd mellan kirurg och patolog, bör användas. Mallen bör revideras regelbundet, samt vid uppdateringar av kvalitetsregister eller KVAST-dokument.

9.4 Klassificering

Tabell 2. Tumörtyp klassificeras i enlighet med WHO 2010:

Esofagustumörer enligt WHO	ICD/O3
Skivepitelcancer	M80703
Adenocarcinom	M81403
Adenoidcystisk cancer	M82003
Adenoskvamös cancer	M85603
Basaloid skivepitelcancer	M80833
Mucoepidermoid cancer	M84303
Spolcellig (skivepitel-) cancer	M80743
Verrucös (skivepitel-) cancer	M80513
Odifferentierad cancer	M80203

Ventrikeltumörer enligt WHO	ICD/O3
Adenocarcinom	M81403
– papillärt	M82603
– tubulärt	M82113
– mucinöst	M84803
–”poorly cohesive carcinoma” inkl. signetringscancer	M84903
– blandform	M82553
Adenoskvamös cancer	M85603
Medullär cancer	M85123
Hepatoid cancer	M85763
Skivepitelcancer	M80703
Odifferentierad cancer	M80203

Tumörstadium anges i enlighet med TNM 8

Tumörregression graderas enligt Becker (61, 62)
1a = Ingen kvarvarande tumör
1b = <10 % kvarvarande tumör
2 = 10–50 % kvarvarande tumör
3 => 50 % kvarvarande tumör

9.5 Prediktiva analyser

För att ta ställning till och anpassa den onkologiska behandlingen behöver patientens vävnadsprover ofta bli föremål för specifika prediktiva analyser. För skivepitelcancer i esofagus kan PD-L1-analys vara aktuell, medan PD-L1-, HER2- och antingen MMR- eller MSI-analyser kan vara aktuella för adenocarcinom i esofagus och ventrikel.

Eftersom påvisad MMR-defekt drastiskt kan påverka den initiala handläggningen då nyttan av neoadjuvant behandling före operation är tveksam, bör denna analys vara utförd så att den kan rapporteras vid MDK-tillfället. Resultat från övriga analyser bör vara tillgängliga vid nybesök på onkologmottagning, för att minimera tiden till behandlingsstart.

Remissversion

9.5.1 PD-L1

PD-L1 analyseras med immunhistokemisk färgning av snitt från biopsi- eller operationsmaterial. Snitten granskas mikroskopiskt för att bedöma i vilken utsträckning det ses PD-L1-infärgning av membran på tumörceller och immunceller (lymfocyter och makrofager).

Det finns två huvudsakliga sätt att ange PD-L1-status. Det ena sättet är TPS (tumor proportion score) där andelen positiva tumörceller anges (0–100%). Det andra sättet är CPS (combined positive score), där antalet positiva tumör- och immunceller divideras med totalt antal viabla tumörceller (oavsett om de är PD-L1-positiva eller inte), och kvoten multipliceras med 100 varvid ett CPS-värde fås. Detta värde kan teoretiskt bli mer än 100, men det anges inom spannet 0–100.

I skivepitelcancer i esofagus har både CPS≥10 (KEYNOTE 590) och TPS≥1 (CheckMate 648) använts som cutoff. När det gäller adenocarcinom i esofagus/ventrikel har olika studier använt olika cutoff-värden, främst CPS≥5 respektive 10. Eftersom det inte finns någon konsensus rekommenderas att utfallet för PD-L1-analyser av gastroesofageal cancer tills vidare besvaras som CPS<1, CPS≥1 men <5, CPS≥5 men <10, eller CPS≥10, med tillägg av TPS<1% alternativt TPS≥1% vid skivepitelcancer, för att få ett beslutsunderlag som är heltäckande och som tar höjd för eventuella kommande studier.

I KEYNOTE-studierna (för pembrolizumab) har PD-L1-antikroppsklon 22C3 använts för immunhistokemiska analyser, medan klon 28–8 har använts i CheckMate-studierna (för nivolumab). Dessa två kloner har i publicerade jämförelser (framför allt i lung- och urotelialcancer) visats vara konkordanta avseende infärgning av tumörceller, medan konkordansen avseende infärgning av immunceller (lymfocyter och makrofager) varit något sämre. Någon studie som specifikt jämför klonerna i gastroesofageal cancer har inte hittats, och eftersom ingen klon hittills har visats vara uppenbart bättre eller sämre än den andra rekommenderas att laboratorier som analyserar PD-L1 i gastroesofageal cancer använder antingen 22C3 eller 28–8.

9.5.2 HER2

För att klassificera tumören som HER2-positiv eller HER2-negativ görs inledningsvis en immunhistokemisk färgning av biopsi- eller operationsmaterial. Infärgningsintensiteten av tumörcellernas membran graderas enligt skalan 0, 1+, 2+ och 3+. Vid utfallen 0 eller 1+ klassas tumören som HER2-negativ. Vid utfallet 3+ klassas tumören som HER2-positiv. Utfallet 2+ klassas som osäkert/”equivocal”, och kompletterande in situ-hybridisering utförs (vanligen SISH eller FISH, vilka har visat god konkordans sinsemellan) för att bestämma kvoten mellan HER2-gen-prober och kromosom 17-gen-prober. Vid HER2/kromosom 17-kvot mer än eller lika med 2,0 klassas tumören som HER2-positiv, och vid kvot mindre än 2,0 klassas tumören som HER2-negativ (63).

9.5.3 MMR/MSI

MMR (mismatch repair)-analys görs med immunhistokemisk färgning av snitt från biopsi- eller operationsmaterial. Fyra MMR-proteiner analyseras (MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6) i syfte att avgöra om proteinerna uttrycks i tumörcellernas kärnor eller om uttrycket fallit bort. Om ett eller flera MMR-proteiner helt fallit bort i tumörcellskärnor men uttrycks i intilliggande benigna cellers

Remissversion

kärnor föreligger MMR-defekt (dMMR). Om MMR-uttrycket är bevarat används ibland begreppet pMMR (tumören är ”MMR-proficient”).

MSI (mikrosatellitinstabilitet)-analys är PCR-baserad och värderar oftast mikrosatellitstatus vid fem loci i genomet. Om två eller fler loci uppvisar mikrosatellitinstabilitet sägs tumören ha hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H). Om endast ett locus uppvisar mikrosatellitinstabilitet sägs tumören ha låg mikrosatellitinstabilitet (MSI-L), och om inga loci uppvisar mikrosatellitinstabilitet klassas den som mikrosatellitstabil (MSS).

Det viktigaste för behandlingsbeslut är att avgöra om tumören uppvisar MMR-defekt eller inte, alternativt om den är MSI-H eller icke-MSI-H. Studier har visat god konkordans mellan dMMR- och MSI-H-resultat, och lokala förutsättningar och traditioner bör därför kunna styra vilken analysmetod som väljs.

Remissversion

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

Patienter med cancer i esofagus eller ventrikel bör diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK) innan behandlingsrekommendation diskuteras med patienten.

För att höja kvalitet på beslut och öka kunskapen i behandlingsteamen så bör MDK för dessa ovanliga diagnoser samordnas regionalt och i utvalda fall nationellt.

Vid MDK ska minst en i ämnet kunnig onkolog, kirurg, radiolog samt kontaktsjuksköterska vara representerade. Andra specialiteter medverkar när behov finns.

För att höja kvalitet på besluten och öka kunskapen i behandlingsteamen så bör MDK för dessa ovanliga diagnoser samordnas regionalt och i utvalda fall nationellt. Det senare gäller framför allt patienter som omfattas av nationellt uppdrag (se även kapitel 15).

Fördelar med att diskutera patientens behandling i ett MDK format är bättre kommunikation mellan specialister (64), möjlighet till undervisning (65, 66) och mer jämlik bedömning inom regionen och nationellt. Arbetssättet underlättar även inkluderande av patienter i behandlingsstudier.

Tabell 3. Lämplig nivå för multidisciplinär konferens (MDK)

	Lokal konferens (länssjukhus)	Regional konferens (regionsjukhus)	Nationell konferens (nationella centra)
Cervikal esofaguscancer			Alla*
Thorakal esophagus-, cardia- och ventrikelcancer		Tis -4 N 1–3 M 0–1	M1 hos Patienter som kan vara aktuella för behandlingsstudie*. Alla patienter som omfattas av nationellt uppdrag
Övrigt	Patienter med mycket lågt funktionsstatus där det är uppenbart att ingen aktiv behandling är aktuell, oavsett tumörstadie		Komplexa fall där man på regionalnivå vill diskutera handläggning vidare. Second opinion Rekonstruktioner med låga volymer nationellt (<5 per regionsjukhus årligen)

**Kontakta ÖGI beredskap KI Huddinge eller SUS Lund för information om nationell behandlingsstudie*

Remissversion

Behandlingsbeslut grundar sig på kliniskt tumörstadium (cTNM), samsjuklighet, funktionsstatus och patientens önskemål. För detta krävs demonstration av adekvat radiologi, patologi och övrig utredning av betydelse för behandlingsbeslut inklusive redogörelse för patientens allmänna hälsa och önskemål. Konsensus nås sedan i teamet efter presentation av olika behandlingsmöjligheter. Det är ovanligt och oftast inte möjligt att patienten själv deltar vid MDK, varför terapiförslaget får presenteras för patienten av ansvarig läkare. I detta möte fattas det slutgiltiga terapibeslutet (67).

Införandet av MDK har skett utan randomiserade, kontrollerade studier och sådana är inte möjliga att genomföra idag, då MDK redan är rutin för handläggning av övre gastrointestinal cancer. Det finns publicerade studier som rapporterar att MDK är en kvalitetsindikator vid esofaguscancer kirurgi (68, 69) och att man med MDK får en bättre patientselektion inför kirurgi (70, 71).

I en publikation med huvudsakligen esofagus- och ventrikelcancerpatienter studerades andelen behandlingar som genomförs i enlighet med teamens rekommendation. Man fann att 15 % av besluten inte genomfördes enligt MDK-rekommendation (72) och att den viktigaste orsaken till detta var bristande information om samsjuklighet. För att förbättra bedömningen av samsjukligheten inför MDK kan man använda standardiserade instrument. (73).

Utbildning av MDK-grupper kan vara fördelaktigt för att uppnå och bibehålla expertis. I Storbritannien har ett nationellt utbildningsprogram introducerats och resulterat i en bestående kvalitetsförbättring (65). Guidelines för optimering av MDK har publicerats (64, 74).

Remissversion

KAPITEL 11

Primär behandling

11.1 Cervikal esofaguscancer

Rekommendation

- Förstavalsbehandling är definitiv kemoradioterapi.
- Kirurgi ska ske vid ett av två nivåstrukturerade center.

11.1.1 Bakgrund

De anatomiska förutsättningana vid denna tumörlokal kräver speciella överväganden eftersom exempelvis kurativt syftande resektion ofta innebär att larynx inte kan bevaras. I övrigt är de diagnostiska och terapeutiska övervägandena väsentligen desamma här som för esofaguscancer i mellersta och proximala delen.

Cervikal esofaguscancer representerar cirka 5% av alla esofageala tumörer men många gånger kan det vara svårt att göra en ordentlig åtskillnad mot det hypofaryngeala segmentet. Cancer i hypofarynx och proximala delen av esofagus brukar därför oftast beskrivas som cancer i den faryngoesofageala övergången (pharyngo-esophageal junction PEJ). Den helt överväldigande majoriteten av tumörer är av skivepitelcellstyp (75-77). Det mycket omfattande lymfatiska nätverket i huvud- och halsområdet bidrar sannolikt till benägenheten för tidig regional metastasering.

11.1.2 Val av behandling

Kirurgisk behandling av cervikala tumörer påverkar patientens livskvaltet påtagligt eftersom den ofta innefattar laryngektomi med permanent trakeostoma.

Idag är i stället kurativt syftande kemoradioterapi den behandlingsstrategi som dominerar i västvärlden (78-82). Neoadjuvant behandling rekommenderas för patienter som erbjuds kurativt syftande kirurgisk behandling. Denna följer samma riktlinjer som för thorakal esofaguscancer.

11.1.3 Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling är nivåstrukturerat i Sverige och ska ske på en av två nationella center.

En pragmatisk regel när man värderar omfattning av resektionen är tumörens relation till cricofaryngeus och avståndet mellan tumörens övre begränsning och nedre omfånget av cricoidbrosket. Vid tumörer inom 2 cm från cricoidbrosket är det svårt att få en proximalt fri resektionsrand utan att göra en laryngektomi.

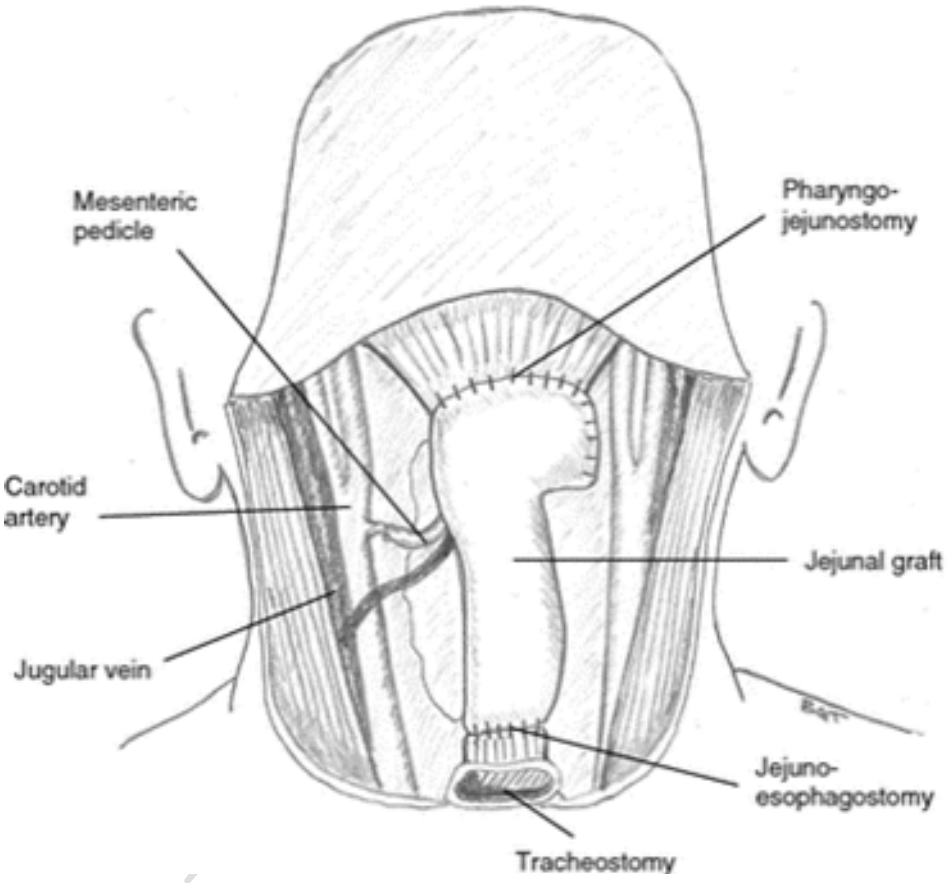
Växer tumören cirkumferentiellt är det ofta nödvändigt med en thyreoidektomi med reimplantation av parathyreoidea för att uppnå radikalitet (83-88).

Remissversion

Det finns ett antal olika rekonstruktionstekniker beskrivna i litteraturen men ingen konsensus kring när och hur de olika teknikerna ska användas.

Konservativa plastikkirurgiska rekonstruktionstekniker, i form av hudlambåer och deltoideus-pektoralis-lambåer, används ytterst sällan beroende på hög morbiditet och dålig funktion med nekros- och ischemiproblem. Ventrikeltub har också stora nackdelar med postoperativa regurgitations- och aspirationsproblem. Dessa problem är mycket ovanliga när man t.ex. använder fritt jejunumtransplantat (figur 7) eller ett stjälkat kolongraft. Det finns rapporter om högre komplikationsfrekvens efter fritt jejunumtransplantat jämfört med ventrikeltub, men andra rapporter visar utmärkta resultat med användande av mikrovaskulär anastomosteknik (83-89).

Figur 7. Principerna för rekonstruktion med fritt jejunumtransplantat



11.1.4 Definitiv kemoradioterapi vid cervikal esofaguscancer

Rekommendationer

- Patienter i gott skick bör erbjudas definitiv kemoradioterapi med radioterapi till minst 50 Gy givet med 1,8–2 Gy per fraktion (++). Evidens och konsensus är bristande vad gäller optimal stråldos och man kan överväga boost till ca 60–68 Gy till de patienter som tolererar behandlingen väl, dock beaktandes att riskerna vid eventuell salvagekirurgi kan öka.
- Man bör överväga att strålbehandla elektiva lymfkörtelstationer (cervikalt, supraclavikulärt, paratrachealt) om förväntad toxicitet så medger (+), dock är isolerade regionala lymfkörtelrecidiv sällsynta.
- Den konkomitanta kemoterapin bör vara 5-Fu + cisplatin (++++) eller 5-Fu + oxaliplatin (+++) eller paklitaxel + karboplatin (++).

Med definitiv menas att man ger kemoradioterapi i kurativt syfte utan planerad kirurgi. För patienter i gott skick är definitiv kemoradioterapi standardbehandling vid cervikal esofaguscancer. Större prospektiva studier på denna sällsynta diagnosgrupp saknas men retrospektiva genomgångar (90, 91) har visat en 5-årsöverlevnad på ca 25 % efter definitiv kemoradioterapi.

Vad gäller stråldosen är det oklart om total stråldos till GTV (gross tumor volume) given med 1,8–2 Gy/fraktion ska stanna vid ca 50 Gy som vid thorakal esofaguscancer eller om man ska eskalera dosen till 60–68 Gy som vid hypofarynxcancer. En stor retrospektiv genomgång (92), baserad på amerikanska National Cancer Data Base, av knappt 800 patienter med cervikal esofaguscancer behandlade 2004-2013 med definitiv kemoradioterapi visade ingen överlevnadsfördel med total stråldos över 50,4 Gy. I doseskaleringstudierna som nämns i stycke 11.2.4 ingår även cervikal esofaguscancer. Ett observandum är att vid total stråldos ≥55 Gy kan riskerna vid salvagekirurgi öka avsevärt vid thorakal esofaguscancer (93) och det är möjligt att detta gäller även vid cervikal esofaguscancer där kirurgin kan vara ytterst krävande.

Det är oklart om elektiva lymfkörtlar ska ingå i CTV (clinical target volume) eller om det bara medför onödig toxicitet och det finns flera rapporter (94-96) som antyder att man kan avstå. En randomiserad kinesisk studie på huvudsakligen thorakal esofaguscancer har dock visat en överlevnadsvinst med elektiv lymfkörtelbestrålning (97). Vid bestrålning av elektiva volymer är slutdosen till dessa ofta 40–45 Gy.

Valet av kemoterapi följer samma resonemang som i stycke 11.2.4 om definitiv kemoradioterapi vid thorakal esofaguscancer.

Översiktsartikeln av Hoeben et al.(98) ger en bra sammanfattning av det aktuella kunskapsläget och rådande kontroverser. Det är tydligt att det behövs randomiserade studier för att fastställa optimal stråldos och optimala targetvolymer, särskilt i ljuset av utvecklingen inom bilddiagnostik och radioterapisteknik.

Remissversion

11.2 Thorakal esofaguscancer inklusive cardiacancer Siewert typ I–II

Rekommendationer

Standardbehandling för patienter med god funktionsstatus och potentiellt botbar thorakal esofaguscancer är, förutom för tidiga stadier som handläggs med enbart endoskopisk behandling eller resektion, en kombination av onkologisk behandling och kirurgisk resektion.

11.2.1 Val av behandling

Standardbehandling för patienter med god funktionsstatus och potentiellt botbar thorakal esofaguscancer är, förutom för tidiga stadier som handläggs med enbart endoskopisk behandling eller resektion, en kombination av onkologisk behandling och kirurgisk resektion, se tabell 4a och 4b nedan. För ytlig cancer finns fler överväganden att göra, se kapitel 11.4. Den vanligaste orsaken till att patienten inte kan erbjudas standardbehandling är dåligt funktionsstatus. Patienter som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk behandling bör övervägas för definitiv kemoradioterapi (framför allt vid skivepitelcancer) eller enbart kirurgi, annars endast palliativa åtgärder.

Tabell 4a. Översikt av förstavals-behandlingstrategier för esofaguscancer (adenocarcinom) beroende på kliniskt stadium

Kliniskt stadium (cTNM)	cT	cN	cM	
0	Tis	N0	M0	Endoskopisk behandling
I	T1	N0	M0	T1aN0- endoskopisk behandling T1bN0- endoskopisk behandling eller kirurgi enbart
II A	T1	N1	M0	Onkologisk behandling + kirurgi
II B	T2	N0	M0	Kirurgi enbart eller onkologisk behandling + kirurgi
III	T2	N1	M0	
	T3-4a	N0-1	M0	Onkologisk behandling + kirurgi
IV A	T1-4a	N2	M0	
	T1-4	N3	M0	

Remissversion

	T4b	N0-2	M0	Definitiv kemoradioterapi + eventuell salvage kirurgi eller palliativ behandling
IV B	T1-4	N0-3	M1	Palliativ behandling eller kurativt syftande behandling inom ramen för stuideprotokoll

Onkologisk behandling kan antingen vara perioperativ kemoterapi eller neoadjuvant kemoradioterapi (eventuellt följt av adjuvant nivolumab).

Tabell 4b. Översikt av förstavals-behandlingstrategier för esofaguscancer (skivepitel) beroende på kliniskt stadium

Kliniskt stadium (cTNM)	**cT**	**cN**	**cM**	
0	Tis	N0	M0	Endoskopisk behandling
I	T1	N0-1	M0	T1N0- endoskopisk behandling eller kirurgi enbart T1N1- onkologisk behandling + kirurgi
II	T2	N0-1	M0	T2N0- kirurgi enbart eller onkologisk behandling + kirurgi T2N1- onkologisk behandling + kirurgi
	T3	N0	M0	
III	T3	N1	M0	
	T1-3	N2	M0	Onkologisk behandling + kirurgi
IV A	T4	N0-2	M0	
	T1-4	N3	M0	
	T4b	N0-2	M0	Definitiv radiokemo + eventuellt salvage kirurgi

Remissversion

				eller palliativ behandling
IV B	T1-4	N0-3	M1	Palliativ behandling eller kurativt syftande behandling inom ramen för studieprotokoll

Onkologisk behandling innebär neoadjuvant kemoradioterapi (eventuellt följt av adjuvant nivolumab).

11.2.2 Kirurgisk behandling

Rekommendationer

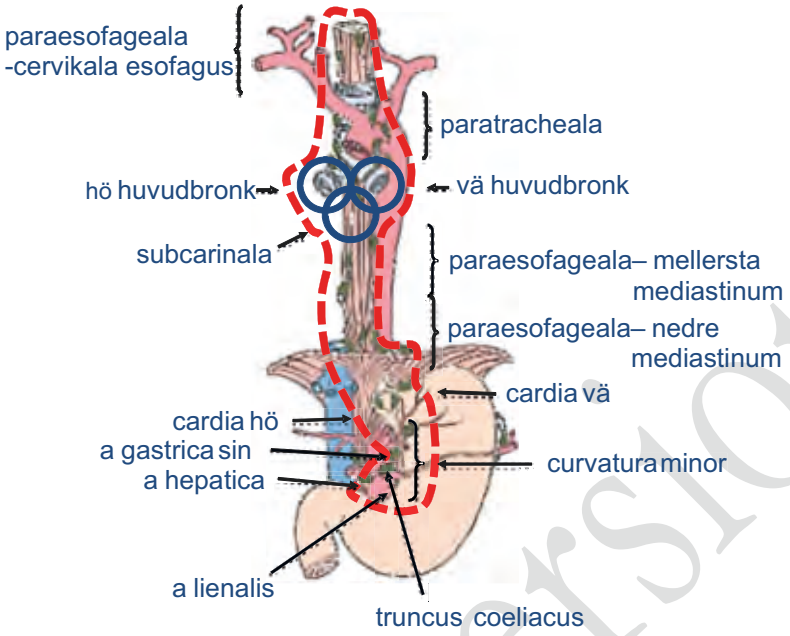
- Kirurgisk resektion av tumören bör ske med en proximal resektionsmarginal på minst 8 cm och distal marginal på minst 5 cm och kombineras med 2-fälts lymfkörteldissektion med bortagande av minst de regionala lymkörtelstationerna enligt TNM 8
- MIE/hybrid ger lägre postoperativ morbiditet än kombinationen öppen laparotomi och öppen thorakotomi (+++).

Operationen består av tre huvudsakliga komponenter:

1. Resektion av tumören med adekvata marginaler
2. Resektion av regionala lymkörtelstationer
3. Rekonstruktion

Remissversion

Figur 8. Följande lymfkörtelstationer klassas som regionala (N) vid esofaguscancer inkl. cardia (C15.3-C16.0B)



Kommentar: M-körtlar utgörs cervikalt av lymfkörtlar utanför de paresofageala N-körtlarna och inkluderar bland annat lymfkörtlar i fossa supraclavicularis.

11.2.2.1 Metoder

Kurativt syftande esofagektomi kan utföras på ett likvärdigt sätt både med öppen eller minimalinvasiv teknik (minimalinvasiv esofagektomi, MIE) (99, 100). Det saknas vetenskapligt underlag för att robotassisterad kirurgi är bättre än traditionellt öppen teknik (101). De prospektivt randomiserade studier inom området som jämför minimalinvasiv kirurgi med öppen kirurgi visar på färre postoperativa komplikationer med minimalinvasiv teknik jämfört med öppen kirurgi (102, 103).

11.2.2.2 Kirurgisk resektion

Den vanligaste transtorakala esofagektomin som i dag utförs med kurativ intention är esofagektomi med ventrikeltubsrekonstruktion. Detta ingrepp är en modifiering av den operation som en gång beskrevs av Ivor Lewis och som innefattar laparotomi eller laparoskopi, samt högersidig posterolateral torakotomi alternativt högersidig thoraxoperation med minimalinvasiv teknik. Om tumören ligger mer proximalt i esofagus, eller om man av andra skäl inte vill anastomosera i thorax, kan esofagus tas fram till vänster på halsen och där anastomoseras till den uppdragna ventrikeltuben, en s.k. Mc Keown-operation. Vid öppen thorakotomi utförs vanligen en högersidig posterolateral thorakotomi mellan 5:e och 6:e revbenet för god access. Avstängd ventilation i högerlungan underlättar ingreppet betydligt, men är inte helt nödvändigt. Med ökad snittstorlek ökar den postoperativa morbiditeten, framför allt med muskeldelning av m. latissimus dorsi. Muskelbevarande torakotomi kan möjligen minska denna morbiditet.

Dissektionen i thorax kan även göras med minimalinvasiv teknik med patienten i bukläge. Denna operation utförs med bägge lungorna ventilerade.

Remissversion

Resektionen av tumören ska göras med en proximal resektionsmarginal på minst 8 cm och distal marginal på minst 5 cm (104, 105). Fryssnitt till PAD bör övervägas vid tveksamhet kring resektionsmarginal. Eventuell Barrettslemhinna ska inkluderas i resektatet. Ductus thoracicus ligeras distalt i högertorax för att undvika kylotorax. Om lymfkörteldissektion i övre mediastinum görs bör recurrensnerven visualiseras från arcus aortae och proximalt. Vid halsincision, vanligen till vänster på halsen, bör den vänstra recurrensnerven visualiseras och hållas åt sidan för att minska risken för stämbandspåverkan.

Om patienten inte har någon systemsjukdom anses omfattande lymfkörtelutrymning ge större möjlighet för radikal eradikering av manifesta metastaser och mikrometastaser, och därmed förutsättningar för bättre långtidsöverlevnad. Enligt TNM räknas följande stationer som regionala lymfkörtlar vid esofaguscancer oberoende av lokal:

- Trunkus Coeliacus grenar
- Paraesofageala

Det innebär i praktiken att lymfkörtelutrymningen ska utföras enligt figur 8 ovan. Det finns ingen konsensus kring att trefältslymfadenektomi (buk, torax, hals) generellt är att föredra framför tvåfältslymfadenektomi (buk, torax). När det gäller överlevnad verkar radikalt syftande tvåfältsesofagektomi ge en optimal balans mellan effekt av tumörkirurgi och risk för kirurgiska komplikationer. Det diskuteras dock att en utökad lymfadenektomi även i övre mediastinum skulle kunna vara ett komplement till tvåfältslymfadenektomi. Trefältslymfadenektomi bör reserveras för utvalda patienter med lokoregional sjukdom i övre esofagus och bör utföras av centrum med stor erfarenhet (106, 107).

För rekonstruktion används hela magsäcken, eller en tub konstruerad av majorsidan, s.k. ventrikeltub. Ventrikeltub är den vanligaste rekonstruktionen efter esofagsuresektion i Sverige. I andra hand används i regel kolon, som enkelt kan fås att nå ända upp på halsen vid behov, men även tunntarmen kan användas vid distal esofagusresektion. Fördelen med ventrikelrekonstruktion är att den är relativt robust vad gäller kärlförsörjning, oftast räcker upp till halsen samt endast kräver en anastomos. Kolon- och tunntarmsgrafter kräver fler anastomoser, och framför allt tunntarmen räcker p.g.a. tarmcirkulationen sällan högre upp än till mellersta torax. En stor nackdel med colon interponat är dess benägenhet att på sikt elongeras vilket skapar krökar i interponatet med försämrad passage som följd.

För postoperativ nutrition kan en kateterjejunostomi alternativt en nasointestinal nutritionssond anläggas.

Transhiatal esofagektomi kan utföras för tumörer i gastroesofageala övergången. Ingreppet utförs i regel via laparotomi och vänstersidig halsincision, men utan torakotomi då esofagus trubbigt dissekeras loss i övre mediastinum. Ingreppet kan utföras som ett hybridingrepp med minimalinvasiv bukdel och öppen halsdel. Nackdelen med operationsmetoden är att lymfkörteldissektionen i mellersta och övre mediastinum inte alls blir lika utförlig som vid transtorakal resektion och operationsmetoden är därför inte ett förstahandsval.

Remissversion

11.2.3 Onkologisk tilläggsbehandling vid resektabel esofaguscancer

Skivepitelcancer:

Patienter i gott skick med cT3-4a eller cN+ bör erbjudas:

- neoadjuvant kemoradioterapi med radioterapi till 41,4 Gy givet med 1,8 Gy/fraktion och fem konkomitanta veckodoser paklitaxel (50 mg/m2) + karboplatin (AUC 2) som i CROSS-studien (++++).
- Om godkännande från NT-rådet bör de som efter neoadjuvant kemoradioterapi har opererats radikalt och som ej har histopatologisk komplett remission värderas för adjuvant nivolumab (+++).

Adenocarcinom:

Patienter i gott skick med cT3-4a eller cN+ bör erbjudas:

- perioperativ fluoropyrimidin- och oxaliplatinbaserad kemoterapi där standardregim är FLOT, 4 cykler före och 4 cykler efter kirurgi (++++)
  eller
- neoadjuvant kemoradioterapi enligt CROSS (++++).
- Om godkännande från NT-rådet bör de som efter neoadjuvant kemoradioterapi har opererats radikalt och som ej har histopatologisk komplett remission värderas för adjuvant nivolumab (+++).
- Om dMMR eller MSI-H bör man överväga enbart kirurgi (++) men neoadjuvant kemoradioterapi kan övervägas (+).

Generellt:

- Vid cT2N0 kan onkologisk tilläggsbehandling övervägas (+).
- Om R1/R2-resektion kan kemoradioterapi övervägas i selekterade fall om ej givet neoadjuvant (+).
- Det är av yttersta vikt att allmäntillstånd och nutritionsstatus monitoreras och optimeras före, under och efter neoadjuvant behandling så att patienten är i skick för kommande kirurgi.
- Patienter som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk tilläggsbehandling bör övervägas för definitiv kemoradioterapi (framför allt vid skivepitelcancer) eller enbart kirurgi, annars endast palliativa åtgärder.

Remissversion

11.2.3.1 Bakgrund

För att förbättra prognosen efter kurativt syftande resektionskirurgi har olika strategier studerats i syfte att öka chansen till radikalt ingrepp och minska risken för lokalrecidiv och fjärrmetastasering. Det finns en uppsjö med studier på olika varianter av neoadjuvant och/eller adjuvant kemoradioterapi eller kemoterapi men många av de tidiga studierna är små och kunde inte påvisa någon överlevnadsvinst. Metaanalyser (108) har dock visat att onkologisk tilläggsbehandling är prognostiskt gynnsamt men behandlingsuppläggen i de ingående studierna var mycket varierande vilket gör resultaten svårtolkade vad gäller specifik

behandlingsrekommendation. På senare år har man även börjat ta alltmer hänsyn till den histologiska subtypen (skivepitelcancer vs adenocarcinom). Baserat på metaanalyser och större fas III-studier har två huvudsakliga behandlingsvarianter utkristalliserats:

- Neoadjuvant kemoradioterapi
- Neoadjuvant eller perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi

11.2.3.2 Neoadjuvant kemoradioterapi

Sjoquists metaanalys visade, jämfört med kirurgi enbart, en överlevnadsvinst med neoadjuvant kemoradioterapi vid både skivepitelcancer och adenocarcinom. Olika stråldoser och kemokomponenter har använts men på senare år har man landat på en total stråldos på 40–45 Gy givet med 1,8–2 Gy per fraktion. 5-Fu + cisplatin/oxaliplatin eller paklitaxel + karboplatin är vanligt använda kemoregimer.

Den holländska CROSS-studien (15, 109) är en fas III-studie som randomiserade patienter mellan kirurgi enbart och neoadjuvant kemoradioterapi med strålning till 41,4 Gy givet med 1,8 Gy/fraktion och fem konkomitanta veckodoser paklitaxel + karboplatin. Med neoadjuvant kemoradioterapi jämfört med enbart kirurgi sågs en signifikant förbättrad 5-årsöverlevnad (47 vs 33%) med störst nytta vid skivepitelcancer (medianöverlevnad 82 vs 21 månader, HR 0,48 (95% KI 0,28–0,83) jämfört med adenocarcinom (medianöverlevnad 43 vs 27 månader, HR 0,73 (95% KI 0,55–0,98). Hela 95% av patienterna kunde fullfölja den neoadjuvanta behandlingen och ingen skillnad sågs i postoperativa komplikationer eller postoperativ mortalitet (4 %). Frekvensen R0-resektioner var signifikant högre i den neoadjuvanta armen (92 vs 69%) medan andelen som under uppföljningen fick fjärrmetastaser var signifikant lägre (39 vs 48%). Histopatologisk komplett remission i operationspreparatet efter neoadjuvant behandling sågs i 49% av fallen med skivepitelcancer och 23% av fallen med adenocarcinom.

Den färdiginkluderade skandinaviska studien NeoRes II (110) med ett CROSS-liknande upplägg och randomisering mellan operation 4-6 veckor (kontrollarm) och 10-12 veckor (experimentarm) efter avslutad neoadjuvant kemoradioterapi har preliminärt inte visat någon skillnad i 90-dagarsmortalitet men överlevnadsdata och histologisk respons har ej ännu rapporterats.

Tillägg av trastuzumab till neoadjuvant kemoradioterapi vid HER2-positiva adenocarcinom har inte visat någon överlevnadsvinst (111).

CheckMate-577-studien (112) som inkluderade patienter med skivepitelcancer eller adenocarcinom som genomgått neoadjuvant kemoradioterapi följt av radikal kirurgi (R0-resektion) utan histopatologisk komplett respons randomiserade mellan ett års adjuvant nivolumab (PD-1-hämmare) och placebo. Med nivolumab sågs förbättrad sjukdomsfri överlevnad (22,4 vs 11,0 månader, HR 0,69), total överlevnad har ej ännu rapporterats. Subgruppsanalyser antyder större nytta vid lokalisation i esofagus jämfört med cardia och vid skivepitelcancer jämfört med adenocarcinom. PD-L1 uttryck i tumörceller (TPS) var ej prediktivt men en *post hoc* analys visade nytta framför allt vid PD-L1 CPS ≥5.

11.2.3.3 Neoadjuvant eller perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi

Brittiska MAGIC-studien (113) jämförde kirurgi med perioperativ epirubicin + cisplatin + 5-Fu hos patienter med gastroesofageala adenocarcinom (74% ventrikel). I kombinationsarmen sågs en signifikant förbättrad 5-årsöverlevnad (36 vs 23%, HR 0,75). En för diagnosgruppen mer representativ studie är franska FFCD 9703 (114) där 75% av patienterna hade adenocarcinom i distala esofagus eller gastroesofageala övergången. Man randomiserade mellan kirurgi enbart och

Remissversion

perioperativ 5-Fu + cisplatin och för den senare gruppen sågs en signifikant förbättrad 5-årsöverlevnad (38 vs 24%, HR 0,69).

Den tyska FLOT4-studien på över 700 patienter med adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången randomiserade mellan perioperativ FLOT (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin + docetaxel) och ECF/X (epirubicin + cisplatin + fluoropyrimidin). I fas II-delen (115) sågs bättre histopatologisk komplett respons med FLOT (16 vs 6%). I fas III-delen (116) sågs en signifikant förbättrad medianöverlevnad med FLOT (50 vs 35 månader, HR 0,77) och 5-årsöverlevnad (45 vs 36%). Då 56% av patienterna hade adenocarcinom i gastroesofageala övergången (Siewert typ I-III) bör FLOT betraktas som standardregim vid perioperativ kemoterapi även vid adenocarcinom i esofagus.En skandinavisk fas II-studie, INTENSE , undersöker FOLFOXIRI (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin + irinotekan) som perioperativ kemoterapi vid adenocarcinom i gastroesofageala övergången (Siewert typ I-III) och ventrikel (117, 118).Pågående randomiserade studier (KEYNOTE-585, MATTERHORN, DANTE) undersöker värdet av tillägg med PD-(L)1-hämmare till perioperativ FLOT.

11.2.3.4 Val av onkologisk tilläggsbehandling

Skivepitelcancer

Mot bakgrund av metaanalyser och den tydliga behandlingsvinsten i CROSS-studien rekommenderas neoadjuvant kemoradioterapi med radioterapi till 41,4 Gy givet med 1,8 Gy/fraktion och fem konkomitanta veckodoser paklitaxel (50 mg/m2) + karboplatin (AUC 2).

Adenocarcinom

Såväl neoadjuvant kemoradioterapi som neoadjuvant/perioperativ kemoterapi kan rekommenderas. Äldre randomiserade studier (119-122) som jämfört modaliteterna har visat att kemoradioterapi gav en bättre histopatologisk respons, ökad andel R0-resektioner och ypN0 men ingen signifikant överlevnadsvinst. På ASCO 2021 presenterades resultaten från Neo-AEGIS-studien som randomiserade mellan kemoradioterapi enligt CROSS och perioperativ kemoterapi men ingen skillnad i överlevnad kunde påvisas (123). Ett observandum är att 85% av de som fick perioperativ kemoterapi behandlades med MAGIC-liknande regim (ECF/ECX/EOF/EOX) och endast 15% erhöll FLOT som vi idag vet är en bättre behandling. Den tyska fas III-studien ESOPEC (124) som randomiserade mellan CROSS och FLOT har ej ännu rapporterat några resultat.

I väntan på data från ESOPEC-studien rekommenderas vid adenocarcinom antingen perioperativ fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi (i första hand FLOT) eller neoadjuvant kemoradioterapi (enligt CROSS).

Även om det vid adenocarcinom i esofagus är sällsynt (1–5%) med dMMR/MSI-H så bör man som vid ventrikelcancer för dessa överväga att avstå perioperativ kemoterapi, se stycke 11.3.3.5. I avsaknad av studier är det i nuläget oklart om neoadjuvant kemoradioterapi påverkar överlevnaden vid adenocarcinom i esofagus med dMMR/MSI-H. dMMR/MSI borde dock sannolikt vara en prognostisk gynnsam faktor vid esofaguscancer på samma sätt som vid ventrikelcancer.

11.2.3.5 Särskilda situationer och överväganden

cT2N0

Remissversion

Vid tidig esofaguscancer (stadium I-II enligt TNM 5) kunde den franska fas III-studien, FFCD 9901 (125) med 5-Fu + cisplatin och radioterapi till 45 Gy inte påvisa någon förbättrad överlevnad med neoadjuvant kemoradioterapi jämfört med enbart kirurgi men däremot ökad postoperativ mortalitet i kombinationsarmen (11 vs 3%). Tolkningen av dessa resultat har dock debatterats (126-128) i ljuset av resultaten från CROSS-studien. En fransk retrospektiv genomgång (129) kunde inte påvisa någon fördel med neoadjuvant behandling vid cT2N0 oavsett histologisk subtyp eller modalitet trots att hälften av patienterna visade sig ha pN+, dock gavs adjuvant behandling till de direktopererade i 12% av fallen med skivepitelcancer och 25% av fallen med adenocarcinom. Retrospektiva genomgångar på större patientmaterial från amerikanska National Cancer Data Base (130) har inte heller kunnat påvisa nytta med neoadjuvant behandling vid cT2N0, dock sågs att för de patienter som opererats direkt och befanns ha pN+ så gick det sämre för de som ej fick adjuvant behandling jämfört med de neoadjuvant behandlade (131). Sammantaget får eventuell nytta med onkologisk tilläggsbehandling vid cT2N0 i nuläget betraktas som oklar. Det ska dock tilläggas att det i praktiken kan vara vanskligt att avgöra om en tumör är cT2 eller cT3.

R1-resektion

Det är angeläget att PAD diskuteras på MDK med operatör och patolog för att försäkra sig om att det verkligen är en äkta R1-resektion (mikroskopiskt bristande radikalitet). Prospektiva studier saknas men retrospektiva genomgångar (132-134) pekar på en förbättrad överlevnad med adjuvant onkologisk behandling. Om patienten har erhållit neoadjuvant kemoradioterapi förordas expektans men om neoadjuvant kemoradioterapi ej givits kan man, om okomplicerat postoperativt förlopp, patient i gott skick och få andra riskfaktorer i PAD, överväga adjuvant kemoradioterapi (slutdos 40–45 Gy).

R2-resektion

Makroskopiskt kvarlämnad sjukdom är sällsynt och ofta förenat med avancerat tumörstadium. Om neoadjuvant kemoradioterapi ej givits kan man dock, om okomplicerat postoperativt förlopp, patient i gott skick, begränsad kvarlämnad sjukdom och få riskfaktorer i PAD, överväga definitiv kemoradioterapi (slutdos 50–50,4 Gy).

Patient som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk tilläggsbehandling

Överväg definitiv kemoradioterapi (framför allt vid skivepitelcancer) eller enbart kirurgi, annars endast palliativa åtgärder.

11.2.4 Definitiv kemoradioterapi

Rekommendation

- Patienter i gott skick med esofaguscancer som inte kan/vill bli opererade eller med cT4b bör övervägas för definitiv kemoradioterapi (++++).
- Total stråldos bör vara 50–50,4 Gy givet med 1,8–2 Gy per fraktion (+++).
- Man bör överväga att strålbehandla elektiva lymfkörtelstationer om förväntad toxicitet så medger (+), dock är isolerade regionala lymfkörtelrecidiv sällsynta.

Remissversion

- Den konkomitanta kemoterapin bör vara 5-Fu + cisplatin (++++) eller 5-Fu + oxaliplatin (+++) eller paklitaxel + karboplatin (++).

För definitiv kemoradioterapi vid cervikal esofaguscancer, se stycke 11.1.4.

11.2.4.1 Bakgrund

Med definitiv menas att man ger kemoradioterapi i kurativt syfte utan planerad kirurgi. Behandlingskonceptet har studerats i större utsträckning vid skivepitelcancer än adenocarcinom och innebär i regel en högre total stråldos än vid neoadjuvant kemoradioterapi.

Amerikanska RTOG 8501 (135, 136) visade att definitiv kemoradioterapi vid esofaguscancer var överlägset definitiv radioterapi med en 5-årsöverlevnad på 26% jämfört med 0%, varför enbart radioterapi får betraktas som en palliativ behandling. Efterföljaren INT 0123/RTOG 9405 (89) med 5-Fu- och cisplatinbaserad kemoradioterapi randomiserade mellan slutdos 50,4 Gy och 64,8 Gy utan att påvisa vare sig förbättrad överlevnad eller lokal kontroll med den högre stråldosen. Den franska PRODIGE 5/ACCORD 17 (137) med radioterapi till 50 Gy jämförde konkomitant 5-Fu + cisplatin med modifierad FOLFOX4 och kunde inte påvisa någon skillnad i överlevnad men FOLFOX4 bedömdes kunna vara ett säkrare och smidigare alternativ.

11.2.4.2 Definitiv kemoradioterapi vs kirurgi

Två västerländska studier (120, 138) på framför allt skivepitelcancer randomiserade mellan definitiv kemoradioterapi och neoadjuvant kemoradioterapi följt av kirurgi. Ingen skillnad sågs i överlevnad men däremot en bättre lokal kontroll med kirurgi som dock medförde ökad mortalitet. En mindre kinesisk studie (139) på skivepitelcancer randomiserade mellan definitiv kemoradioterapi och kirurgi och kunde inte visa någon skillnad i överlevnad. I den globala NEEDS-studien som utgår från Karolinska randomiseras patienter med resektabel skivepitelcancer i esofagus mellan neoadjuvant kemoradioterapi + kirurgi (standardarm) och definitiv kemoradioterapi med noggrann uppföljning och salvagekirurgi vid behov (experimentarm).

11.2.4.3 Kemoterapin vid definitiv kemoradioterapi

Den mest använda kombinationen är 5-Fu + cisplatin. I de stora randomiserade studierna gavs två cykler konkomitant med radioterapi och två cykler efteråt men i Sverige har praxis varit att ge en cykel före radioterapi och två cykler konkomitant.

Modifierad FOLFOX4 (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin) som användes i den franska studien gavs med tre cykler konkomitant och tre cykler efter radioterapi. Observera att 5-Fu-dosen i FOLFOX4 var lägre än i mFOLFOX6.

Veckodos paklitaxel + karboplatin som användes i CROSS-studien har vid definitiv kemoradioterapi ej jämförts med ovan nämnda regimer i randomiserade studier men en retrospektiv holländsk genomgång (140) där man jämförde 5-Fu + cisplatin med paklitaxel + karboplatin talade för att den senare regimen var mer tolerabel och gav likvärdig överlevnad.

11.2.4.4 Radioterapin vid definitiv kemoradioterapi

Då bristande kontroll av primärtumören är vanligt (141, 142) finns en rational för doseskalering, men eftersom INT 0123 inte kunde påvisa någon fördel med en högre total stråldos, har 50-50,4

Remissversion

Gy givet med 1,8-2 Gy per fraktion varit standard sedan dess. Denna studie gjordes under sent 90-tal och utvecklingen har sedan dess gjort stora framsteg avseende bilddiagnostik och radioterapitekniker. En retrospektiv genomgång (143) på mer än 6000 patienter från amerikanska National Cancer Data Base behandlade 2004–2012 kunde dock inte påvisa någon överlevnadsvinst med total stråldos över 50,4 Gy. De nyare randomiserade studierna ARTDECO (144) och CONCORDE/PRODIGE 26 har inte kunnat påvisa någon nytta med doseskalering från 50,4 till 61,6 Gy respektive från 50 till 66 Gy. Brittiska SCOPE2 (145) som undersöker doseskalering från 50 till 60 Gy pågår. Ett observandum är att stråldoser ≥55 Gy avsevärt kan öka den postoperativa morbiditeten och mortaliteten vid eventuell salvagekirurgi (93).
Det finns en stor heterogenitet vad gäller targetvolymer och marginaler i olika studier och riktlinjer. Recidiv manifesterar sig ofta som lokalrecidiv och/eller fjärrmetastasering och isolerade regionala lymfkörtelrecidiv är sällsynta varför det är oklart om man förbättrar överlevnaden med bestrålning av elektiva lymfkörtelstationer (96). En randomiserad kinesisk studie (97) har dock visat en överlevnadsvinst med elektiv lymfkörtelbestrålning. Vid bestrålning av elektiva lymfkörtlar är slutdosen till dessa ofta 40–45 Gy.

Vid targetritning ska man ta hänsyn till all tillgänglig information om tumören (gastroskopi, DT, PET, endoskopiskt ultraljud etc).

Vad gäller marginaler till CTV är det vanligt att man till primärtumören adderar en proximal och distal marginal på 2–5 cm och radiell marginal på 0,5–2 cm och till lymfkörtelmetastaser adderar en 3D-marginal på 0,5–1,5 cm.

En amerikansk grupp har tagit fram ett konsensusdokument (146) med förslag på targetritning och CTV-atlas vid behandling med IMRT (intensity-modulated radiotherapy). I en publikation (147) från Holland redogörs för sannolikheten för lymfkörtelspridning i olika situationer och det ges även rekommendationer angående vilka lymfkörtelstationer (japansk klassifikation) som kan bestrålas elektivt med hänsyn till lokalisationen av primärtumören.

Bilaga 2 är ett utdrag från protokollet för ovan nämnda NEEDS-studien rörande strålbehandlingstekniker och targetritning inklusive elektiva lymfkörtelstationer.

Det är viktigt att ta hänsyn till rörelse av aktuell del av esofagus vid planering (4D-DT), targetritning (anpassade PTV-marginaler alternativt definiering av ITV; internal target volume) och behandling (IGRT; image-guided radiotherapy). Detta gäller även vid neoadjuvant kemoradioterapi.

I praktiken får marginaler och volymer avgöras från fall till fall baserat på prognostiska faktorer, bilddiagnostik, radioterapiteknik och förväntad tolerans.

Vad gäller radioterapiteknik så är det i nuläget inte bevisat att moderna radioterapitekniker som IMRT, VMAT (volumetric-modulated arc therapy), tomoterapi eller protonterapi ger förbättrad överlevnad jämfört med 3D-CRT (3D conformal radiotherapy) även om retrospektiva genomgångar antyder det (148).

Vad gäller uppföljning efter definitiv kemoradioterapi, se avsnitt 14.2.5.

Remissversion

11.3 Ventrikelcancer inklusive Cardia Siewert typ III

Rekommendationer

Standardbehandling, för patienter med gott funktionsstatus, av potentiellt botbar ventrikelcancer från stadium 2 och uppåt är en kombination av onkologisk behandling och kirurgisk resektion.

11.3.1 Val av behandling

Standardbehandling av ventrikelcancer är en kombination av kirurgisk resektion och onkologisk behandling, se tabell 5 nedan. För ytlig cancer finns fler överväganden att göra, se kapitel 11.4. För ventrikelcancer i tumörstadierna II och III finns i dag stark evidens för att perioperativ kemoterapi förbättrar prognosen jämfört med enbart kirurgi när det gäller västerländska populationer (113). Från asiatiska studier finns god evidens för att enbart postoperativ behandling också ger förbättrad överlevnad (149, 150).

För patienter som inte bedöms klara av en kombination av kirurgisk- och onkologisk behandling är förstahandsbehandling enbart kirurgisk resektion.

Tabell 5. Översikt av förstavals-behandlingsstrategier för ventrikelcancer beroende på kliniskt stadium

0	Tis	N0	M0	Endoskopisk behandling
I	T1	N0	M0	T1a- Endoskopisk behandling T1b- Endoskopisk behandling eller Kirurgi enbart (D1+)
I	T2	N0	M0	
II A	T1-2	N1-3	M0	Onkologisk behandling + kirurgi (D2)
II B	T3-4a	N0	M0	
III	T3-4a	N1-3	M0	
IV A	T4b	N0-3	M0	Palliativ behandling eller definitiv kemoradioterapi (+ eventuell salvagekirurgi)
IV B	T1-4	N0-3	M1	Palliativ behandling eller kurativt syftande

Remissversion

				behandling inom ramen för studieprotokoll

Standardregim för onkologisk behandling är perioperativ FLOT. Splenektomi med utrymning av station 10 bör göras vid total gastrektomi vid T2–T4 med tydligt engagemang av mellersta eller proximala majorsidan. D1+ och D2 syftar på graden av lymfkörtelutrymning.

11.3.2 Kirurgisk behandling

Rekommendationer

- Kirurgisk resektion av tumören ska ske med adekvata marginaler och ska kombineras med lymfkörteldissektion enligt D2.
- Kirurgisk behandling är regionalt nivåstrukturerad.

11.3.2.1 Bakgrund

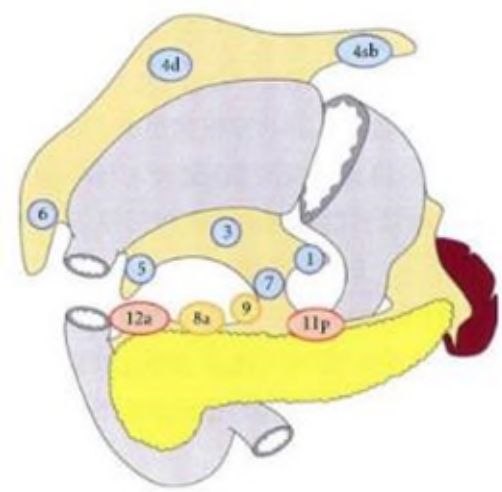
Målsättningen med resektionskirurgi vid ventrikelcancer är att optimera cancerbehandlingen med minsta möjliga kirurgiska trauma. I praktiken innebär detta att man eftersträvar radikal resektion av primärtumören samt utrymning av regionala lymfkörtelstationer.

11.3.2.2 Lymfkörteldissektion

Mönstren för spridning till regionala lymfkörtelstationer är väl kartlagda i ett flertal arbeten från Japan (151). Man kan utifrån dessa data prediktera risken för metastaser i enskilda lymfkörtelstationer utifrån primärtumörens läge och utbredning. Redan på 1960-talet kom den första versionen av en klassifikation av lymfkörtelstationer där man utifrån varje primärtumörläge definierade de regionala lymfkörtelstationer som har störst metastasrisk (N1), näst störst risk (N2) respektive minst risk (N3). Utifrån detta definierade man sedan lymfkörtelutrymningen som D1 om den innefattade alla N1-stationer, D2 om den innefattade både N1 och N2, och så vidare (151). I den senaste versionen av de japanska riktlinjerna har man frångått den något komplicerade individuella definitionen av D1 och D2 utifrån primärtumörens specifika läge och i stället definierat en standardmetod för D1, D1+ och D2 för distal gastrektomi (distala tumörer) respektive total gastrektomi (tumörer i mellersta och proximala ventrikeln) (152) (figur 9 och 10).

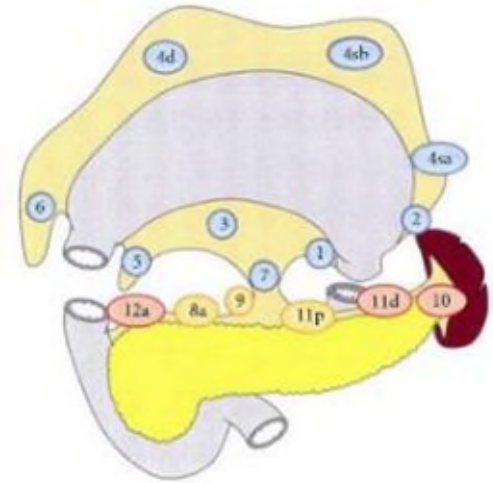
Remissversion

Figur 9. Distal ventrikelresektion



Distal ventrikelresektion:	
D1:	1, 3, 4, 5, 6, 7 (blå)
D1+:	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 (blå och gul)
D2:	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12a (blå, gul, röd)

Figur 10. Total gastrektomi



Total gastrektomi:	
D1:	1–7 (blå)
D1+:	1–9, 11p (blå och gul)
D2:	1-12a (blå, gul, röd)

I dag finns belägg för att D2-utrymning ger bättre långtidsöverlevnad jämfört med D1-utrymning för tumörstadium II–III, både från en taiwanesisk studie och från en långtidsuppföljning av den nederländska D1- och D2-studien (153, 154). För s.k. tidig ventrikelcancer, dvs. T1Nx, bedöms D1+ vara lika effektivt som D2 ur onkologisk synvinkel (151). I en del fall av tidig ventrikelcancer begränsas tumören till mukosan, dvs. infiltrerar inte submukosan (T1a), och för dessa är endoskopisk resektion förstahandsbehandling. Endoskopisk resektion kan också vara tillräcklig behandling för vissa ytligt submukosa-penetrerande T1b-tumörer med gynnsam riskprofil.

Japansk ventrikelcancerkirurgi med D2-lymfkörtelutrymning har inneburit en enastående förbättring av den stadiespecifika överlevnaden i ventrikelcancer i Japan (151). Därför trodde man länge att prognosen skulle bli ännu bättre med ytterligare utvidgning av lymfkörtelutrymningen, innefattande lymfkörtelstationer paraaortalt, retropankreatiskt, och i anslutning till gallgång och vena porta i ligamentum hepatoduodenale. Dessa mycket utvidgade körtelutrymningar kallades under en period för D3, men definitionen av vilka stationer som ingår i D3 har varierat och numera kallas alla lymfkörtelutrymningar som överstiger D2 för D2+ (152).

Remissversion

Det har dock visat sig att D2+ inte ger bättre långtidsöverlevnad för patienter i stadium II–III jämfört med D2, utan i stället signifikant mer morbiditet (155). Däremot finns data som talar för att man kan uppnå bot i selekterade fall med D2+ vid begränsad paraaortal metastasering (155). Denna typ av utvidgad kirurgi bör dock i första hand ske inom ramen för vetenskapliga protokoll. Likaså finns ett flertal fallserier med dokumenterad långtidsöverlevnad vid resektion av ventrikelcancer och levermetastaser med begränsad utbredning efter god respons på neoadjuvant cytostatika. Även denna typ av behandling bör förbehållas prospektiva studier.

11.3.2.3 Typer av resektion

För diskussion kring ytlig cancer hänvisas till avsnitt 11.4 Ytlig cancer.

Grundbehandlingen för tidig ventrikelcancer med submukosainvasion, T1b, är distal gastrektomi (tumör i distala eller mellersta magsäcken) eller total gastrektomi (tumör i mellersta eller proximala magsäcken), med lymfkörtelutrymning enligt D1+ (figur 9 och 10).

För ventrikelcancer T2–T4aNxM0 rekommenderas distal gastrektomi (tumör i distala magsäcken) eller total gastrektomi (tumör i mellersta eller proximala magsäcken), med lymfkörtelutrymning enligt D2 (figur 9 och 10). I enlighet med de senaste japanska riktlinjerna rekommenderas i normalfallet inte splenektomi vid total gastrektomi, vilket annars krävs för god utrymning av lymfkörtelstation 10 (mjälthilus). Splenektomi med utrymning av station 10 bör göras vid total gastrektomi vid T2–T4 med tydligt engagemang av mellersta eller proximala majorsidan (152). Vid överväxt på andra organ, exempelvis mjälte, pankreas eller lever, rekommenderas resektion en bloc, om det kan göras radikalt, samt tillämplig lymfkörtelutrymning för distal eller total gastrektomi enligt D2.

I den tidiga D2-gastrektomin var det självklart med s.k. bursektomi, dvs. excision av peritoneum från bursa omentalis posteriora begränsning (kolon transversum-mesenteriet samt pankreas framsida). I dag utförs bursektomi i Japan på ett mer selektivt vis och rekommenderas i de japanska riktlinjerna i försiktiga ordalag enbart vid kurativt syftande resektioner av primärtumörstadium T3–T4. Det finns nu också publicerade data från en interimsanalys av en japansk randomiserad studie som påvisar viss överlevnadsfördel för patienter med T3–T4 (156). Med bakgrund av detta ofullständiga evidensläge kan bursektomi genomföras vid kurativ resektion av primärtumörer T3–T4, av kirurger med vana av detta, men det finns ännu inte tillräcklig evidensgrund för att säga att det bör göras.

11.3.2.4 Makroskopiska resektionsmarginaler

Vid tidig cancer, T1Nx, rekommenderas minst 2 cm makroskopisk longitudinell resektionsmarginal (95). Vid makroskopiskt välavgränsad cancer> T1, Borrmann 1–2, rekommenderas minst 3 cm makroskopisk longitudinell resektionsmarginal. Vid mer diffust avgränsad cancer, Borrmann 3–4, rekommenderas en marginal på minst 5 cm (152). Oavsett det makroskopiska utseendet rekommenderas minst 5 cm marginal vid histologiskt konstaterad diffus cancer. Vid Borrmann 1–2, eller histologiskt diffus cancer, bör fryssnitt med intraoperativ histologisk undersökning alltid genomföras på proximal resektionsrand och vid marginal i närheten av 5 cm även på distal resektionsrand. Även vid välavgränsad och histologiskt icke-diffus cancer bör man vara generös med fryssnitt i den proximala resektionsranden.

11.3.2.5 Rekonstruktioner

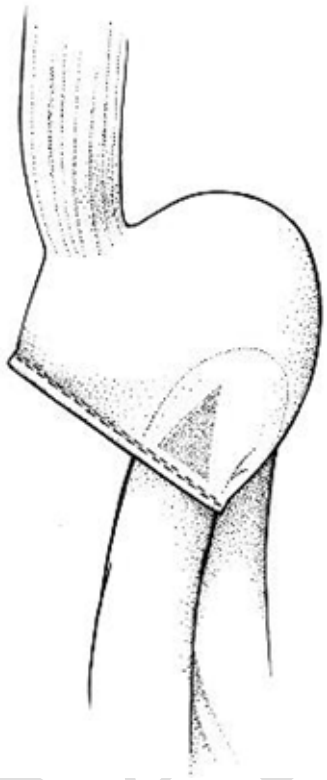
Vid distal gastrektomi rekommenderas rekonstruktion med såväl Roux-en-Y som omega-loop (BII) (figur 11), då evidens saknas för att endera skulle innebära några signifikanta fördelar.

Remissversion

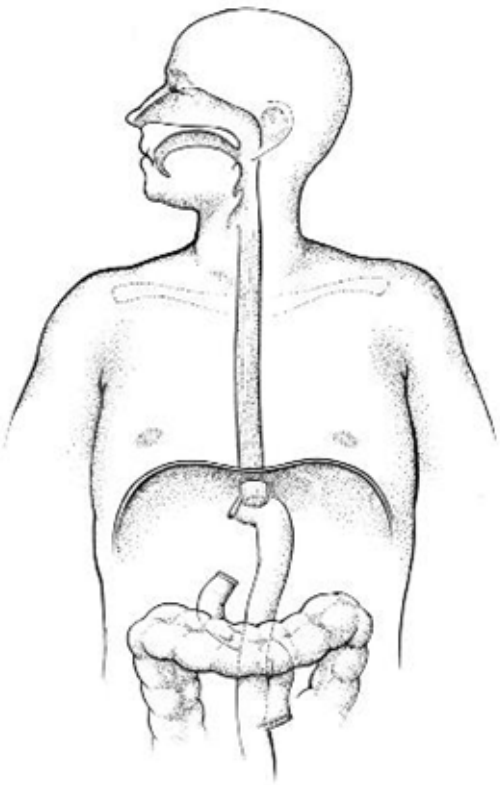
Likaså saknas evidens för antekolisk respektive retrokolisk rekonstruktion, och den enskilda kirurgen får därför välja utifrån en egen bedömning.

Vid total gastrektomi rekommenderas Roux-en-Y-rekonstruktion som förstahandsalternativ (figur 12). Vid polypossjukdomar i magtarmkanalen, då möjlighet till postoperativ surveillance av duodenum är av stor vikt, rekommenderas rekonstruktion med jejunuminterponat mellan esofagus och bulbus duodeni, s.k. Henle-rekonstruktion. I vissa situationer kan koloninterponat vara nödvändigt vid rekonstruktion efter total gastrektomi, t.ex. om tunntarmsmesenteriet är kort och resektionen även innefattar en del av distala esofagus.

Figur 11. Rekonstruktion efter partiell gastrektomi med omega-loop enligt Billroth II



Figur 12. Rekonstruktion efter total gastrektomi enligt Roux- en-Y



11.3.3 Onkologisk tilläggsbehandling vid resektabel ventrikelcancer

Rekommendationer

- Patienter i gott skick med adenocarcinom i ventrikeln cT2-4a eller cN+, cM0 bör erbjudas perioperativ fluoropyrimidin- och oxaliplatinbaserad kemoterapi där standardregim är FLOT, 4 cykler före och 4 cykler efter kirurgi (++++)
- Om dMMR eller MSI-H så överväg kirurgi enbart (++)
- Om R1/R2-resektion kan kemoradioterapi övervägas i selekterade fall (+)
- Det är av yttersta vikt att allmäntillstånd och nutritionsstatus monitoreras och optimeras före, under och efter neoadjuvant behandling så att patienten är i skick för kommande kirurgi.

- Patienter som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk tilläggsbehandling bör värderas för kirurgi enbart, annars endast palliativa åtgärder.
- Om det av någon anledning ej har kunnat ges neoadjuvant behandling men patienten efter resektionskirurgi är i gott skick kan man överväga antingen adjuvant kemoradioterapi (++) eller adjuvant kemoterapi (++).
- På samma sätt som vid esofaguscancer har olika onkologiska strategier undersökts i syfte att förbättra överlevnaden. De tre dominerande modaliteterna är perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi, adjuvant kemoradioterapi och adjuvant kemoterapi.

11.3.3.1 Perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi

Brittiska MAGIC-studien (113) på patienter med gastroesofageala adenocarcinom (74% ventrikelcancer) presenterades 2006 och visade att perioperativ ECF (epirubicin + cisplatin + 5-Fu), jämfört med enbart kirurgi, ökade 5-årsöverlevnaden från 23% till 36% (HR 0,75). Då REAL-2-studien (157) på palliativa patienter visade en förlängd överlevnad med EOX (epirubicin + oxaliplatin + capecitabin) jämfört med ECF blev perioperativ EOX standardbehandling i Sverige. En senare fransk studie, FFCD 9703 (114) hade ett liknande upplägg men utan epirubicin och endast 25% av de gastroesofageala adenocarcinomen utgjordes av ventrikelcancer. I denna studie var 5-årsöverlevnaden 38% i den perioperativa armen jämfört med 24% för kirurgi enbart (HR 0,69).

Dessa studier har etablerat perioperativ fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi som standardbehandling i Europa. Ett observandum med detta upplägg är att endast en minoritet av patienterna i de perioperativa studierna klarade att fullfölja den adjuvanta delen vars nytta har ifrågasatts. Prospektiva studier i frågan saknas och retrospektiva genomgångar (158, 159) har motstridiga slutsatser. EORTC 40954 (160) visade ingen överlevnadsfördel med neoadjuvant 5-Fu + cisplatin jämfört med kirurgi enbart, dock avbröts studien i förtid.

Mot bakgrund av resultaten från FLOT4-studien (se stycke 11.2.3.2) är FLOT (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin + docetaxel) ny standardregim vid perioperativ kemoterapi vid ventrikelcancer. För patienter som bedöms tåla kemoterapi men inte FLOT bör man överväga dubblett, t ex FOLFOX.

11.3.3.2 Adjuvant kemoradioterapi

Amerikanska INT 0116 (161, 162) på adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången rapporterades 2001 och visade att adjuvant 5-Fu-baserad kemoradioterapi med radioterapi till 45 Gy gav en förbättrad överlevnad och recidivfrihet jämfört med enbart kirurgi. Detta var länge standardbehandling i USA men numera är perioperativ FLOT förstahandsval.

11.3.3.3 Adjuvant kemoterapi

På senare år har stora asiatiska studier kunnat påvisa en överlevnadsvinst med adjuvant kemoterapi, dessförinnan var det metaanalyser (163) som talade för viss nytta (även i västerländsk population).

Japanska ACTS-GC (149, 164) visade förlängd överlevnad med ett års adjuvant behandling med S1 (tegafur/gimeracil/oteracil), jämfört med enbart D2-kirurgi. Detta läkemedel är tillgängligt i Sverige och godkänt vid palliativ behandling men adjuvanta studier på västerländsk population

Remissversion

saknas. I en uppföljande japansk studie, JACCRO GC-07, sågs att tillägg med docetaxel till S1 ytterligare förbättrade överlevnaden (165).

Den asiatiska CLASSIC-studien (150, 166) med adjuvant capecitabin + oxaliplatin i sex månader visade jämfört med enbart D2-kirurgi en förbättrad 5-årsöverlevnad.

Två italienska fas III-studier (167, 168) har undersökt värdet av att intensifiera den adjuvanta kemoterapin men inte kunnat påvisa någon förbättrad överlevnad med kombinationskemoterapi jämfört med 5-Fu i monoterapi.

Adjuvant intraperitoneal kemoterapi har framför allt studerats i Asien med en del intressanta resultat (169) men eventuell nytta behöver påvisas i större randomiserade studier samt i västerländsk population.

11.3.3.4 Kemoterapi vs kemoradioterapi

Den holländska CRITICS-studien (170) där även flera svenska centra deltog undersökte om adjuvant kemoradioterapi efter neoadjuvant kemoterapi och kirurgi kunde förbättra överlevnaden jämfört med adjuvant kemoterapi men någon överlevnadsvinst kunde inte påvisas och för de som inledde adjuvant behandling gick det sämre för de som fick kemoradioterapi (171).

Ett omvänt koncept med neoadjuvant kemoradioterapi vs kemoterapi, följt av kirurgi och adjuvant kemoterapi testas i den från Australien initierade studien TOP GEAR (172).

11.3.3.5 Särskilda situationer och överväganden

Ingen neoadjuvant behandling given

Om det av någon anledning ej har kunnat ges neoadjuvant behandling (t ex pga uttalad ventrikelretention) men patienten efter resektionskirurgi är i gott skick kan man överväga adjuvant fluoropyrimidin- och oxaliplatinbaserad kemoterapi.

R1-resektion

Det är angeläget att PAD diskuteras på MDK med operatör och patolog för att försäkra sig om att det verkligen är en äkta R1-resektion. Prospektiva studier saknas men en stor retrospektiv holländsk genomgång (173) pekar på en förbättrad överlevnad med adjuvant kemoradioterapi. I ovan nämnda CRITICS-studien antydde subgruppsanalys att det vid R1-resektion var bättre med adjuvant kemoterapi jämfört med kemoradioterapi. Vid R1-resektion bör man utifrån övriga riskfaktorer i PAD värdera om det är risken för lokalrecidiv eller fjärrmetastasering som hotar patienten mest och endast vid det förra överväga adjuvant kemoradioterapi (slutdos 40–45 Gy), i stället för kemoterapi.

R2-resektion

Makroskopiskt kvarlämnad sjukdom är sällsynt och ofta förenat med avancerat tumörstadium. Om okomplicerat postoperativt förlopp, patient i gott skick, begränsad kvarlämnad sjukdom och få riskfaktorer i PAD, kan man dock överväga definitiv kemoradioterapi (slutdos 50–50,4 Gy).

Patienter som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk tilläggsbehandling

Denna patientgrupp bör värderas för kirurgi enbart, annars endast palliativa åtgärder.

Signetringscellscancer

Remissversion

Även om denna allt vanligare subtyp av adenocarcinom ofta svarar sämre på onkologisk behandling finns idag inget bevisat stöd för att modifiera behandlingsupplägget (174).

Defekt mismatch repair (dMMR) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) vs tillägg med kemoterapi

Förekomst av gastroesofageala adenocarcinom med dMMR/MSI-H är vanligare distalt, vid intestinal subtyp och hos äldre. Frekvens vid tidig cancer: 10–25%, stadium II-III: 7–15% och stadium IV: 3-7%.

Allt fler retrospektiva studier, *post hoc* analyser på prospektiva studier samt en metaanalys talar för att det vid dMMR/MSI-H är en mycket god prognos med enbart kirurgi och att det ofta är en dålig histopatologisk respons på neoadjuvant kemoterapi samt att det inte verkar finnas någon överlevnadsvinst (några studier pekar t o m på sämre överlevnad) med neoadjuvant/adjuvant kemoterapi (175-183). Ett observandum är att i DANTE-studien sågs histopatologisk komplett respons hos 5 av 12 patienter med MSI-tumör som behandlades med FLOT. Denna responsrat överstiger vida den som sågs i FLOT4-studien varför utfallet måste tolkas med stor försiktighet men pekar på att det trots allt finns MSI-tumörer som kan svara bra på kemoterapi även om det är sällsynt. Sammantaget talar dock ovan nämnda överlevnadsdata för att om dMMR/MSI-H bör man överväga kirurgi enbart, oavsett tumörstadium. Studier pågår med neoadjuvant/adjuvant immunterapi vid dMMR/MSI-H.

11.4 Ytlig cancer

Neoplastiska förändringar i gastrointestinalkanalen anges som ytliga när det endoskopiska utseendet talar för att invasivitetsdjupet är begränsat till mukosa eller submukosa. Vägledande är dess utseende enligt Paris-klassifikationen (se kapitel 3.2.3. Endoskopi). I retrospektiva studier på resektionsmaterial har man värderat risken för submukosal invasion vid de olika subtyperna av ytliga neoplastiska förändringar. Vid typ 0-I är diametern på förändringen avgörande för submukosal invasion. För typ 0–II ökar risken vid lätt nedsänkta förändringar och hos typ 0–III är denna risk hög (184). Submukosal invasion är vidare associerad med ökad risk för lymfkörtelmetastaser (185, 186). Ytterligare faktorer av betydelse för lymfkörtelmetastasrisk är differentieringsgrad och lymfovaskulär invasion.

Endoskopisk behandling av tidiga neoplastiska förändringar i övre GI-kanalen kan utföras på två principiellt olika sätt, resektion eller ablation. Gemensamt för bägge teknikerna är att den ordinarie slemhinnetypen restitueras om läkningsprocessen därefter sker i en syrafri miljö. I esofagus är slemhinnetypen dock ett enklare skivepitel utan förekomst av körtelstrukturer.

11.4.1 Höggradig dysplasi (HGD) eller intramukosal cancer (IMC) av adenocarcinom typ i esofagus

Rekommendationer

- Vid förekomst av HGD eller IMC med makroskopisk förändring grad 0-I respektive 0-II enligt Paris-klassifikationen bör behandling ske genom EMR/ESD för korrekt histopatologisk stadieindelning. (+++) Därefter rekommenderas RFA-ablation av eventuell kvarvarande metaplastisk slemhinna för att minska risken för metakron cancer. (+)
- Vid förekomst av HGD eller IMC utan förekomst av endoskopisk fokal lesion rekommenderas behandling genom RFA-ablation av engagerad slemhinna. (+)

Remissversion

- Efter utförd endoskopisk resektion eller ablation rekommenderas gastroskopi med biopsitagning i resekerad och/eller abladerad slemhinna. Rekommenderade surveillanceintervall är 3 och 6 månader efter avslutad behandling och sedan årligen inom ett surveillanceprogram. (+)
- Vid djupare engagemang, dvs. ytlig submukosal invasion (T1bsm1), uppskattas risken för lymfkörtelmetastas till upp mot 10% och kirurgisk resektion bör då övervägas. Vid ännu djupare invasionsgrad (T1bsm2–3) är denna risk betydligt högre (26–67%) och här rekomenderas kirugisk resektion.

11.4.1.1 Endoskopisk resektionsbehandling

Vid resektion avlägsnas ett ytligt slemhinnestycke, medtagande slemhinna ned till submukosanivå, genom s.k. endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD). Det ger även möjlighet att få PAD (se kapitel 8.5.1 diagnostik endoskopisk mukosaresektion). EMR eller ESD är därför en viktig diagnostisk metod för säkrare PAD och T-stadieindelning vid makroskopiskt synlig tidig neoplasi i övre GI-kanalen.

American College of Gastroenterology rekommenderar sedan år 2000 endoskopisk terapi som primär behandling av höggradig dysplasi (HGD) och intramukosal cancer (IMC) (T1m1–m3) i esofagus. Flera europeiska studier visar resultat med hög andel lokal remission och få komplikationer, vilket stödjer detta förhållningssätt. HGD och IMC är förenade med en mycket låg risk för utveckling av lymfkörtelmetastaser (1,3 %) såvida det ej föreligger en lågt differentierad cancer eller lymfovaskulär invasion (185, 186). De kan dock inte värderas enbart genom material från tångbiopsier utan behöver bekräftas med EMR eller ESD (187, 188). Vid djupare engagemang, dvs. ytlig submukosal invasion (T1sm1), uppskattas däremot risken för lymfkörtelmetastas till upp mot 10%, och vid ännu djupare invasionsgrad (T1sm2–3) är denna risk betydligt högre (26–67%).

ESGE rekommenderar att endoskopisk resektion av tumörer skall utföras en-bloc (189). EMR som utförs med diatermislynga innebär en begränsning i hur stora slemhinnestycken som kan avlägsnas. För att kunna säkerställa fria laterala resektionsmarginaler vid mer utbredda neoplasier kan resektionen därför behöva utföras i flera fraktioner, s.k. piece-meal-resektion. Denna strategi anses ogynnsam ur ett tumörbiologiskt perspektiv (187) men uppväger riskerna för komplikationer (blödning, perforation) vid tumörer <15mm i diameter enligt tillgängliga data från denna patientgrupp (189).

ESD är inte begränsad av storlek utan även stora neoplasier kan avlägsnas en-bloc. Emellertid är ESD förenad med högre frekvens allvarliga biverkningar (190). Det finns inga randomiserade studier som jämfört tumörfri långstidsöverlevnad efter EMR eller ESD i esofagus.

11.4.1.2 Ablationsbehandling

De ablativa endoskopiska teknikerna innebär destruktion av de ytliga slemhinnelagren genom tillförsel av energi genom olika modaliteter. Det finns principiellt tre olika former: 1: termisk destruktion med laser, multipolär elektrokoagulation (MPEC), argonplasmakoagulation (APC) och radiofrekvensablation (RFA), 2: kryoterapi, och 3: fotodynamisk terapi (PDT). Det ablativa djupet är avgörande för resultatet, och det kan vara en källa till utveckling av strikturer (djup ablation) eller kvarstående djupa körtlar (ytlig ablation) i vilka adenocarcinom kan utvecklas. RFA är i nuläget den ablativa teknik som uppvisat störst reproducerbarhet i ablationsdjup med en hög frekvens av komplett avlägsnande av både metaplasi och dysplasi (191). Uppföljningsstudier har

Remissversion

dock visat återkomst av BE, även med utveckling av dysplasi och cancer, i upp till 33% av patienterna efter 2 år. Därför är det motiverat med fortsatta uppföljningar med gastroskopikontroll inom surveillanceprogram (192).

Eradikeringsfrekvensen är särskilt betydelsefull då patienter som påvisats med HGD eller tidig EAC har en hög risk (16–21,5%) för malign transformation i kvarvarande metaplastisk slemhinna eller förekomst av metakron neoplasi efter endoskopisk behandling (187, 193).

11.4.2 Höggradig dysplasi (HGD) eller intramukosal cancer (IMC) av skivepiteltyp i esofagus

Även vid höggradig dysplasi eller ytlig cancer av skivepiteltyp förekommer såväl synkron som metakron cancer (194). Endoskopisk behandling av HGD och IMC har uppvisat en 5-årsöverlevnad på upp till 95% med mycket ringa lymfkörtelmetastasrisk för T1m1–2-cancer (195, 196). För denna patientgrupp finns data talande för att ESD bör väljas före EMR som resektionsmetod (189).

11.4.3 Ventrikel

Rekommendation

- Patienten bör få endoskopisk behandling med EMR eller ESD vid förekomst av makroskopisk förändring grad 0-I respektive 0-II enligt Paris-klassifikationen ≤ 20 mm i diameter, där PAD talat för högt till medelhögt differentierad cancer. (+++)
- Efter endoskopisk resektion rekommenderas fortsatt endoskopisk surveillance. (+)

Endoskopisk behandling av tidig cancer i ventrikeln har utförts i Japan under drygt 30 år och de tillgängliga behandlingsresultaten härstammar företrädesvis från studier utförda i asiatiska länder. Trots denna långa behandlingstradition finns inga randomiserade kontrollerade studier som jämför endoskopisk och kirurgiskt resektiv behandling och som ger stöd för detta förhållningssätt.

Femårsöverlevnaden vid tidig ventrikelcancer i Japan rapporteras vara cirka 90 % oberoende av om man utfört gastrektomi och fullständig utrymning av primära och sekundära lymfkörtelstationer eller endoskopisk behandling (197, 198).

Histopatologiska data från resektionsmaterial vid tidig ventrikelcancer har visat låg förekomst av metastatiska förändringar, vilket tolkats som att gastrektomi för avlägsnade av regionala lymfkörtelstationer inte alltid är nödvändigt (199).

De kriterier som för närvarande tillämpas publicerades 2011 av The Japanese Gastric Cancer Association och innebär att tumörer ≤ 20 mm diameter utan ulcererad slemhinna kan behandlas endoskopiskt som enda åtgärd, om de är högt eller medelhögt differentierade (152). När dessa kriterier tillämpas ser man en sjukdomsspecifik fem- och tioårsöverlevnad på 99 % (200). Vidareutvecklingen av ESD-tekniken har medfört att större en-bloc-resektioner kunnat utföras (201), och resultat från retrospektiva studier talar för att så kallade expanderade kriterier kan användas med bibehållna resultat under både kort och lång tid (202-204). Dessa resultat måste dock verifieras i prospektiva studier innan de kan användas i klinisk praxis.

Remissversion

11.5 Koncept för tidig återhämtning (Enhanced Recovery Pathway) för esofagektomi samt gastrektomi

Evidensbaserade perioperativa riktlinjer med målsättning snabb återhämtning efter kirurgi har utvecklats utifrån kolorektal kirurgi (205, 206) och är nu framgångsrikt etablerade för flertalet kirurgiskt åtgärdbara sjukdomar. Sedan de första publikationerna har nu konceptet för tidig återhämtning expanderats till att bli ett multidisciplinärt koncept där man har tänkt igenom alla delar av patientens perioperativa vård med målsättning att minska risken för postoperativa komplikationer, förbättra postoperativ livskvalitet och återhämtning, förkorta vårdtiden och därmed reducera vårdrelaterade kostnader. De praktiska åtgärderna för att uppnå ovanstående mål innefattar numera ett standardiserat omhändertagande med perioperativ återhållsam vätskesubstitution, fullgod smärtkontroll ex via epidural analgesi, minimera kirurgiskt trauma, tidig intensiv mobilisering samt tidig peroral och enteral nutrition.

11.5.1 Tidig återhämtning efter esofagektomi

Fördelarna av att implementera ett standardiserat postoperativt program efter esofagektomi med tidig mobilisering är välkända med signifikant reducering i vårdtid och vårdrelaterade kostnader (207). Standardiserat koncept för tidig återhämtning inom esofagusresektionskirurgin är nu väletablerat även om publicerade studier fortfarande är få, kvaliteten relativ låg och heterogeniciteten hög (208). Sammanfattningsvis stödjs konceptet i huvudsak av endast en randomiserad studie (209) samt retrospektiva, observations eller fall-kontroll studier (210-216). Även om koncepten varierar beroende på olika vårdrutiner och brist på konsensus, är de flesta överens om att tidig mobilisering, med snabbt avlägsnandet av urinkateter (212, 216) och snabbt borttagande av thoraxdrän (217) är förenat med förbättrat utfall.

I en publicerad systematisk review (218) kunde man inte påvisa någon skillnad gällande den postoperativa mortaliteten mellan patienter som ingått i konceptet för tidig återhämtning jämfört med konventionell vård. Däremot påvisades signifikant reducerad risk för anastomosläckage för de patienter som genomgått esofagektomi inom konceptet. Detta kunde förklaras av återhållsamheten i den perioperativa vätskebehandlingen som är en centralt viktig komponent i de flesta protokoll för tidig återhämtning. En restriktiv vätskesubstitution minskar risken för övervätskning, vilket gör att man kan undvika ödematösa vävnader och sämre anastomosläkning (219).

Risken för postoperativa respiratoriska komplikationer har påvisats vara signifikant lägre inom gruppen som vårdats enligt konceptet för tidig återhämtning (209, 211-214, 216). Flera faktorer anses påverka denna risk och de som nämnts är minimal invasiv kirurgi, tidig extubation, restriktiv perioperativ vätskebehandling, adekvat postoperativ smärtlindring, tidig mobilisering och intensiv fysioterapi, vilket alla är viktiga komponenter inom konceptet.

Flertalet studier (207, 209-215) har rapporterat en signifikant reducerad sjukhusvistelse med medelvårdtid på sju dagar, vilket också återspeglas i de signifikant minskade vårdrelaterade kostnaderna (207, 209, 220). Samtidigt kunde ingen skillnad påvisas vad gäller andelen återinläggningar.

Koncept för tidig återhämtning kunde framgångsrikt genomföras av majoriteten av patienterna men bäst resultat kunde nås hos väsentligen friska patienter under 70 år (208, 211, 221) utan neoadjuvant behandling (208).

Remissversion

11.5.2 Tidig återhämtning efter gastrektomi

Det påtalade värdet av konceptet för tidig återhämtning har resulterat i både allmänna samt procedur-specifika evidensbaserade perioperativa riktlinjer även för elektiv gastrektomi vilket har publicerats av ERAS® gruppen (222). För många av de föreslagna åtgärderna är evidensen otillräckliga och av låg kvalitet, men i avvaktan på fler högkvalitativa studier har man publicerat uppdaterade konsensusriktlinjer som kan vara till gagn för denna ömtåliga patientgrupp som är förknippad med hög postoperativ morbiditet och mortalitet.

Randomiserade studier har testat konceptet för tidig återhämtning efter gastrektomi och har då visat snabbare återkomst av tarmfunktionen, kortare vårdtid (223, 224), lägre vårdkostnader samt högre livskvalitet för patienter som genomgår "fast track" omhändertagande utan någon påvisbar skillnad i morbiditet och mortalitet.

11.6 Komplikationer efter kirurgi

Följande data är tagna ur årsrapporten från det nationella kvalitetsregistret för esofagus- och ventrikelcancer, NREV:

- Av alla patienter som opereras drabbas 28% av esofaguscancer patienterna och 22% av ventrikelcancerpatienterna av någon komplikation.
- De vanligaste kirurgiska komplikationerna efter esofaguscancerkirurgi är anastomosläckage (10%), nervus recurrens skada (4%) och intrathoracal abcess (3%).
- De vanligaste kirurgiska komplikationerna efter ventrikelcancerkirurgi är intraabdominell abcess (5%), anastomos läckage (5%) och blödning (3%).
- De vanligaste allmänna komplikationerna efter esofaguscancerkirurgi är allvarlig pneumonie (11%), sepsis (6%) och allvarlig cardiovaskulära komplikationer (6%).
- De vanligaste kirurgiska komplikationerna efter ventrikelcancerkirurgi är allvarlig pneumonie (5%), sepsis (4%) och allvarlig cardiovaskulära komplikationer (3%).

Mer om detta kan läsas i NREV:s interaktiva onlinerapport.

De vanligaste långsiktiga besvären efter denna kirurgi är relaterade till lungfunktion, nutritionsbesvär och nedsatt allmän kondition. Detta diskuteras mer utförligt i kapitel 13.

11.7 Anestesiologiska aspekter vid resektionskirurgi

Sammanfattning

Vid esofagektomi kan postoperativ morbiditet och mortalitet minska genom tidig extubation, torakal epiduralanestesi för effektiv postoperativ smärtlindring, optimerad perioperativ vätskebehandling och skonsam enlungsventilation.

Rekommendationer

- Patienter som planeras för gastrektomi eller esofagusresektion bör genomgå en preoperativ riskbedömning. ASA-klassifikation kan användas för gradering.
- Preoperativ konditionstestning med hjälp av arbetsprov indikerar morbiditetsrisk och rekommenderas därför inför esofaguscancer kirurgi. (+)

Remissversion

- Patienter som opereras med gastrektomi eller esofagusresektion bör smärtlindras med torakal epidural anestesi. (+++)
- Patienter som genomgår öppen torakal esofagektomi bör intuberas med dubbellumentub så att enlungsventilation kan tillämpas under den torakala delen av ingreppet. Vid torakoskopiskt ingrepp i bukläge kan singellumentub vara tillräcklig för att få optimala kirurgiska förhållanden. Tidig postoperativ extubation ska eftersträvas.
- Vätskebehandling ska vara noggrant optimerad intra- och postoperativt för att minska morbiditet och mortalitet. (++)

11.7.1 Preoperativ bedömning

Esofagektomipatienter har ofta en hög grad av interkurrenta sjukdomar. Dessutom är esofagektomi ett omfattande kirurgiskt ingrepp, vilket gör att denna operation är en mer komplicerad anestesiologisk uppgift än det perioperativa omhändertagandet vid gastrektomi. American Society of Anesthesiologys patientklassifikation (ASA 1–5) predikterar förekomsten av postoperativa komplikationer i samband med esofagektomi (225). Hög ålder, kronisk obstruktiv lungsjukdom och rökning ökar riskerna för såväl postoperativ pneumoni som högre mortalitet (226). Preoperativ konditionstestning kan även prediktera uppkomst av postoperativa komplikationer efter esofagektomi (227). Standardiserade perioperativ behandling och postoperativa vårdplaner kan reducera vårdtider och komplikationer vid esofagektomi genom kontroll av bl.a. extubation, smärtbehandling, vätsketillförsel, mobilisering och enteral nutrition (114, 115, 228). Se avsnitt 11.5 program för tidig återhämtning.

11.7.2 Torakal epiduralanestesi

Ingreppen kan innebära lång tid i generell anestesi, ibland uppemot 8 timmar. Någon skillnad i postoperativt utfall beroende på typ av generell anestesi är inte påvisad. Däremot resulterar tillägg av torakal epiduralanestesi (TEA) i bättre postoperativ smärtlindring och färre opioidrelaterade biverkningar än intravenös morfintillförsel (229). Det har också påvisats att TEA förbättrar mikrocirkulationen i ventrikeltuben efter esofagektomi (230), och därmed har man lagt fram hypotesen att TEA kan gynna anastomosläkning (231). TEA reducerar även förekomsten av postoperativ pneumoni (232).

11.7.3 Mekanisk ventilation

Vid abdominell gastrektomi intuberas patienten med endotrakeal singellumentub för kontinuerlig tvålungsventilation. I samband med esofagektomi används i stället ofta endotrakeal dubbellumentub för att möjliggöra tillfällig enlungsventilation under torakotomifasen. Alternativt används singellumentub i kombination med ballongförsedd kateter som är fiberoptiskt nedlagd i höger huvudbronk, en s.k. bronkblockare. Enlungsventilation kan vara lika säker som tvålungsventilation vid esofagektomi (233). Visserligen ökar enlungsventilation det inflammatoriska svaret (234, 235), men en skonsam enlungsventilation med låga tidalvolymer och luftvägstryck minskar det inflammatoriska svaret och risken för lungkomplikationer i efterförloppet till esofagektomi (236). Även prostaglandin E1 minskar det inflammatoriska svaret vid enlungsventilation (237). Profylaktiskt givet metylprednisolon kan möjligtvis minska det inflammatoriska svaret (238). Tidig postoperativ extubation ska eftersträvas och styrs av patientens förutsättningar, ingreppets komplexitet och tidsåtgången. Torakal epiduralanestesi underlättar tidig extubation (239, 240).

Remissversion

11.7.4 Vätskebehandling

Perioperativa studier i samband med abdominell gastrointestinal kirurgi visar att målinriktad och centralhemodynamiskt monitorerad vätskebehandling kan förbättra det postoperativa förloppet. Mätningar av CVP och PCWP korrelerar dock inte till den cirkulerande blodvolymen efter esofaguskirurgi (241). En liberal vätskesubstitution, med hög kumulativ vätskebalans, under de två första dygnen efter esofagektomi leder till en högre morbiditet och mortalitet (242).

11.7.5 Inotropa läkemedel

Omfattande kirurgi under lång tid innebär att vätskeförluster och eventuell blödning ska kompenseras. Förutom optimal vätskeersättning används inotropa läkemedel. TEA inducerar utbredd sympatikolys, och kan kräva tillfälligt inotropt stöd i form av infusion av dopamin, dobutamin, noradrenalin eller adrenalin för att upprätthålla såväl perfusionstryck som regionalt blodflöde. Inga kliniska studier anger att inotropa läkemedel påverkar cirkulationen i ventrikeltuben eller orsakar anastomosläckage vid esofaguskirurgi. Eftersom svagare lokalanestesilösningar används för postoperativ TEA kan det inotropa stödet i de flesta fallen avvecklas tidigt när sympatikolysen avtar.

11.7.6 Lungkomplikationer

ARDS-utveckling kan vara associerad med rökning, låg kroppsvikt, en-lungsventilation och anastomosläckage (243, 244). Avsaknad av epiduralanestesi och förekomst av atelektaser i det postoperativa skedet är oberoende prediktorer för uppkomst av pneumon. Vid postoperativ respiratorisk svikt reducerar non-invasiv mekanisk ventilation risken för reintubation utan att öka risken för anastomosläckage (245).

11.7.7 Arytmier

Det är inte ovanligt att 10–40% av esofagusopererade patienter har supraventrikulära arytmier. Lungkomplikationer, sepsis och högre mortalitet är associerade med förekomst av förmaksflimmer (246). En rubbning av kardiell autonom nervfunktion har påvisats i samband med esofagektomi (247). Supraventrikulära arytmier är korrelerade till hög ålder, preoperativ användning av teofyllamin och låg diffusionskapacitet för kolmonoxid (248). Profylaktisk perioperativ behandling med amiodaron i fyra dygn reducerar förekomsten av postoperativt förmaksflimmer från 40 till 15% (249). Däremot reducerar inte TEA förekomsten av arytmier (250).

Remissversion

KAPITEL 12

Palliativ behandling

Rekommendationer

- Patienter med icke botbar cancer i esofagus eller cardia och kort förväntad överlevnad med dysfagi som innebär att de endast kan inta flytande eller passerad kost bör erbjudas stent (SEMS) för palliation. (+++)
- Patienter med esofagucancer som har dysfagi och en förväntad överlevnad på mer än 3 månader bör övervägas för palliativ hypofraktionerad extern radioterapi (++) eller brachyterapi (+++) mot primärtumören
- Patienter med icke botbar symtomgivande striktur erande tumör i ventrikeln kan behandlas med SEMS för att förbättra födointag och minska retentionsbekymmer. (++)
- Palliativ kirurgi bör inte göras hos patienter med spridd eller icke resektabel esofagus- eller cardiacancer.
- Palliativ resektionskirurgi vid icke botbar ventrikelcancer bör endast övervägas om inkurabilitet upptäcks vid kirurgisk exploration i syfte att genomföra ett kurativt ingrepp, eller om patienten får obstruktiva besvär eller kronisk anemisering som inte kan avhjälpas med annan metod. Förutsättningen är att den kirurgiska risken bedöms vara liten.
- Patienter i gott allmäntillstånd med skivepitelcancer i esofagus bör övervägas för palliativ cytostatikabehandling ± immunterapi (+/++++).
- Patienter i gott allmäntillstånd med adenocarcinom i esofagus eller ventrikel bör erbjudas palliativ cytostatikabehandling ± antikroppsbehandling/immunterapi (++++).
- Patienter med svårstoppad blödning från primärtumören bör övervägas för palliativ extern radioterapi (++).
- Patienter med smärta från skelettmetastaser bör övervägas för palliativ extern radioterapi.

Remissversion

12.1 Val av behandling

Mer än hälften av patienterna med esofagus- och ventrikelcancer har en icke botbar sjukdom redan vid diagnos på grund av en avancerad tumörsjukdom eller ett allmäntillstånd som inte tillåter kurativt syftande behandling. Palliation såsom smärtlindring och ångestdämpning spelar därför en stor roll vid omhändertagandet av dessa patienter. Patienter med tumörsjukdomar i övre magtarmkanalen har också en mer specifik problematik som är relaterad till obstruktion, blödning eller överväxt på närliggande strukturer med exempelvis luftvägsobstruktion, esofagorespiratorisk fistel eller ikterus som följd. Detta kapitel behandlar aspekter på endoskopisk, kirurgiska och onkologiska åtgärder i den palliativa situationen.

När målet med vård och behandling ändras från att vara botande eller livsförlängande till att vara lindrande och understödjande med identifierade palliativa vårdbehov är det aktuellt att genomföra brytpunktssamtal med patient och närstående. Vid ett sådant samtal diskuteras den planerade vården utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål. Det finns mer att läsa om

brytpunktssamtal på RCC:s hemsida. Den medicinska bedömningen som avgör var i sjukdomsförloppet patienten befinner sig åligger patientansvarig läkare.

Målsättningen vid all palliationsbehandling är att förbättra livskvaliteten genom att lindra symtom av framför allt dysfagi, säkra nutritionstillförsel och om möjligt bromsa sjukdomsutvecklingen vid tidigt recidiv. Behandlingen ska vara individualiserad och brett fokuserad på patientens behov, symtombild och önskemål. Liksom vid all cancervård är behandling av eventuellt illamående och smärta en grundbult, vilket därför inte närmare avhandlas i detta vårdprogram. I stället ligger fokus på specifika insatser som berör patienter med dessa definierade tumörformer. Gällande generell palliativ vård hänvisar vi till nationella vårdprogrammet för palliativ vård.

Palliativ behandling vid esofagus- och ventrikelcancer syftar till att lindra dysfagi, säkerställa nutrition, bibehålla eller förbättra livskvaliteten och om möjligt förlänga överlevnaden för patienterna. Majoriteten av patienterna som diagnostiseras med avancerad sjukdom har en förväntad överlevnad på mindre än 12 månader. Strategier för att behandla avancerad sjukdom inkluderar extern radioterapi, brakyterapi, kemoterapi, dilatation och stentning. Endoskopiska palliativa behandlingsmetoder, inklusive ballongdilatation, stentar och laser, är ofta framgångsrika för att förbättra sväljningsfunktionen (251). Patienter med esofagus- och ventrikelcancer som befinner sig i palliativ sjukdomsfas har inte sällan komplexa symtom och/ eller behov av parenteral symtomlindring.

12.2 Endoskopisk stentbehandling

Vid esofagus- och cardiacancer finns följande behandlingsindikationer för självexbanderbara metallstent (SEMS) i den palliativa situationen:

- dysfagi vid icke botbar tumörsjukdom (+++)
- esofagorespiratoriska fistlar (++)

12.2.1 Vid dysfagi

Obstruktion av esofagus och området kring gastroesofageala övergången ger upphov till dysfagi och detta är det enskilda symtom som har störst påverkan på livskvaliteten hos patienter med icke botbar esofagus- och cardiacancer. Höggradig dysfagi är också associerat med luftvägsproblematik och aspirationsrisk, och tillsammans gör detta att lindring av dysfagi är den enskilt viktigaste målsättningen vid palliation av dessa patienter (252, 253). En nyligen utkommen Cochraneanalys behandlar i detalj det vetenskapliga underlaget avseende användandet av de olika behandlingsmodaliteter som finns för att avhjälpa dysfagi hos denna patientgrupp (254).

Den huvudsakliga indikationen för stentbehandling vid esofaguscancer är att patienter med tumörstadium T4 eller M1 behandlas för dysfagi eller att patienten har ett allmäntillstånd som inte tillåter kurativt syftande behandling. Patienter som stentas mot dysfagi bör ha en dysfagigrad som innebär att de endast kan inta flytande eller passerad kost. Påverkade patienter med funktionsgrad WHO 4 eller Karnofsky 20 är inte aktuella för stentbehandling.

Efter stentning kommer 90–100% av patienterna att bättras i sin dysfagi och vanligen till en nivå där de tolererar fast föda även om de kan ha upphakningsbesvär (255-257). Kostråd efter esofagusstentning bygger på empiri och innebär att patienten uppmanas undvika ”trådiga” livsmedel, exempelvis svamp, sparris, apelsin och råkost. Vidare uppmanas patienten dricka mycket i samband med måltid.

Remissversion

En korrekt utförd stentningsprocedur är i sig associerad med en låg mortalitet på 1–3% där aspiration är den vanligaste orsaken. Att ha en stent på plats i esofagus är dock associerat med morbiditet genom perforation och fistulering (<5%), blödning (5–10%), stentmigration (5–25%), gastroesofageal reflux (6–30%) och reobstruktion (10–50%). Nytillkommen bröstsmärta är ett mycket vanligt symtom initialt efter stentning men försvinner oftast när stenten dilaterat sig till sin fulla diameter, vilket sker inom en vecka (258). Vid stentning i anslutning till den övre esofagussfinktern kan patienter initialt uppleva främmandekroppskänsla, men även dessa besvär brukar hos det stora flertalet minska eller försvinna inom en vecka från stentningsproceduren (259, 260).

Esofagusstentar finns i en mängd olika utföranden och de skiljer sig åt i material och design. Det finns ingen skillnad i initial lindring av dysfagi mellan olika typer av stentar (257, 261). Det finns dock skillnader i frekvens av och tid till reobstruktion, vilket är kopplat till om stenten är helt eller partiellt täckt eller otäckt. Otäckta stentar har en oacceptabel reobstruktionsfrekvens och bör inte användas primärt (257, 262, 263). I dag går det inte att ge någon evidensbaserad rekommendation i valet mellan partiellt eller helt täckt stent vid palliation av dysfagi vid esofagus och cardiacancer. Självexbanderbara plaststentar har visat sig ha en hög frekvens av stentmigration och är svårare att placera. De rekommenderas inte vid palliation av esofaguscancer (255, 257).

Många patienter får refluxbesvär vid stentning av strikturer i anslutning till den gastroesofageala övergången där stenten behöver läggas med distal ända ner i ventrikeln, och ibland till den grad att de får luftvägs- och aspirationsproblem. För detta ändamål har stentar med en ventilmekanism utvecklats. Det finns dock ingen vetenskapsom stödjer rekommendation av denna typ av stentar vid stentning över cardia (256, 264, 265). På empiriska grunder brukar patienter som stentas över cardia erbjudas protonpumpshämmare i hög dos`, och denna behandling har visats ge samma kontroll av refluxsymtom som vissa typer av antirefluxstentar (256).

12.2.2 Vid esofagorespiratorisk fistel

Esofagorespiratorisk fistel kan uppträda spontant vid avancerad esofaguscancer, men vanligare är att det uppkommer sekundärt till stråL-, kemo- eller stentbehandling av cancer i övre två tredjedelarna av esofagus. Fistulering kan också uppstå postoperativt. Fisteln innebär att patienten får invalidiserande luftvägsproblematik med hosta, pneumoni och aspirationsbekymmer. Helt eller partiellt täckta SEMS kan sluta esofagorespiratoriska fistlar i 80–100 % av fallen och är förstahandsbehandling vid dessa fistlar (266). I avsaknad av striktur bör stentar med stor diameter (25–30 mm) användas för bästa resultat och minsta risk för stentglidning. Hos cirka 10–20 % av patienterna återkommer fisteln. Man kan därför överväga att anlägga en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) redan i samband med den primära stentbehandlingen eftersom stent kan interferera med anläggandet av PEG i ett senare skede. Även dubbelstentning i esofagus och luftväg kan vara ett alternativ (267).

12.2.3 Vid utfödesproblematik i ventrikeln

Tumörer som obstruerar utflödet från ventrikeln och övre magtarmkanalen ger upphov till illamående, kräkningar och nutritionsbekymmer då mat reteneras proximalt om stenosen. Detta brukar kallas gastric outlet obstruction syndrome (GOOS). Det klassiska sättet att åtgärda GOOS är med kirurgisk gastroenteroanastomos, vilket kan åstadkommas med såväl öppen som laparoskopisk operationsteknik. GOOS kan också behandlas med SEMS, och stentning är i dag en vedertagen behandlingsstrategi som ger samma resultat vad gäller återgång till peroralt

Remissversion

födointag som gastroenteroanastomos (268-271). Stentning är ett mindre invasivt behandlingsalternativ än kirurgisk bypass och är associerat med kortare tid till återgång av födointag, kortare sjukhusvistelse och mindre kostnader för sjukvårdssystemet. Stentbehandling är dock även associerat med en ökad frekvens av reobstruktion och sämre födointag på längre sikt. Patienter med en lång förväntad överlevnad lämpar sig därför sämre för stentbehandling (269).

Indikationen för stentning vid GOOS är oförmåga att få i sig annat än flytande kost. Patienter med långt framskriden tumörsjukdom med funktionsgrad WHO 4 eller Karnovsky 20 är inte aktuella för stentbehandling (272).

Före stentning kan det vara lämpligt att avlasta ventrikeln med v-sond under något dygn för att minska risken för aspiration och underlätta proceduren. Stentningsproceduren genomförs med fördel i kraftfull sedering alernativt generell anestesi.

Vid ventrikelcancer kommer 80 % av patienterna få ett förbättrat födointag efter stentningsproceduren och de flesta kommer att få i sig passerad eller mjuk kost (272-274). Även här rekommenderas att undvika ”trådiga” livsmedel.

Mortaliteten på grund av stentningsproceduren är endast någon procent och den är oftast relaterad till aspiration. Komplikationer till stentningsbehandling av GOOS är framför allt perforation (<5 %), blödning (<5 %), stentmigration (5–20 %) och reobstruktion(15–30 %). En specifik komplikation associerat till stent som placeras i första halvan av duodenum är ikterus sekundärt till kompression av gallvägar vilket i sin tur får åtgärdas via endoskopisk gallvägsstentning eller via PTC.

Stentar avsedda för att åtgärda GOOS finns även dessa både som täckta och otäckta där den senare typen är den hittills mest använda. Reobstruktionsfrekvensen vid dessa otäckta stentar är betydande och jämförande studier har visat att risken minskar betydligt om täckta stentar används. Detta sker dock till priset av en ökad stentmigration (273, 275). I dag går det inte att ge några rekommendationer kring den kliniska nyttan av täckta stentar vid GOOS.

12.2.4 Övrig stentbehandling

Luftvägsobstruktion kan uppkomma på grund av överväxt på trakea eller huvudbronker av esofaguscancer. Denna typ av obstruktion kan ge upphov till respiratorisk insufficiens eller infektionsproblematik sekundärt till sekretstagnation och atelektasbildning. I dessa situationer kan användandet av SEMS i luftvägarna vara ett behandlingsalternativ. Luftvägs-SEMS är i sig dock associerat med besvär i form av stentmigration, men även reobstruktion med sekretstagnation och infektioner förekommer. Denna luftvägsstentning görs därför endast hos patienter med påtagliga symtom och när man inte har möjlighet att ge eller invänta effekt av extern radioterapi (276, 277). Luftvägsobstruktion förekommer också som en akut eller subakut komplikation till nyanlagt esofagusstent vid avancerad tumörsjukdom. Stentning i både luftvägar och esofagus samtidigt kan genomföras i denna situation, men det finns risk för trycknekroser mellan de båda stentarna, och sekundärt till detta svårbehandlade luftvägsfistlar (277). Man bör överväga att avlägsna esofagusstenten i denna situation och angripa dysfagiproblematiken på annat sätt.

Remissversion

12.3 Palliativ kirurgi

12.3.1 Esofaguscancer

Värdet och behovet av palliativ kirurgi hos patienter med känd spridd eller icke resektabel esofaguscancer är mycket begränsat. Överlevnaden efter resektion hos patienter med avancerad tumörsjukdom skiljer sig inte mot patienter som pallieras utan resektion. Avancerat tumörstadium och icke radikal kirurgi är riskfaktorer för morbiditet och mortalitet efter esofagusresektion (278, 279). Palliativ kirurgi vid esofaguscancer kan i exceptionella fall vara av värde i form av resektion vid akut tumörblödning eller bypassoperation vid svårbehandlad esofagorespiratorisk fistel.

12.3.2 Ventrikelcancer

Värdet av resektiv kirurgi vid icke botbar ventrikelcancer är omdebatterat och litteraturen är svårvärderad (280). Morbiditeten är dock ökad efter palliativa resektioner jämfört med kurativa resektioner och icke resektiv palliativ kirurgi (bypassingrepp). Dessutom visar olika studier att hög ålder (> 70–80 år), behov av total gastrektomi och utbredd peritoneal karcinos är riskfaktorer för morbiditet och mortalitet (281-283). Överlevnad är det mest studerade utfallsmåttet efter palliativ kirurgi för ventrikelcancer men för patienter med icke botbar tumörsjukdom är livskvalitet minst lika viktigt eller viktigare. Jämförande litteratur innehåller sparsamt med information om detta. Det går inte att ge någon generell rekommendation kring resektionskirugi hos patienter med icke botbar ventrikelcancer, utan man måste bedöma överlevnads- och livskvalitetsvinsten samt morbiditets- och mortalitetsrisken hos den enskilde individen. Palliativ resektion kan övervägas hos yngre patienter utan komorbiditet där inkurabilitet upptäcks vid laparotomi i syfte att göra kurativ resektion, och där det finns en begränsad tumörspridning och distal resektion kan genomföras.

Historiskt har rationalen för palliativ resektion hos dessa patienter varit att minska risken för komplikationer till tumörsjukdomen längre fram, samt att minska tumörbördan med hopp om förlängd överlevnad och bättre livskvalitet. Mot detta talar att endast 25–40 % utvecklar komplikationer till primärtumören, varav 20–30 % utvecklar obstruktion, 7–8 % blödningsproblematik och 1–2 % perforation, med ett brett användande av palliativ cytostatika (284-286). Den övervägande majoriteten av dessa komplikationer kan idag pallieras endoskopiskt och det är ovanligt att patienten behöver öppna kirurgiska åtgärder mot primärtumören. Medianöverlevnaden skiljer sig inte heller märkbart mellan serier där patienter med staging-upptäckt icke botbar ventrikelcancer fått palliativ kemoterapi och serier där palliativa resektioner gjorts med efterföljande kemoterapi (285, 286). Mot profylaktisk palliativ resektion talar också att cirka 10 % kommer behöva reintervention mot primärtumörlokalen trots tidigare resektion samt riskera att utveckla gastrointestinala seneffekter. Denna typ av kirurgi fördröjer dessutom insättandet av palliativ cytostatika (287).

Utan jämförande litteratur på området går det inte att ge någon evidensbaserad rekommendation kring palliativ resektion hos staging-upptäckt icke botbar ventrikelcancer. Litteratur från senare år pekar dock alltmer mot fördelarna med en icke-resektiv palliativ strategi (285, 286).

Palliativ kirurgi är en tänkbar behandlingsmodalitet vid icke botbar ventrikelcancer som identifierats vid utredning hos patient med obstruktiva besvär eller blödning, och den kan avhjälpa symtomen i en stor del av fallen. Behandling av blödning i denna situation bygger på empiri. Vid akut blödning med hemodynamisk påverkan är kirurgisk resektion ofta den enda

Remissversion

tänkbara lösningen även om angiografisk embolisering kan prövas. Vid kronisk blödningsproblematik med behov av upprepade blodtransfusioner trots optimal medicinsk behandling har resektion historiskt sett varit förstahandsåtgärd. Resektion kan fortfarande övervägas som terapeutisk strategi under förutsättning att riskerna inte bedöms vara för stora. Andra mindre eller icke invasiva strategier får idag större utrymme. Endoskopisk behandling med argonplasmakoagulation har prövats och kan stanna akuta blödningsepisoder, men det finns ingen litteratur annat än fallrapporter som visat att behandlingen på sikt minskar transfusionsbehovet. Däremot har extern radioterapi visats kunna minska blödning från ventrikelcancer (288).

Obstruktionsproblematik kan åtgärdas med resektion, gastrojejunostomi eller stent. Stentbehandlingens för- och nackdelar har i detalj diskuterats ovan och hos patienter med GOOS lämpar sig stent bäst vid kortare förväntad överlevnad (3 månader). Gastroenteroanastomos kan också göras laparoskopiskt och har färre komplikationer och ger tidigare postoperativt födointag än öppen gastroenteroanastomos (271, 289).

12.4 Palliativ onkologisk läkemedelsbehandling

Rekommendation

Skivepitelcancer i esofagus:

- För patienter som kan vara aktuella för palliativ cytostatikabehandling bör tumörens PD-L1-status (CPS och TPS) fastställas
- Patienter i gott allmäntillstånd kan övervägas för palliativ cytostatikabehandling med i första hand fluoropyrimidin + platina (+).
- Patienter i gott allmäntillstånd med PD-L1-positiv tumör bör övervägas för palliativ cytostatikabehandling med fluoropyrimidin + platina + PD-1-hämmare (++++)
- Om PD-L1 CPS ≥10 överväg tillägg med pembrolizumab (+++)
- Om PD-L1 TPS ≥1 % överväg, förutsatt godkännande från EMA, tillägg med nivolumab (+++)
- Om både PD-L1 CPS ≥10 och TPS ≥ 1% välj den PD-1-hämmare ovan med lägst kostnad
- Patienter som sviktat på första linjens behandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd kan värderas för andra linjens behandling med nivolumab (förutsatt att immunterapi ej givits i första linjen) eller taxan (++)
- Behandlingseffekt, biverkningar och livskvalitet bör regelbundet följas upp.

Adenocarcinom i esofagus eller ventrikel:

- För patienter som kan vara aktuella för palliativ cytostatikabehandling bör tumörens status avseende HER2, MMR/MSI och PD-L1 CPS fastställas
- Patienter i gott allmäntillstånd med adenocarcinom i esofagus eller ventrikel bör erbjudas palliativ onkologisk läkemedelsbehandling (++++).
- Första linjens palliativa behandling är fluoropyrimidin + oxaliplatin
- Om HER2-positiv tumör (IHC 3+ *eller* IHC 2+ och FISH/SISH-amplifiering) bör trastuzumab läggas till (+++)

Remissversion

- Om PD-L1 CPS ≥5 eller dMMR/MSI-H bör i första hand nivolumab läggas till även om pembrolizumab är tänkbart vid PD-L1 CPS ≥10 (+++)
- Gamla och/eller sköra patienter som bedöms tåla cytostatika bör värderas för fluoropyrimidin + oxaliplatin i 60 % dos (+++).
- Om oxaliplatin bedöms olämpligt (t ex pga neuropatier eller om tidigt recidiv efter perioperativ kemoterapi) kan det ersättas med irinotekan (+++)
- Patienter som sviktat på första linjens behandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd bör värderas för andra linjens behandling, i första hand paklitaxel + ramucirumab (+++).
- Patienter som sviktat på andra linjens behandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd bör värderas för tredje linjens behandling, i första hand trifluridin/tipiracil (+++).
- Behandlingseffekt, biverkningar och livskvalitet bör regelbundet följas upp.

12.4.1 Skivepitelcancer i esofagus

12.4.1.1 Första linjens palliativa behandling vid skivepitelcancer

Ett fåtal randomiserade studier (290, 291) från 90-talet har undersökt värdet av kemoterapi vs enbart bästa understödjande vård utan att kunna påvisa någon överlevnadsvinst eller förbättrad symtomkontroll. Tillägg av 5-Fu till cisplatin ökade inte överlevnaden och inte heller tillägg av cetuximab till 5-Fu + cisplatin (292). Ett observandum är att samtliga dessa studier har varit små och potentiellt underdimensionerade för att kunna påvisa överlevnadsvinst. I en fransk retrospektiv genomgång av patienter behandlade 1995–2008 sågs inte heller någon överlevnadsvinst med palliativ cytostatika (293). I REAL-2-studien (188) på gastroesofageal cancer hade ca 10 % av patienterna skivepitelcancer och ingen signifikant skillnad i överlevnad sågs jämfört med patienterna med adenocarcinom. Randomiserade studier med moderna cytostatikapreparat jämfört med bästa understödjande vård kommer sannolikt inte genomföras på denna i västerländsk population alltmer sällsynta patientgrupp. I fas II-studier (294) har responsrater uppemot 50 % påvisats och de läkemedel som visat aktivitet vid skivepitelcancer är bl a fluoropyrimidiner, platina och taxaner. Erfarenhetsmässigt finns det patienter med goda och långvariga responser och för patienter i gott skick bör man i selekterade fall överväga behandlingsförsök. 5-Fu + cisplatin anses vara standardregim men mot bakgrund av toxiciteten på cisplatin används i praktiken ofta oxaliplatin även om det saknas jämförande studier som stöd. Att fluoropyrimidin + oxaliplatin är en aktiv och tolerabel behandling stöds dock av en fas II-studie (295) och en genomgång på asiatisk population (296).

I KEYNOTE-590 randomiserades patienter med esofaguscancer (skivepitelcancer 73 %) till 5-Fu + cisplatin med eller utan pembrolizumab (PD-1-hämmare) som första linjens palliativa behandling (297). För de med PD-L1 CPS ≥10 (ca hälften av patienterna) sågs förlängd överlevnad med tillägg av pembrolizumab till 13,5 vs 9,4 månader (HR 0,62). För de med PD-L1 CPS <10 sågs ingen överlevnadsvinst med pembrolizumab. NT-rådets rekommendation 2021-08-30 är att behandlingen bör användas i första linjen om PD-L1 CPS ≥10. Detta är en ny standardbehandling.

Trearmade CheckMate 648 (298) randomiserade patienter med skivepitelcancer i esofagus till första linjens palliativa behandling med kemoterapi (5-Fu + cisplatin) eller kemoterapi + nivolumab (PD-1-hämmare) eller nivolumab + ipililumab (CTLA-4-hämmare). För de med PD-L1 TPS ≥ 1% (ca hälften av patienterna) sågs jämfört med enbart kemoterapi en förlängd överlevnad med tillägg av nivolumab till 15,4 vs 9,1 månader (HR 0,54) och med nivolumab + ipililumab förlängd överlevnad till 13,7 vs 9,1 månader (HR 0,64). För de med PD-L1 TPS <1 %

Remissversion

sågs ingen skillnad i överlevnad mellan armarna. Förutsatt godkännande från EMA torde fluoropyrimidin + platina + nivolumab bli en ny standardbehandling vid PD-L1 TPS ≥ 1%. Då nivolumab + ipilimumab numeriskt förefaller sämre än kemoterapi + nivolumab avseende överlevnad och respons samt är avsevärt dyrare bör det ej övervägas annat än vid medicinsk kontraindikation mot kemoterapi och förutsätter godkännande från NT-rådet.

12.4.1.2 Andra linjens palliativa behandling vid skivepitelcancer

ATTRACTION-3, på huvudsakligen (96%) asiatisk population på patienter med skivepitelcancer i esofagus som sviktat på första linjens fluoropyrimidin- och platinabaserade behandling utan immunterapi, randomiserade mellan nivolumab och taxan (paklitaxel eller docetaxel)(299). Med nivolumab sågs förlängd överlevnad på 10,9 vs 8,4 månader (HR 0,77). Utfall baserat på PD-L1 CPS har ej rapporterats men i subgruppsanalys sågs signifikant överlevnadsvinst med nivolumab vid TPS ≥ 1% men ej vid TPS <1 %. NT-rådets rekommendation (210524) är att nivolumab kan (inte bör) användas. Även om resultaten inte har bekräftats i västerländsk population kan nivolumab övervägas för de som inte fått immunterapi i första linjen, framför allt vid PD-L1-positiv tumör enligt de kriterier som gäller i första linjen. I KEYNOTE-181 med pembrolizumab vs kemoterapi i andra linjen sågs överlevnadsvinst med pembrolizumab vid skivepitelcancer, PD-L1 CPS ≥10 och i asiatisk population (300). RATIONALE 302 (301) med tislelizumab (PD-1-hämmare som i nuläget endast finns tillgängligt i Kina) vs kemoterapi påvisade störst nytta med tislelizumab i västerländsk population och vid PD-L1 CPS ≥10.

12.4.2 Adenocarcinom i esofagus och ventrikel

I många av de randomiserade läkemedelsstudierna på ventrikelcancer har även adenocarcinom i esofagus ingått varför följande text avser båda lokalisationerna gemensamt.

Syftet med behandlingen är att för patienten förlänga överlevnaden, minska sjukdomssymtomen och förbättra livskvaliteten. Det finns ingen generell standardbehandling som passar alla patienter utan valet av behandlingsregim bör göras med värdering av patientens önskan om effekt kontra biverkningsprofil, samt patientens allmäntillstånd och eventuell samsjuklighet.

12.4.2.1 Första linjens palliativa behandling vid adenocarcinom

I de flesta fas III-studier har medianöverlevnaden varit under ett år och majoriteten av patienterna som ingått i studierna har haft ett gott allmäntillstånd med funktionsstatus motsvarande 0–1 enligt WHO/ECOG. Studier på asiatisk population har ofta visat något längre överlevnad vilket kan bero på biologiska skillnader men även andra faktorer kan spela in. Cytostatikabehandling ges vanligen med två eller ibland tre olika cytostatika i kombination. Flera studier har visat att cytostatikabehandling jämfört med enbart bästa understödjande vård förlänger överlevnaden med drygt ett halvår (302). Användande av flera cytostatika i kombination ger en viss överlevnadsvinst jämfört med singelbehandling men också ökade biverkningar.

Fas III-studier (157, 303) med platinainnehållande kombinationsbehandling har visat att capecitabin är lika effektivt som 5-Fu. Metaanalys (304) av dessa studier talar för att capecitabin ger bättre överlevnad jämfört med 5-Fu.

S1 (tegafur/gimeracil/oteracil) är numera tillgängligt i Sverige och FLAGS-studien (305) med cisplatininnehållande kombinationsbehandling på västerländsk population visade att S1 gav likvärdig överlevnad som 5-Fu. Ytterligare en västerländsk fas III-studie (306) med liknande

Remissversion

upplägg, men på enbart diffus subtyp, visade ingen skillnad i överlevnad men bättre respons med S1.

Flera fas III-studier (157, 307, 308) har visat att vid fluoropyrimidinbaserad kombinationsbehandling är oxaliplatin lika effektivt som cisplatin men har en gynnsammare biverkningsprofil. En metaanalys (309) visade en liten överlevnadsvinst med oxaliplatin. FOLFOX (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin) och CAPOX (capecitabin + oxaliplatin) som är standardregimer vid colorektal cancer används på många håll även vid gastroesofageala adenocarcinom och är grundcytostatika i flera nyare studier.

Palliativ cytostatikabehandling till gamla och/eller sköra patienter har undersökts i brittiska 321GO (310) och GO2 (311) där man använde ett kombinerat effektmått "overall treatment utility" innefattandes död, sjukdomsprogression, biverkningar, livskvalitet och patientens nöjdhet. I fas II-studien 321GO randomiserades patienterna (n=55) mellan EOX (epirubicin + oxaliplatin + capecitabin), OX och X. För de tre armarna var överlevnaden 8,1 vs 9,5 vs 3,6 månader och andelen med good overall treatment utility var 18 vs 32 vs 6%. Utifrån dessa resultat gick man vidare med fas III-studien GO2 och använde dubbletten med oxaliplatin + capecitabin och randomiserade 514 patienter till behandling i 100%, 80% eller 60% av fulldos. Man såg ingen skillnad i överlevnad (ca 7 månader) mellan armarna men en tendens till bättre overall treatment utility för de som fick 60% dos. Fyrtiofem patienter i GO2 där det bedömdes oklart om de skulle ha nytta av cytostatika randomiserades mellan 60% dos och enbart bästa understödjande vård och skillnaden i överlevnad (6,1 vs 3,0 månader) var inte signifikant. Sammanfattningsvis kan man för gamla och/eller sköra patienter som bedöms tåla cytostatika ge behandling i 60% dos utan att äventyra behandlingsnyttan.

Fluoropyrimidin + irinotekan har jämförts med fluoropyrimidin- och cisplatininnehållande kombinationsbehandling i två fas III-studier (312, 313). Data från dessa studier talar för att irinotekan kan ersätta cisplatin med bibehållen effektivitet men med bättre tolerans. Även den svenska GATAC-studien (314) ger stöd för att fluoropyrimidin + irinotekan är ett rimligt behandlingsalternativ i första linjen.

Överuttryck av HER2 ses i ca 20% av adenocarcinomen i ventrikel eller gastroesofageala övergången. I ToGA-studien (315) sågs flera månaders överlevnadsvinst med tillägg av trastuzumab till fluoropyrimidin + cisplatin. Subgruppsanalyser visade att patienterna som hade HER2-positiv tumör (IHC 3+ *eller* IHC 2+ och FISH-amplifierad) var de som hade nytta av tillägget. HELOISE-studien (316) fann ingen nytta med doseskalering av trastuzumab. Tillägg av pertuzumab till trastuzumab i JACOB-studien (317) visade i slutlig analys ingen signifikant förlängd överlevnad men vid längre uppföljning sågs en signifikant överlevnadsvinst (HR 0,85).

Tillägg av PD-1-hämmare till cytostatika i första linjen har undersökts i flera fas III-studier på HER2-negativa gastroesofageala adenocarcinom.

I KEYNOTE-062 (318) med ca 70% ventrikelcancer sågs ingen signifikant överlevnadsvinst med tillägg av pembrolizumab till fluoropyrimidin + cisplatin (ej heller vid PD-L1 CPS ≥10) men detta undersöks vidare i en betydligt större fas III-studie, KEYNOTE-859. I KEYNOTE-590 på esofaguscancer (se 12.4.1.1) ingick även adenocarcinom (27%) och i ojusterad subgruppsanalys var överlevnadsvinsten med tillägg av pembrolizumab lika oavsett histologi. För de med PD-L1 CPS ≥10 verkar dock överlevnadsvinsten vara större vid skivepitelcancer jämfört med adenocarcinom (HR 0,57 vs 0,83) men med likvärdig progressionsfri överlevnad (HR 0,53 vs 0,49).

Remissversion

Trearmade CheckMate 649 (319) (länk) randomiserade mellan kemoterapi (FOLFOX/CAPOX), nivolumab + kemoterapi och nivolumab + ipililumab. För de med PD-L1 CPS ≥5 (ca 60% av patienterna) sågs jämfört med enbart kemoterapi en förlängd överlevnad med tillägg av nivolumab till 14,4 vs 11,1 månader (HR 0,70). Ingen överlevnadsvinst kunde påvisas för de med PD-L1 CPS <5. I jämförelsen mellan nivolumab + ipililumab vs kemoterapi sågs ingen skillnad i överlevnad men signifikant sämre progressionsfri överlevnad med nivolumab + ipililumab. NT-rådets rekommendation (2021-11-19) är att nivolumab bör läggas till första linjens behandling med fluoropyrimidin och platina vid PD-L1 CPS ≥5. Detta är en ny standardbehandling.

Mot bakgrund av den ovan beskrivna (i nuläget) oklara nyttan med tillägg av pembrolizumab till kemoterapi men tydliga nyttan med tillägg av nivolumab till kemoterapi är det senare förstahandsval vid HER2-negativa gastroesofageala adenocarcinom med PD-L1 CPS ≥5.

Vid MSI-H sågs i både KEYNOTE-062 och CheckMate 649 en mycket god överlevnad (median ej nådd eller flerårigt förlängd) för de som behandlades med immunterapi jämfört med kemoterapi.

Vid HER2-positiv sjukdom undersöker fas III-studien KEYNOTE-811 kemoterapi + trastuzumab ± pembrolizumab. Vid interrimsanalys (320) sågs att tillägg med pembrolizumab gav en förbättrad responsrat på 74 vs 52 % och det var ingen skillnad i grad 3–5 biverkningar men hittills har inga överlevnadsdata presenterats. Små fas II-studier (har visat responsrater på 77–91% (321, 322).

Nya läkemedel som i fas II-studier (323, 324) visat lovande resultat är zolbetuximab (antikropp mot claudin 18.2) och bemarituzumab (antikropp mot FGFR2b). Fas III:or pågår.

12.4.2.2 Underhållsbehandling vid adenocarcinom

Den tyska MATEO-studien (325) som även gick i Sverige undersöker värdet av underhållsbehandling med S1 efter minst stabil sjukdom på induktionskemo men hittills har inga resultat rapporterats.

12.4.2.3 Andra linjens palliativa behandling vid adenocarcinom

Det finns flera randomiserade studier på andra linjens cytostatikabehandling jämfört med enbart bästa understödjande vård och samtliga har visat en förlängd överlevnad på ca 1,5 månad (326-328). Singelbehandling med irinotekan, paklitaxel eller docetaxel verkar ha likvärdig effekt (327, 329). Kombinationsbehandling med två cytostatika har inte visat bättre effekt jämfört med singelbehandling (330, 331). Att fortsätta med fluoropyrimidin även i andra linjen har i randomiserade studier (330, 332) inte visat någon överlevnadsvinst. Vid HER2-positiv sjukdom har fortsatt tillägg med trastuzumab även i andra linjen inte visat någon överlevnadsvinst jämfört med enbart paklitaxel (333).

Ramucirumab är en antikropp mot VEGFR-2 och har provats i andra linjen i två fas III-studier på patienter med ECOG PS 0–1. I REGARD-studien (334) sågs en överlevnadsvinst på 1,4 månader med ramucirumab monoterapi jämfört med placebo. RAINBOW-studien (335) visade att tillägg med ramucirumab till paklitaxel ökade överlevnaden med 2,2 månader med störst nytta i västerländsk population och detta är standardbehandling i andra linjen. Randomiserade RAMIRIS-studien jämför FOLFIRI + ramucirumab med paklitaxel + ramucirumab och i fas II-delen sågs ingen skillnad i överlevnad eller progressionsfri överlevnad mellan armarna (336). För de 65% som tidigare exponerats för docetaxel sågs dock signifikant bättre progressionsfri överlevnad och numeriskt större andel med respons och sjukdomskontroll med FOLFIRI +

Remissversion

ramucirumab. Fas III-delen av RAMIRIS pågår men utifrån fas II-resultaten torde man om paklitaxel bedöms olämpligt i stället kunna kombinera ramucirumab med FOLFIRI.

Trastuzumab-deruxtekan (trastuzumab i konjugat med en topoisomeras I-hämmare) vid HER2-positiva adenocarcinom har i asiatisk population som sviktat på minst två linjer visat nytta jämfört med kemoterapi (337). En västerländsk enarmad fas II:a i andra linjen visade en responsrat på 38 % och progressionsfri överlevnad på 5,5 månader. Nu pågår en global fas III-studie, DESTINY-Gastric04, som i andra linjen randomiserar mellan trastuzumab-deruxtekan och paklitaxel + ramucirumab.

Pembrolizumab i andra linjen har inte påvisat någon signifikant överlevnadsvinst jämfört med kemoterapi (300, 338).

12.4.2.4 Tredje (eller senare) linjens palliativa behandling vid adenocarcinom

Fas III-studien TAGS (339) på patienter som sviktat på minst två linjers behandling visade en förlängd överlevnad på 2,1 månader med trifluridin/tipiracil jämfört med placebo.

12.5 Palliativ radioterapi

Rekommendation

- Patienter med esofagucancer som har dysfagi och en förväntad överlevnad på minst 6 månader bör övervägas för palliativ hypofraktionerad extern radioterapi (++) eller brachyterapi (+++) mot primärtumören.
- Patienter med svårstoppad blödning från primärtumören bör övervägas för palliativ extern radioterapi (++).
- Patienter med smärta från skelettmetastaser bör övervägas för palliativ extern radioterapi.

Palliativ radioterapi kan ha en god effekt mot symtom från såväl primärtumör (t ex dysfagi, blödning, smärta) som fjärrmetastaser (t ex smärta från skelettmetastaser).

12.5.1 Extern radioterapi

Utbudet av prospektiva studier är magert och klinisk praxis bygger till stor del på retrospektiva genomgångar och beprövad erfarenhet. Då patienter i palliativ situation ofta har en kort förväntad överlevnad vill man undvika utdragna behandlingar varför korttids hypofraktionerad radioterapi alltmer förordas. I en retrospektiv genomgång (340) av 148 patienter med esofaguscancer (70% adenocarcinom) behandlades majoriteten med 5 x 4 Gy mot primärtumören och 75% av patienterna förbättrades avseende dysfagi. I retrospektiva studier (341-343) som jämfört 5 x 4 Gy med 10–13 x 3 Gy har man inte sett någon skillnad i andelen med dysfagiförbättring men möjligen mindre toxicitet med 5 x 4 Gy. Några av studierna pekar på att efter 5 x 4 Gy var det fler som senare fick någon form av lokal intervention (stent eller rebestrålning) men om det beror på kortare duration av lokal kontroll eller större benägenhet till förnyad lokal intervention efter 5 x 4 Gy är oklart. Strålbehandling mot esofagus kan ge tillfälligt förvärrad dysfagi på grund av esofagit och det kan ta 1–2 månader från strålstart till dysfagiförbättring varför nyttan är tveksam för patienter med kort förväntad överlevnad där stent är att föredra vid uttalad dysfagi.

Remissversion

I en fas II-studie från Lund, PALAESTRA (344), erhöll patienter med adenocarcinom i esofagus palliativ radioterapi 5 x 4 Gy följt av FOLFOX som sekventiell behandling. Av 29 inkluderade patienter fick 79% minskad dysfagi och för dessa var durationen av dysfagiförbättring drygt ett år. Nyttan av detta behandlingsupplägg behöver bekräftas i en randomiserad studie.

Att ge cytostatika samtidigt med palliativ strålbehandling till 30–35 Gy har i en stor randomiserad fas II-studie inte påvisat någon ytterligare förbättring av dysfagi jämfört med enbart strålbehandling (345).

Värdet av konsoliderande radioterapi efter kemoterapi har undersökts i en retrospektiv brittisk studie (346) på patienter med metastaserad esofagus- eller ventrikelcancer med minst stabil sjukdom efter 3 månaders palliativ kemoterapi. Gruppen som erhöll konsoliderande radioterapi (5 x 4 Gy eller 10 x 3 Gy) levde 9 månader längre än de som behandlades med enbart kemoterapi. Då detta utfall kan bero på selektionsbias vore en randomiserad studie av värde.

Då stentning av esofagus ger en snabb men kortvarig förbättring av dysfagi och radioterapi ger en långsam men mer långvarig förbättring har man i en brittisk fas III-studie (347) randomiserat mellan enbart stent och stent följt av radioterapi (5 x 4 Gy eller 10 x 3 Gy). Man fann dock ingen skillnad i dysfagiförsämringsfri överlevnad.

Det finns flera rapporter om nyttan med radioterapi vid blödande ventrikelcancer. Ofta har man givit 10 x 3 Gy (288, 348) men även 5 x 4 Gy, 1 x 8 Gy och 3 x 2 Gy har använts med framgång (349, 350). Erfarenhetsmässigt fungerar hypofraktionerad radioterapi även bra vid blödande esofaguscancer.

12.5.2 Brachyterapi

Intraluminal brachyterapi med högdosrat finns tillgängligt vid ett fåtal sjukhus i Sverige. Även om en stent ger en snabb lindring av dysfagi så har randomiserade studier (252, 351) visat att brachyterapi ger en mer långvarig förbättring. Olika fraktioneringar har använts: 1 x 8–12 Gy eller 2–3 x 6–8 Gy. I en metaanalys (352) bedöms brachyterapi vara en högeffektiv behandling vid dysfagi, framför allt vid högre totaldoser. En randomiserad studie visade att tillägg med extern radioterapi ytterligare förbättrade dysfagin (353). I en matchad jämförelse från två prospektiva studier med brachyterapi (12 Gy) respektive extern radioterapi (5 x 4 Gy) sågs bättre och snabbare dysfagiförbättring med extern radioterapi (354).

Remissversion

KAPITEL 13

Omvårdnad under utrednings- och behandlingsfasen

Rekommendationer

- Patienten bör tilldelas och tala med en kontaktsjuksköterska som ansvarar för koordinering av hela vårdkedjan och upprättande av en individuell vårdplan samt Min vårdplan.
- Patienter och närstående ska ges upprepad information om sjukdomen och dess behandling för att öka möjligheten till delaktighet. Närstående bör uppmuntras till att vara delaktiga i planering av patientens vård om patienten så önskar.
- Patient bör sättas i kontakt med fysioterapeut, kurator och dietist i tidigt skede för optimering inför, under och efter behandling samt erbjudas professionell hjälp med rök- och alkoholavvänjning
- Vid svår dysfagi bör enteral alternativt parenteral nutrition användas preoperativt eller vid minst 2 månaders förväntad överlevnad och acceptabelt allmäntillstånd (++)
- Stent bör ej sättas om man senare avser att ge kurativt syftande behandling (++).
- Undernäring och progressiv viktförlust ska förebyggas och lindras hos patienter i palliativ sjukdomsfas. (+++)

13.1 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (patientlagen 2014:821). Där anges t.ex. att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

13.2 Evidensläge

Stora prospektiva kohortstudier har publicerats inom områdena hälsorelaterad livskvalitet samt viktutveckling efter kirurgi vid cancer i esofagus och ventrikel men större evidensbaserade sammanställningar inom rehabilitering efter gastrektomi och esofagektomi saknas. Vårdkedjan för patienter med dessa sjukdomar är komplex och omvårdnad och rehabilitering utgör en stor integrerad del av patienternas omhändertagande. Av denna anledning är ett nära tvärprofessionellt samarbete av stor betydelse för att omvårdnaden av patienterna ska bli så optimal som möjligt. Kontaktsjuksköterskan har en central roll genom hela vårdkedjan (355-357).

13.3 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU

Remissversion

2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (6 kap 2 § Patientlagen (2014:821)).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

13.4 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011).

13.5 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som ansvarar för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

13.6 Rökning och alkohol inför operation

Rökning och alkoholöverkonsumtion är överrepresenterat bland patienter med skivepitelcancer i esofagus. För patienter som genomgår kirurgi för gallsten, bråck eller artros finns evidens för att rökstopp 4 veckor före operation minskar frekvensen av postoperativa komplikationer (358). Strukturerad rökavvänjning är mer effektivt än allmänna råd angående tobak från behandlande läkare (359).

Om patienten är rökare bör patienten informeras i första hand av kontaktsjuksköterska om rökningens negativa effekter vid operation och radioterapi, samt hänvisa patienten för rökavvänjning via primärvården eller tobakspreventiva enheter (360-365).

Pågående alkoholmissbruk innebär att patienten riskerar att drabbas av abstinens och andra komplikationer när alkoholintaget upphör i samband med kirurgi. Inför elektiv kolorektal kirurgi har alkoholavvänjningsterapi 1 månad före operationen visats ge signifikant minskad risk för postoperativa komplikationer. Därför rekommenderas att man ger patienter med alkoholöverkonsumtion stöd till avhållsamhet från alkohol även inför kirurgisk behandling för esofagus- eller ventrikelcancer, gärna i samarbete med beroendespecialist. Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling då alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar (366-368). Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

Remissversion

13.7 Psykosocialt stöd

Patienterna och deras närstående kan behöva en professionell samtalkontakt, företrädelsevis en kurator, under såväl utrednings- och behandlingsfas som under en längre tid efter avslutad behandling. Även patienter som inte efterfrågar samtalskontakt bör erbjudas detta. De patienter som avböjer kontakt under utredningsfasen bör följas upp med erbjudande om kontakt i ett senare skede.

Av vikt är att belysa möjligheten till information om samhälleliga rättigheter och vägledning om ekonomiskt stöd genom samtalskontakten. En ny studie visar att 2,5–4,2% av patienterna utvecklar psykiatriska sjukdomar och 32,3% får psykotropiska läkemedel utskrivet efter diagnos för esofaguscancer. (369).

Patientens närstående bör under hela vårdprocessen uppmuntras till att ta en aktiv del i patientens vård och behandling, för att känna sig delaktiga och för att kunna stötta patienten vid behov.

Det är viktigt att kunna stötta patient och anhöriga med existentiella frågor. Läs gärna kapitel i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering för mer information.

13.8 Löpande cancerrehabilitering under utrednings- och behandlingsfas

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. För mer informmation se det nationella vårdprogrammet för rehabilitering.

13.8.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska en cancerrehabiliteringsplan ingå.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt 2g § hälso- och sjukvårdslagen har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

13.8.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering. Se även det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Remissversion

13.9 Postoperativ omvårdnad

Efter operation sker dygnet-runt-vård på vårdavdelning och vårdtiden kan variera (genomsnittligt cirka 2 veckor) beroende på vilken typ av operation patienten har genomgått, hur väl patienten återhämtar sig och om komplikationer tillstöter.

Eftervården upplevs ofta som ansträngande och patienterna kan behöva betydande stödjande insatser från såväl sjuksköterskor som andra professioner (370).

Smärta är ett vanligt förekommande symtom efter behandling och ska regelbundet registreras med hjälp av VAS-skala (Visuell Analog Skala). Smärtlindring ska ges närhelst behov finns.

Se även kapitel 11.5 om enhanced recovery pathways.

13.9.1 Planering inför utskrivning och uppföljning

I samband med att patienten ska skrivas ut från sjukhuset bör ett utskrivningssamtal äga rum där patient, närstående, sjuksköterska och läkare deltar. Samtalet bör fokusera på att identifiera vilka stödinsatser och vilken uppföljning patienten kan behöva efter utskrivningen.

Patienter med annan sjuklighet utöver grundsjukdomen kan vara i behov av extra stödinsatser (371). Vid samtalet bör patienten få information om vad han eller hon kan förvänta sig av tiden efter utskrivningen samt om att det är vanligt med symtom som matleda, illamående, diarréer, reflux och nedstämdhet.

Det är viktigt att patienten är väl informerad om sin sjukdom, dess diagnostik och behandling genom hela vårdkedjan. Informationen ska vara saklig och bör ges både muntligt och skriftligt. Det är en fördel om närstående är med när patienten informeras.

Vid utskrivningssamtalet planeras även för eventuella remisser till hemsjukvård, distriktssjuksköterska, fysioterapeut etc. Återbesök till läkare på kirurgiska kliniken sker så länge patienten är i behov av specialistvård och först därefter remitteras patienten till primärvården.

Det tar lång tid att återhämta sig efter en stor operation. Bland de patienter som överlever 5 år efter esofaguscanceroperation återhämtar sig majoriteten till en funktionsnivå jämförbar med motsvarande bakgrundsbefolkning. Dock finns det en subgrupp av patienter (15 %) som överlever esofaguscancer men som försämras över tid efter operationen och som efter 5 år mår avsevärt sämre än en motsvarande bakgrundsbefolkning (372). Detta står sig även på ett 10 års perspektiv (373). För att stödja patienterna efter behandling är det därför viktigt att i samband med återbesök fråga om eventuella symtom som viktnedgång, smärta, diarré eller reflux, eller om patienten upplever sig allmänt försämrad funktionsmässigt. Många av patienterna upplever flera symtom samtidigt och en del symtomkluster associerar till en sämre prognos på lång sikt. Genom en dialog med patienten kan eventuella åtgärder tidigt sättas in och den fortsatta uppföljningen kan intensifieras och individanpassas.

13.10 Egenvård

13.10.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

Remissversion

13.10.2 Rökning

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor, se även kapitel 13.9.

Se kapitel 13.9

13.10.3 Alkohol

Se kapitel 13.9

13.11 Fysisk aktivitet och rehabilitering under utrednings- och behandlingsfas

13.11.1 Inför kirurgi

Inför operationen bör patienten uppmanas att vara fysiskt aktiv dagligen. Vid nedsatt fysisk funktion bör patienten remitteras till fysioterapeut.

13.11.2 Under pågående radio- och kemoterapi

Även vid radio- och kemoterapi är det viktigt att vara fysiskt aktiv, framför allt för att minska risken för funktionsnedsättning och cirkulationskomplikationer. Träningen har visat sig kunna minska trötthet och öka vitalitet, aerob kapacitet och muskelstyrka (374, 375). Dock bör aktivitet såväl som intensitet anpassas efter patientens tillstånd, särskilt de första dagarna efter cellgiftsbehandling och vid dålig nutritionsstatus. Se även det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

13.11.3 Postoperativt

Primärt efter gastrektomi och esofagusresektion består de rehabiliterade insatserna av att förebygga och behandla lungfunktionsnedsättning och lungkomplikationer. Båda ingreppen är diafragmanära vilket reducerar lungvolymen avsevärt och ökar risken för lungkomplikationer (376). Dessutom påverkar patientens preoperativa andningsfunktion risken för komplikationer där faktorer som lungsjukdom, rökning, hög ålder och undernäring sänker funktionen och ökar komplikationsfrekvensen (377).

För att förbereda patienten och därigenom minska riskerna för lungkomplikationer bör preoperativ information ges av fysioterapeut. Denna information baseras på patientens preoperativa status och vilken typ av kirurgi som ska genomföras. Informationen bör omfatta respiration i samband med kirurgi, vikten av andningsträning, cirkulationsbefrämjande övningar, samt betydelsen av lägesändringar och tidig mobilisering. Patienten bör dessutom få någon form av andningshjälpmedel, se nedan (378).

13.11.4 Postoperativ andningsträning

Postoperativt sänks andningsfunktionen ytterligare på grund av faktorer som smärta, typ av smärtlindring, immobilisering, rädsla och trötthet. Det finns för närvarande inga studier som specifikt utvärderat andningsträning för patienter som genomgår gastrektomi. Däremot finns ett flertal studier som fokuserat på större övre gastrointestinal kirurgi och som visar på vikten av

Remissversion

profylaktisk andningsträning (379). När det gäller personer som genomgår thoracoabdominell kirurgi finns två randomiserade, kontrollerade studier som visar att Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) har signifikant bättre effekt än Inspiratory Resistance-Positive Expiratory Pressure (IR-PEP) efter esofagusresektion (380) och att kontinuerlig CPAP har bättre effekt än intermittent CPAP efter aortakirurgi (381).

Följande rekommendationer är hämtade från Riktlinjer för andningsvårdande behandling inom fysioterapi för patienter som genomgår buk- och toraxkirurg (379) ”Patienten bör ändra läge/mobiliseras så tidigt och frekvent som patientens tillstånd medger i kombination med djupandningsövningar såsom Incentive Spirometry eller PEP (tryck 10–15 cm H2O)10 andetag x 3 varje vaken timme eller CPAP (≥ 30 minuter varannan vaken timma, tryck 5–12 cm H2O). Om patienten inte klarar av att upprätthålla en adekvat ventilation p.g.a. uttröttad inandningsmuskulatur kan BilevelPAP ges. När patienten är fullt mobiliserad och när saturationen återtar normalvärden avslutas behandlingen. Denna länk leder till uppdaterade rekommendationer för andningsvårdande behandling.

13.12 Nutrition

13.12.1 Bakgrund

Sjukdomsrelaterad undernäring är vanligt förekommande hos esofagus- och ventrikelcancerpatienter och det är en oberoende riskfaktor för peri- och postoperativ morbiditet, mortalitet, minskad livskvalitet och längre vårdtid, och medför därmed ökade sjukvårdskostnader. Nutritionsbehandling minskar risken för viktnedgång och komplikationer för patienter med sjukdomsrelaterad undernäring.

Det övergripande syftet med nutritionsbehandlingen är att förbättra förutsättningarna för den enskilda patienten att genomgå en komplikationsfri behandling av sin grundsjukdom, med ett minimum av konvalescens och med bibehållen livskvalitet. Ett gott näringstillstånd är en förutsättning för ett bra behandlingsresultat.

Sjukdomsrelaterad undernäring förekommer hos cirka 60% av alla patienter med esofaguscancer, vid ventrikelcancer är siffrorna något lägre. En viktförlust på 13–16 % i samband med esofaguscancer nämns ofta i litteraturen. Sjukdomsrelaterad undernäring är en oberoende riskfaktor vid kirurgi p.g.a. en generellt ökad risk för komplikationer av typen anastomosinsufficiens, sårruptur, lungkomplikationer och andra infektiösa komplikationer. Det innebär därför en ökad risk för morbiditet och mortalitet, och som en konsekvens av detta även för ökade kostnader i vården (382, 383).

Orsaken till sjukdomsrelaterad undernäring är komplex och multifaktoriell. Hos patienter med esofaguscancer är dysfagi ett tidigt symtom vilket av uppenbara skäl påverkar patientens ätförmåga negativt. En annan sannolikt underskattad orsak är anorexi, dvs. matleda, vilken kan betraktas som en normal fysiologisk reaktion när organismen belastas vid såväl akut som kronisk sjukdom liksom vid trauma av olika slag. Förekomst av såväl dysfagi som anorexi bör kontrolleras i samband med utredning.

När cancersjukdomen leder till en inflammationsreaktion innebär det ytterligare förändringar i metabolismen, med en ökning av energiomsättningen i vila och av proteinnedbrytningen i muskulaturen (384). Begreppet kakexi har införts i sjukvården för att tydliggöra den sjukdomsrelaterade inflammationens betydelse för behandling av undernäring. Detta är tydligt beskrivet i Socialstyrelsens ”Näring för god vård och omsorg” och av Fearon et al (385). Hos

Remissversion

esofaguscancerpatienter är kakexin mer påtaglig i det palliativa skedet, se 4.1.2.3. Detta innebär att man inte alltid kan förvänta sig samma positiva effekt av nutritionsbehandling vid cancersjukdom som vid ren svält.

Den sjukdomsrelaterade undernäringen kan även vara en bieffekt till onkologisk behandling samt till smärta, oro och ångest, som är andra viktiga komponenter i sjukdomspanoramat.

13.12.2 Diagnostik

Det viktigaste sättet att identifiera en undernärd patient är en anamnes avseende viktförlust (386). En viktförlust på mer än 5% av ursprunglig kroppsvikt under den senaste 3-månadersperioden innebär en risk för undernäring.

Låga halter av viscerala proteiner, t.ex. ett S-Albumin mindre än 35 g/liter, har historiskt ofta förknippats med undernäring, men den viktigaste orsaken till detta är snarare organismens reaktion på sjukdom, trauma eller annan belastning med bl.a. en ökad inflammatorisk reaktion som gemensam nämnare.

Nya studier tyder på att kompletterande mätning av kroppssammansättning vid viktförlust med t.ex. bioimpedans eller DT-baserad teknik ger viktig information om patientens nutritionsstatus. Dessa mätningar har dock inte någon plats i vanlig klinisk praxis idag (386).

13.12.3 Preoperativ nutrition

Nutritionsbehandling kan minska risken för viktnedgång och komplikationer, vilket kan ge kortare vårdtid för patienter med sjukdomsrelaterad undernäring. Behandlingen innefattar såväl noggrann utredning som åtgärder och uppföljning med en eller flera nutritionsterapier (383, 387). Åtgärden är i de flesta studier en kombination av kostrådgivning och kosttillägg vilket visat sig ge god effekt. En patient som bedöms ha ett otillräckligt energiintag kan ordineras tätare måltider, energi- och proteinrik mat, kosttillägg samt eventuellt ändrad konsistens på maten för att underlätta sväljning vid dysfagi. I svåra fall kan en nasogastrisk nutritionssond sättas in för att säkra näringsintaget preoperativt.

Nutritionsstöd i form av oral och/eller enteral näringstillförsel bör övervägas till svårt undernärda patienter, (> 10% viktförlust senaste 6 mån), i åtminstone två veckor före större kirurgi även om det innebär försenad operation (383). En avvägning måste göras mellan vinsterna med behandlingen och risken med att operationen blir uppskjuten. Mängd och val av nutritionsstöd måste individanpassas, men en riktlinje är att det totala energiintaget bör motsvara åtminstone det basala energibehovet. Hos en frisk vuxen individ uppgår det till cirka 30 kcal/kg kroppsvikt/dag.

Såväl kosttillägg som enteral nutrition leder till ett ökat intag av protein, energi och mikronutrienter och är oftast att föredra framför parenteral nutrition, om inte någon kontraindikation föreligger.

Nutritionsbehandlingen reducerar signifikant risken för postoperativa komplikationer efter gastrointestinal kirurgi (387-389).

Vid onkologisk behandling före operation, s.k. neoadjuvant terapi, är det vanligt med bl.a. trötthet, anemi och biverkningar som anorexi, illamående, mucosit, förändrat smaksinne och diarré. De har en direkt eller indirekt inverkan på all matrelaterad aktivitet. Graden av sväljningssvårigheter i samband med radioterapi, främst på grund av esofagit, varierar. Många studier visar att graden av dysfagi förbättras under den onkologiska behandlingen före operation, vilket gör det lättare för patienten att äta.

Remissversion

Fasteperioden inför operation bör minimeras för att patientens energidepåer ska bibehållas i högsta möjliga grad (388). Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI) har tagit fram nationella kliniska riktlinjer för detta.

13.12.4 Interventionell behandling av nutritionsproblematik

Tumörer i esofagus och ventrikel kan debutera med dysfagi eller ventrikelretention, vilket oftast kan hanteras enbart med modifierad kost eller kosttillägg. Om ett tillräckligt näringsintag inte kan uppnås trots oralt nutritionellt stöd uppstår problem. Tidig start av neoadjuvant terapi kan ofta inducera snabb respons vid esofaguscancer och därmed minskad dysfagi (390).

Samtliga tillgängliga tekniker för att hantera nutritionen hos patienter som har svår dysfagi och lång tid till start av neoadjuvant terapi har olika nackdelar. Nasogastrisk eller nasojejunal sond kan övervägas men tolereras inte alltid under längre perioder och kan också innebära en ökad risk för aspiration. PN är resurskrävande och innebär en risk för kateterrelaterade infektioner. Vid striktur erande distal ventrikelcancer med svår ventrikelretention kan dock PN vara ett förstahandsalternativ om man inte vill utföra subakut ventrikelresektion.

Användandet av preoperativ PEG är olämpligt vid ventrikelcancer eftersom det finns en risk för penetration av tumören. PEG är också delvis kontroversiellt vid esofagus-cardiacancer eftersom det finns fall där detta lett till att man senare inte kunnat använda ventrikeln för rekonstruktion efter esofagektomi p.g.a. att arteria gastroepiploica skadats i samband med insättandet av PEG. I en relativt stor kontrollerad fallserie har man emellertid visat att resultaten av preoperativ PEG varit goda (389) och vid en del centrum anläggs PEG rutinmässigt hos patienter med svår dysfagi orsakad av tumörväxt eller strålningsinducerad esofagit.

Om preoperativ PEG ska läggas måste detta alltid göras med introducerteknik. Så kallad ”pull-teknik” ska inte användas eftersom detta innebär en risk för spridning av cancerceller till bukväggen. Ytterligare ett alternativ är att anlägga jejunostomi, antingen via minilaparotomi eller med laparoskopisk teknik. En stor okontrollerad fallserie har visat goda resultat hos patienter som fått laparoskopisk jejunostomi innan neoadjuvant terapi före minimalinvasiv esofagektomi (391).

Jejunostomi före neoadjuvant terapi vid ventrikelcancer med svåra nutritionsproblem är också ett möjligt alternativ, men det finns inte mycket litteratur om detta. Preoperativ esofagusstent används ibland utan noggrant övervägande vid akut debuterande dysfagi. Esofagusstent bör dock undvikas om behandlingsintentionen är kurativ eftersom expansionen av stentet i tumören kan leda till spridning av cancerceller. En nyligen publicerad kontrollerad studie visar att preoperativ stent försämrar överlevnaden efter esofagektomi (392). Motsvarande studier för duodenalstent vid distal ventrikelcancer saknas men det är rimligt att anta att samma förhållande föreligger även här.

13.12.5 Nutritionsstöd i palliativ fas

Patienten ska regelbundet och rutinmässigt följas vad gäller näringsstatus, aptit och vikt. Värdering av nutritionell risk ska påbörjas tidigt i sjukdomsförloppet.

Kakexi definieras som viktförlust > 5% under de senaste 6 månaderna eller pågående viktförlust på > 2% hos en patient med antingen BMI < 20 eller med sarkopeni (393).

Cancerutlöst kakexi kännetecknas av ett systemiskt inflammatoriskt tillstånd med förlust av aptit (anorexi), viktnedgång och ökad metabolism, vilket skiljer tillståndet från svält. Den av tumören

Remissversion

orsakade systemiska inflammationen leder till hypermetabolism, vilket i sin tur medför ökad nedbrytning av muskelprotein. Dessutom ses insulinresistens och ökad lipolys. Viktförlusterna innebär att patientens immunförsvar försämras samt att patienten får minskad ork och försämrad livskvalitet. Viktförlusterna medför även risk för sämre resultat av onkologisk (inklusive palliativ) behandling (394).

Patienter med avancerad cancer ska tidigt genomgå nutritionsbedömning. En viktig rutin är att efterfråga och notera viktförlust; patientens aktuella BMI har däremot mindre betydelse. I bedömningen ingår om det finns någon nutritionell risk, dvs. om patienten haft en viktnedgång på 5–10% under de senaste 3–6 månaderna eller om patienten förväntas ha ett energiintag på mindre än 60–70% av sina behov under de kommande veckorna. I så fall ska en åtgärdsplan läggas upp i samråd med kirurg och/eller onkolog, dietist och kontaktsjuksköterska.

Syftet är att ha en individuell plan utifrån patientens grad av kakexi, förväntad överlevnad och eventuell palliativ onkologisk behandling, och kunna sätta in lämplig nutritionsbehandling. Ett lämpligt verktyg för att screena nutritionsstatus och göra riskbedömning är SGA (subjective global assessment) eller PG-SGA (patient-generated subjective global assessment). PG-SGA är en modifierad form av SGA som är speciellt framtagen för cancerpatienter (395, 396).

13.12.5.1 Tilläggsnutrition

Enligt riktlinjer utformade av The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) är det indicerat med tilläggsnutrition, enteralt eller parenteralt, hos motiverade patienter med ett acceptabelt allmäntillstånd och förväntad överlevnad på minst 2–3 månader, såvida inte adekvat energiintag kan uppnås med anpassad proteinrik kost och kosttillägg (273). Den amerikanska motsvarigheten, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), rekommenderar tilläggsnutrition enteralt eller parenteralt vid förväntat överlevnad på minst 40–60 dagar hos patienter som är fysiskt och psykiskt kapabla att medverka i vården av sig själva (274).

Tidigt insatta behandlingsinsatser kan bromsa den cancerutlösta kakexin och ge patienten förbättrad livskvalitet. Tidigt insatt parenteral nutrition har i studier visats ge en förbättrad energibalans, ökad fysisk förmåga, förbättrad livskvaliteten och i vissa fall en förlängd överlevnad (385, 397). Patienternas livskvalitet ska vara i fokus, och valet av metod för näringsstöd måste vara noga förankrat hos patienten.

Enbart traditionell näringsbehandling har i studier inte visats ge adekvat effekt på viktutvecklingen trots tillförsel som täckt energi- och proteinbehovet (398, 399). Den traditionella näringsterapin verkar bevara fettväv och vätskemängd hos cancerpatienter, men ger enbart en mindre ökning av muskelmassan (lean body mass). Detta tolkas som ett resultat av de metabola störningar som ses i samband med cancerutlöst kakexi. En multimodal handläggning är därför nödvändig vid behandlingen (394).

Enteral tilläggsnutrition kan enklast ges med näringsdrycker förutsatt att patienterna kan svälja och har tillräcklig aptit. Enteral nutrition kan även ges via en gastrostomi, som anläggs via endoskopisk teknik (så kallad PEG), eller via en liten laparotomi. Om tumören eller patientens rekonstruktion gör det omöjligt att anlägga en gastrostomi kan en kateterjejunostomi anläggas. Parenteral nutrition ges via picc-line eller en central venös port (exempelvis PAC). Tillförsel av insulin (0,11 enheter/kg/dag) tillsammans med parenteral nutrition medför förbättrad metabol kontroll och förlängd överlevnad (400), och det kan övervägas enligt ESPEN guidelines (385).

Remissversion

Tumörens lokal och striktur erande utbredning kan i sig leda till svårigheter att äta på grund av passagehinder och/eller smärtor. Endoskopisk nedläggning av stent alternativt radioterapi kan då vara aktuellt (se kapitel 12). Inför radioterapi bör man överväga att anlägga nasogastrisk sond, gastrostomi eller en centralvenös port (PAC) eftersom radioterapi initalt kan orsaka förvärrad dysfagi.

Tabell 6: Behandling vid hotande eller etablerad cancerorsakad anorexi-kakexi hos motiverad palliativ patient med minst 2 mån förväntad livslängd och acceptabelt allmäntillstånd.

Regim		Kommentar
Tilläggsnutrition oralt	Anpassad kost, näringsdrycker	Energi- och proteinrik kost
Tilläggsnutrition enteralt	Gastrostomi	
	Kateterjejunostomi	
Tilläggsnutrition parenteralt	Central venös port (t.ex. PAC)	Parenteral nutrition kan kombineras med insulin (0,11 enheter/kg/dag)
	Picc-line	

13.12.6 Kostråd efter esofagus- eller ventrikelresektion

Då volymen i ventrikeltuben är begränsad och motoriken inte helt optimal till en början behöver patienten anpassa sitt matintag till många och små, gärna energiberikade måltider. De första veckorna efter operationen bör patienten undvika klibbiga och trådiga livsmedel.

Dumping är vanligare hos gastrektomerade patienter men ses även hos esofagektomerade patienter och delas in i tidig och sen dumping. Kostråden vid dumping är att minska intag av snabba kolhydrater som godis, kakor, söta drycker samt äta flera små måltider, begränsa intag av dryck under och efter måltid. Vidare rekommenderas att man ökar intaget av proteinrika livsmedel till alla måltider samt att öka intag av fett till måltiderna.

Remissversion

KAPITEL 14

Uppföljning och rehabilitering efter kurativt syftande behandling

Remissversion

Sammanfattning

- Uppföljningen har två huvudsakliga syften: att följa patientens behov av rehabilitering och i vissa fall upptäcka tidigt återfall.
- Uppföljning och rehabilitering ska vara individanpassad och behovsstyrd
- I Min vårdplan ska framgå mål med uppföljning, patientens individuella uppföljningsplan och vad patienten ansvarar för själv
- Kontaktsjuksköterskan har en viktig uppgift i att koordinera uppföljningen och i att upprätta Min vårdplan.

Sammanfattning av råd till primärvården efter avslutad uppföljning i slutenvård

- Om symtom uppstår som gör att recidiv kan misstänkas rekommenderas DT thorax-buk-undersökning.
- Efter gastrektomi ska patienten ha livslång substitution av vitamin B12
- Efter esofagusresektion med ventrikeltubs rekonstruktion är det vanligt med sur reflux. Patienter som genomgått esofagusrekonstruktion med ventrikeltub bör erbjudas profylaktisk behandling med protonpumpshämmare under minst 3 månader, då detta har visats ge signifikant minskad risk för anastomosstriktur. Patienterna behöver därefter i många fall ha protonpumpshämmare som stående ordination eller vid behov livet ut, behandlingen ska då vara symtomstyrd
- Någon grad av bestående sväljningssvårigheter är vanligt efter behandling för esofaguscancer. Om symptomen förvärras ska man överväga att göra en gastroskopi.

14.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningens huvudsakliga syften är att följa patientens rehabiliteringsbehov och i vissa fall att upptäcka återfall. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den

- en tydlig ansvarfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

14.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

Tabell 7. Behov som särskilt bör uppmärksammas för patientgruppen

Behov	Lämpliga rehabiliteringsåtgärder	Ansvar för bedömning	Tidplan /intervall
Viktnedgång och nutritionsbesvär *	Kontakt med dietist	Kontaktsjuksköterska och ev. dietist	Behovsstyrt
Gastro-intestinala symtom	Läkarkontakt	Kontaktsjuksköterska/läkare	
Förhöjda nivåer av ångest och nedstämdhet	Kontakt med kurator/primärvård		
Nedsatt lungfunktion	Läkar- och eventuellt fysioterapeutbedömning		
Smärta och nedsatt rörlighet i bröstkorg och axlar	Egen träning efter kontakt med fysioterapeut		

* Efter kirurgisk behandling ser man ofta en viktminskning på 5-12% under de första 6 månaderna efter operationen och hälften av patienterna minskar mer än 10% av sin preoperativa vikt (401).

Vanliga nutritionsrelaterade problem efter esofagektomi är dysfagi, reflux, onormal ventrikeltömning, brist på hunger, förändrad smakupplevelse, tidig mättnad, dumping, ökad avföringsfrekvens samt fluktuerande kroppsvikt (402-406).

När man planerar uppföljning för patienter med särskilt komplexa behov så bör detta ske i form av en multi-disciplinär konferens där läkare, kontaksjuksköterska, kurator, dietist och fysioterapeut ingår. Aven andra kompetenser kan behövas, t.ex. primärvårdsläkare eller personal från hemsjukhus.

Remissversion

14.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Tilltagande dysfagi
- Viktnedgång
- Psykiska symtom, tex sömnsvårigheter, ökad nivå av ångest och nedstämdhet
- Otillräcklig smärtkontroll

14.4 Kontroll av återfall

Vetenskapliga studier ger inget stöd för att tidig upptäckt av återfall genom regelbundna postoperativa kontroller ger någon överlevnadsvinst vid dessa tumörformer. Undantaget är efter kurativt syftande onkologisk behandling av esofaguscancer (se kapitel nedan).

Ett annat undantag är efter endoskopisk resektion eller ablation där man rekommenderar gastroskopi med biopsitagning i resekerad och/eller abladerad slemhinna. Rekommenderade surveillanceintervall är 3 och 6 månader efter avslutad behandling och sedan årligen inom ett surveillanceprogram. (+)

14.5 Förslag till uppföljningsintervall

Efter utskrivning från sjukhus bör behandlande enhet ha en snabb uppföljande kontakt med patienten, t.ex. genom telefonkontakt redan en vecka efter utskrivning. I tabellen nedan anges basuppföljning, d.v.s. miniminivå. Uppföljningen ska vara behovsstyrd och majoriteten av patienterna kommer att ha en betydligt mer omfattande uppföljning än vad som anges i tabellen.

Remissversion

14.5.1 Uppföljning efter kirurgisk eller endoskopisk resektionsbehandling

		PAD-svar samt åtgärder enligt checklista	Nutritionsbedömning av dietist	Efter endoskopisk behandling: endoskopiska kontroller för upptäckt av metakron cancerutveckling*.	Läkarbesök	Förnyad behovsbedömning, rehabilitering
År 1	2 veckor		x			
	4 veckor	x	x		x	x
	6 veckor		x			
	3 månader		Behovsstyrt**	X		
	6 månader			x		x
	12 månader			x		x
År 2	24 månader			x		
År 3	36 månader			x		
År 4	48 månader			x		
År 5	60 månader			x		

*Se även kapitel 11.4
** När patienten är viktstabil utan enteral tilläggsnutrition kan uppföljningen vara glesare, t.ex. var tredje månad upp till 12 månader efter operationen.

Checklista för 4-veckorskontroll:

- Efter splenektomi: vaccination mot pneumokocker om det inte gjordes innan operationen.
- Efter gastrektomi: substitution av vitamin B12 livslångt
- Vid subtotal ventrikelresektion: eventuell eradikering av Helicobakter pylori.
- Efter esofagusresektion med ventrikeltubsrekonstruktion: profylaktisk behandling med protonpumpshämmare under minst 3 månader.
- Genomgång av rutiner för sjukskrivning och receptförskrivning

Remissversion

14.5.2 Uppföljning efter definitiv kemoradioterapi mot esofagsucancer, patienter som kan bli aktuella för eventuell salvagekirurgi

		DT (hals) thorax-buk	Gastroskopi ± px	TSH och T4 om sköldkörteln ingått i strålfältet	PET	Läkarbesök	Förnyad behovsbedömning, rehabilitering
År 1	6 veckor	x	x	x	Vid behov	x	x
	4,5 månader	x	x	x		x	
	8 månader	x	x	x		x	
	12 månader	x	x	x		x	x
År 2	16 månader	x	x	x		x	
	20 månader	x	x	x		x	
	24 månader	x	x	x		x	
År 3	30 månader	x	x	x		x	
	36 månader	x	x	x		x	

14.5.3 Uppföljning efter definitiv kemoradioterapi mot esofagsucancer, patienter som *inte* är aktuella för salvagekirurgi

För patienter som redan på förhand bedöms olämpliga för eventuell salvagekirurgi finns sannolikt ingen poäng med att aktivt leta recidiv i avsaknad av symtom. De följs med samma åtgärder som ovan men efter behov. För båda grupperna är det angeläget med klinisk uppföljning avseende seneffekter, t ex postradioterapeutisk striktur som kan behöva dilateras.

14.6 Ansvar

Kontaktsjuksköterskan har en viktig uppgift i att koordinera uppföljningen i samråd med ansvarig läkare och övriga professioner. Kontaktsjuksköterskan utgör även patientens viktigaste kontaktyta mot den behandlande kliniken. Kontaktsjuksköterskan ska även erbjuda stöd och vid behov erbjuda patienten kontakt med annan profession, t.ex. kurator, dietist, fysioterapeut eller arbetsterapeut.

Sjukskrivning och receptförskrivning sköts enligt lokala rutiner men patienten ska informeras om vem som har ansvaret för detta.

Remissversion

14.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå.

14.8 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten.

Följande rehabiliteringsbehov/symtomkontroll för seneffekter ska följas livslångt i primärvården:

- Efter gastrektomi ska patienten ha livslång substitution av vitamin B12.
- Efter esofagusresektion med ventrikeltubs rekonstruktion är det vanligt med sur reflux. Patienter som genomgått esofagusrekonstruktion med ventrikeltub bör erbjudas profylaktisk behandling med protonpumpshämmare under minst 3 månader, då detta har visats ge signifikant minskad risk för anastomosstriktur. Patienterna behöver därefter i många fall ha protonpumpshämmare som stående ordination eller vid behov livet ut, behandlingen ska då vara symtomstyrd.
- Vid symtom på dumping ska patienten ges anpassade kostråd, se avsnitt 13.12.6 Kostråd efter esofagus- eller ventrikelresektion.
- Om symtom uppstår som gör att recidiv kan misstänkas rekommenderas DT thorax-buk-undersökning.
- Eventuella kvarstående symptom från försämrad hjärt- lungfunktion ska följas upp och åtgärdas.
- En mindre vanlig sido-effekt är hypothyreos som kan uppstå flera år efter strålbehandling på halsen av en högt sittande esofaguscancer. Årsvisa kontroller av T4 och TSH till 5 år efter avslutad strålbehandling rekommenderas samt även vid diffusa symptom såsom trötthet, viktuppgång och nedstämdhet.
- Någon grad av sväljningsbesvär är vanligt efter behandling för esofaguscancer. Om symptomen förvärras ska man överväga att göra en gastroskopi.

Standardiserad information om detta bör ges till både patienten och primärvården.

14.9 Bakgrund och evidensläge

Det finns få vetenskapliga studier som kan vägleda i hur en uppföljningsplan efter kurativt syftande behandling bör se ut.

Rekommendationerna i detta kapitel grundar sig delvis på diskussioner och föredrag under den temadag kring rehabilitering och uppföljning som NREV ordnade i oktober 2016. Här medverkande experter inom olika områden samt patienter och personal.

Efter definitiv kemoradioterapi är persisterande lokal sjukdom eller lokalrecidiv vanligt förekommande (142) men det saknas prospektiva studier på optimal uppföljning. I retrospektiva

Remissversion

genomgångar (93, 407) av västerländska patienter som har genomgått salvagekirurgi har man sett en 5-årsöverlevnad på 30–45%. Då majoriteten av återfallen kommer de två första åren bör de patienter som kan vara aktuella för salvagekirurgi i händelse av icke-komplett remission eller lokalrecidiv följas noggrant de första åren. För patienter som redan på förhand bedöms olämpliga för eventuell salvagekirurgi finns sannolikt ingen poäng med att aktivt leta recidiv i avsaknad av symtom. För båda grupperna är det dock angeläget med klinisk uppföljning avseende seneffekter, t ex postradioterapeutisk striktur som kan behöva dilateras. Om tyreoidea har ingått i strålfältet bör tyreoideaprover följas med tanke på risken för sekundär hypotyreos.

Remissversion

KAPITEL 15

Underlag för nivåstrukturering

Rekommendationer

- Centralisering av esofaguskirurgin och ventrikelcancerkirurgin ska ske då det medför vinster i morbiditet, mortalitet, överlevnad och hälsoekonomi. (+++)
- Sjukhusvolymerna av esofagusresektion och gastrektomi i Sverige är ur denna aspekt generellt låga och man borde se förbättrade resultat efter kirurgi om volym av operationer per sjukhus ökade (+++)

Mot bakgrund av nedan beskriven forskning har samtliga Sveriges regioner under 2016 beslutat att:

Kirurgi i botande syfte vid definierade ovanliga tillstånd från och med 1 januari 2017 enbart ska bedrivas vid 2 sjukhus i Sverige; Karolinska universitetssjukhuset och Skånes Universitetssjukhus. Definierade ovanliga tillstånd kan vara:

- Cervikal esofaguscancer
- T4-tumörer med överväxt på omgivande organ som kräver multiviscerala resektioner efter onkologisk behandling – ”downstaging”
- Rekonstruktion efter resektion av esofagus/esofagussubstitut efter exempelvis postoperativ komplikation
- Rekonstruktion med mikrokärlanastomos, exempelvis med fritt tunntarmstransplantat och ”supercharging”
- Omhändertagande av esofago-respiratoriska fistlar utan samtidig extensiv tumörväxt.

Regionala cancercentrum i samverkan har dessutom rekommenderat regionerna att koncentrera kurativt syftande kirurgi vid övrig matstrupscancer och magsäckscancer till ett sjukhus per sjukvårdsregion, dvs 6 sjukhus i Sverige.

I den internationella litteraturen finns stöd för att strukturella och organisatoriska faktorer påverkar patientens kort- och långsiktiga prognos vid cancerbehandling. Självfallet ger motsvarande samband hälsoekonomiska konsekvenser eftersom komplikationer och deras behandling är oerhört kostnadsdrivande.

För esofaguscancer finns många studier som talar för att högvolymscentra för esofaguscancerbehandling ger signifikant lägre morbiditet och mortalitet, och bättre långtidsöverlevnad (18, 130, 408, 409), medan andra inte kunnat finna detta samband (410). Sjukhusvolym är sannolikt en ”proxy-variabel” som påverkas av den spetskompentens som finns i hela det utredande och behandlande nätverket av specialister inom sjukhusets resurser, t.ex. inom anestesi- och intensivvård, omvårdnad, rehabilitering och nutrition, även om den enskilda kirurgens vana visat sig spela en betydande roll (279). En omfattande centralisering av esofaguscancerkirurgin i Danmark har medfört minskad risk för anastomosläckage, fler skördade lymfkörtlar och minskad 30- och 90-dagarsmortalitet. Någon påverkan på två- och femårsmortaliteten kunde man dock inte se (411).

Remissversion

För ventrikelcancer finns ett liknande samband. E.n nyligen publicerad nationellt omfattande fransk studie rapporterar signifikant lägre 90-dagarsmortalitet efter ventrikelcancerkirurgi hos hög-volymsjukhus (412). I denna studie definierades låg-volymsjukhus som <20 ingrepp per år vilket innebär att majoriteten av svenska sjukhus skulle definieras som låg-volym i den studien. Även för ventrikelcancer finns enstaka studier som inte finner samband mellan volym och utfall (413).

Sammantaget finns samma samband mellan volym av kirurgi och utfall för både ventrikelcancer och esofaguscancer vilket innebär att antalet operationer per sjukhus bör öka i Sverige för att förbättra resultat efter kirurgi. Vilka absoluta volymnivåer som bör uppnås är svårvärderat men ett grovt riktvärde kan vara minst cirka 20 av respektive typingrepp per år (414-416). Den franska studien rapporterar dock att mortaliteten minskade även då man jämförde enheter som opererade mellan 40–60 patienten årligen med de centra som opererade >60 patienter årligen (412).

Ur ett svenskt perspektiv är esofaguscancer och ventrikelcancer relativt sett ovanliga cancersjukdomar, vilket ökar behovet av samordning av resurser och specifik kompetens. Antalet sjukhus som utför dessa operationer har minskat kraftigt det senaste decenniet. Särskild vikt måste i detta sammanhang läggas vid ett brett kunskapsutbyte och bra informationsvägar mellan de sjukhus som samarbetar kring dessa patienter och regionala och nationella multidisciplinära konferenser har en nyckelroll.

Remissversion

KAPITEL 16

Kvalitetsregister

16.1 Bakgrund

Nationellt kvalitetsregister för esofagus- och ventrikelcancer (NREV) startade 2006 efter ett beslut från SFÖAK (Svensk förening för övre abdominell kirurgi) om att förstärka kvalitetsarbetet kring olika kirurgiska verksamhetsområden. Registret är utsett till nationellt kvalitetsregister av SKR och stöds av Socialstyrelsen. Regionalt cancercentrum i Umeå administrerar den internetbaserade registerportalen (INCA). Sedan 2007 har SKR och sjukvårdshuvudmännen ansvaret för drift, utveckling och finansiering av kvalitetsregistren. Databasen för NREV finns på IT-plattformen INCA. Huvudman för NREV är Region Skåne, nationellt stödteam vid Regionalt cancercentrum norr i Umeå ger administrativt stöd samt stöd för registerutveckling, statistik och analys till registret.

I och med att registrering i NREV formellt också gäller som canceranmälan till cancerregistret, är NREV ett diagnosregister för all adeno- och skivepitelcancer i esofagus och ventrikel. NREV har hela tiden utvecklats och 2011 tillkom även en modul för onkologisk behandling. NREV:s långsiktiga mål är att i Sverige registrera all behandling och dess effekter, inklusive palliativa åtgärder, för adeno- och skivepitelcancer i esofagus och ventrikel.

I styrgruppen finns representanter för kirurgi, onkologi, patologi, epidemiologi, statistik, systemvetenskap och vårdvetenskap. Representationen omfattar alla sjukhusnivåer, läkare, sjuksköterskor, patientförening och representanter från Regionala cancercentrum.

16.2 Syfte

Syftet med registret är att stödja lokalt förbättringsarbete och att beskriva utvecklingen av behandling och komplikationer inom de aktuella diagnosområdena. Det kan dessutom utgöra underlag för analys och klinisk forskning, inkluderande livskvalitet och hälsoekonomi.

16.3 Mål

- Att vara ett rikstäckande register för esofagus- och ventrikelcancer i Sverige. (Ovanligare tumörformer som lymfom, sarkom, GIST, malignt melanom och neuroendokrina tumörer som registreras i andra register exkluderas från och med 2009-01-01.)
- Att för diagnoserna esofagus- och ventrikelcancer registrera all resektionskirurgi, onkologisk behandling samt vissa palliativa åtgärder.
- Att registrera komplikationer och överlevnad samt livskvalitet.
- Att möjliggöra hälsoekonomiska analyser, utvärdera livskvalitet och underlätta för forskning inom området.
- Att successivt inkludera onkologisk terapi, samt palliativ behandling mer i detalj.

Remissversion

16.4 Innehåll – blanketter i NREV

Diagnos- och patientdata (canceranmälan, demografiska data och behandlingsplan): registreras för alla patienter. Dessutom registreras:

- Operationsdata: (ifylles direkt efter resektionskirurgi).
- Vårddata, PAD och komplikationer (ifylles vid kontroll 1 månad postoperativt).
- Onkologisk behandling (registreras i efterhand årligen).
- Livskvalitetsformulär QLQ C30 + QLQ OG25 + EQ5D (formulär hemsändes till patienten ett år efter diagnos).

Registret möjliggör beräkning av väntetider från diagnos till behandlingsbeslut samt från behandlingsbeslut till kirurgisk eller onkologisk åtgärd, andel med behandlingsbeslutet taget i multidisciplinär konferens, vårdtider efter resektionskirurgi, 30 dagars-mortalitet, komplikationer, långtidsöverlevnad och livskvalitet med mera.

16.5 Inklusionskriterier

- Alla nydiagnostiserade fall med skivepitelcancer eller adenocarcinom i esofagus eller ventrikel som ej omfattas av exklusionskriterierna (se nedan). Detta gäller oavsett behandling.
- Fall med grav dysplasi (cancer in situ).

16.6 Exklusionskriterier

- Tumörfynd vid obduktion
- Fall då PAD endast anger misstanke om cancer
- Patienter som ej är folkbokförda i Sverige
- Patienter som behandlats utomlands (om diagnostik skett i Sverige ska detta dock registreras).

Remissversion

KAPITEL 17

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

17.1 Kvalitetsindikatorer och målnivåer

- Alla svenska sjukhus där behandling av cancer i esofagus eller ventrikel görs ska delta i och rapportera till det nationella kvalitetsregistret (NREV).
- Patienter med välgrundad misstanke om esofagus- eller ventrikelcancer ska utredas enligt standardiserat vårdförlopp.
- Patienter som utreds för cancer i esofagus eller ventrikel ska diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK) på minst regional nivå.
- Indikatorer följs och presenteras i regionala och nationella rapporter från RCC/NREV (Nationellt register för esofagus- och ventrikelcancer).

För att kunna mäta och följa upp åtgärder inom vården krävs mätvärden – indikatorer – som mått på kvalitets- och effektivitetsmål. Socialstyrelsen har i samråd med Sveriges Kommuner och Regioner utarbetat nationella kvalitetsindikatorer som ska spegla olika aspekter av kvalitet inom hälso- och sjukvården. I arbetet med standardiserade vårdförlopp har dessutom ett antal indikatorer som fokuserar på vårdförloppet tagits fram.

De övergripande kvalitetsindikatorerna framtagna för allmän cancersjukvård är:

- Överlevnad och dödlighet
- Multidisciplinär bedömning i enlighet med fastställda vårdprogram
- Täckningsgrad i nationellt kvalitetsregister med tillhörande regionalt/nationellt vårdprogram
- Ledtider för utredning och behandling som definieras i ”Esofagus och ventrikelcancer, beskrivning av standardiserat vårdförlopp”.
- Användning av NRS skala (Numeric Rating Scale, 0–10) för skattning av smärta i det palliativa skedet
- Registrering av dödsfall i Svenska palliativregistret
- Ordination av opioid parenteralt vid behov mot smärta till patient i livets slutskede
- Tillgång till kontaktsjuksköterska/motsvarande med tydligt definierat uppdrag och koordinerande funktion inom respektive verksamhet
- Patientrapporterade utfall och erfarenheter av cancervård (PROM och PREM).

Remissversion

KAPITEL 18

Referenser

1. Huang J, Koulaouzidis A, Marlicz W, Lok V, Chu C, Ngai CH, et al. Global Burden, Risk Factors, and Trends of Esophageal Cancer: An Analysis of Cancer Registries from 48 Countries. Cancers (Basel). 2021;13(1).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
3. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut. 2015;64(3):381-7.
4. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. Ann Oncol. 2014;25(1):283-90.
5. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. Br J Cancer. 2009;101(5):855-9.
6. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer. 1998;83(10):2049-53.
7. Cancer Statistics Sweden 1958-2017. : The National Board of Health and Welfare.; [Available from: http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer
8. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF, Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. JAMA. 1995;274(6):474-7.
9. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 1999;340(11):825-31.
10. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, et al. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. Cancer Causes Control. 2000;11(3):231-8.
11. IARC. Infection with Helicobacter pylori. In: Shistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. In: IARC, editor. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 61. Lyon: IARC; 1994. p. 177-202.
12. 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(2):85-92.
13. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst. 1997;89(17):1277-84.
14. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncology. 2001;2(9):533-43.
15. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1090-8.
16. Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study. Lancet Oncol. 2005;6(11):864-70.
17. Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. Br J Surg. 2010;97(2):235-9.
18. Rouvelas I, Lagergren J. The impact of volume on outcomes after oesophageal cancer surgery. ANZ J Surg. 2010;80(9):634-41.
19. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45(6):931-91.

REMISSVERSION

20. Wouters MW, Karim-Kos HE, le Cessie S, Wijnhoven BP, Stassen LP, Steup WH, et al. Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? Ann Surg Oncol. 2009;16(7):1789-98.
21. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. N Engl J Med. 2011;364(22):2128-37.
22. Nationell kvalitetsregisterrapport matstrups- och magsäckscancer. : RCC i Samverkan; [Available from: http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/matstrupe-och-magsack/kvalitetsregister/.
23. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. Int J Cancer. 2000;85(3):340-6.
24. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). Cancer Causes Control. 2001;12(8):721-32.
25. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. Annals of cardiothoracic surgery. 2017;6(2):119-30.
26. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy. 2005;37(6):570-8.
27. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, ten Kate FJ, et al. Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. Gastrointestinal endoscopy. 2008;67(4):604-9.
28. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology. 1982;82(2):228-31.
29. Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, Seyrig JA, Barbier JP, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. Endoscopy. 2006;38(7):690-5.
30. Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2010;28(9):1566-72.
31. ECOG Performance Status The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [Available from: https://web.archive.org/web/20130511115622/http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html.
32. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. Gastrointestinal endoscopy. 2012;75(2):242-53.
33. Thomas T, Gilbert D, Kaye PV, Penman I, Aithal GP, Ragunath K. High-resolution endoscopy and endoscopic ultrasound for evaluation of early neoplasia in Barrett's esophagus. Surg Endosc. 2010;24(5):1110-6.
34. Pech O, May A, Gunter E, Gossner L, Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2223-9.
35. May A, Gunter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. Gut. 2004;53(5):634-40.
36. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, Bhagat G, Okpara N, Rotterdam H. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. Gastrointestinal endoscopy. 2005;62(1):16-23.
37. Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. Gastrointestinal endoscopy. 2004;60(5):703-10.
38. Bergeron EJ, Lin J, Chang AC, Orringer MB, Reddy RM. Endoscopic ultrasound is inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(2):765-71: Discussion 71-3.
39. Bartel MJ, Wallace TM, Gomez-Esquivel RD, Raimondo M, Wolfsen HC, Woodward TA, et al. Role of EUS in patients with suspected Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: impact on endoscopic therapy. Gastrointestinal endoscopy. 2017;86(2):292-8.

Remissversion

40. Cools-Lartigue J, Spicer J, Ferri LE. Current status of management of malignant disease: current management of esophageal cancer. J Gastrointest Surg. 2015;19(5):964-72.
41. Kleinberg L, Brock M, Gibson M. Management of Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Finally a Consensus. Current treatment options in oncology. 2015;16(7):35.
42. Shimodaira Y, Elimova E, Shiozaki H, Wadhwa R, Charalampakis N, Planjery V, et al. Accuracy of EUS-FNA for distant regional lymph nodes in the initial staging of esophageal cancer (EC). 2015;33(15_suppl):4064-.
43. Edge SB. AJCC cancer staging handbook : from the AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2010.
44. Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. Endoscopy. 2001;33(6):478-83.
45. McGrath K, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1742-6.
46. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, Braden B, Maw J, Phillips-Hughes J, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. Br J Surg. 2015;102(12):1488-99.
47. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi51-6.
48. Varghese TK, Jr., Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2013;96(1):346-56.
49. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2008;98(3):547-57.
50. Sgourakis G, Gockel I, Lyros O, Hansen T, Mildenberger P, Lang H. Detection of lymph node metastases in esophageal cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(4):601-12.
51. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RC, Siersema PD, Offerhaus GJ, Ruurda JP, et al. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Eur J Surg Oncol. 2016;42(3):400-6.
52. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA, Eloubeidi MA. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129(6):1232-41.
53. Ramos RF, Scalon FM, Scalon MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016;42(9):1315-21.
54. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. Gastric Cancer. 2012;15 Suppl 1:S38-47.
55. Hu YF, Deng ZW, Liu H, Mou TY, Chen T, Lu X, et al. Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced gastric cancer. World J Gastroenterol. 2016;22(5):1859-68.
56. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: a clinical practice guideline. Current oncology (Toronto, Ont). 2017;24(5):324-31.
57. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, Kykalos S, Tsaparas P, Stamopoulos P, et al. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. Annals of gastroenterology. 2017;30(3):287-94.
58. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. J Surg Oncol. 2014;110(3):291-7.
59. Kodera Y. Gastric cancer with minimal peritoneal metastasis: is this a sign to give up or to treat more aggressively? Nagoya journal of medical science. 2013;75(1-2):3-10.
60. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. Gastric Cancer. 2012;15 Suppl 1:S27-37.
61. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. Ann Surg. 2011;253(5):934-9.
62. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2003;98(7):1521-30.

Remiss version

63. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Mod Pathol. 2012;25(5):637-50.
64. Ruhstaller T, Roe H, Thurlimann B, Nicoll JJ. The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities. Eur J Cancer. 2006;42(15):2459-62.
65. Cheifetz RE, Phang PT. Evaluating learning and knowledge retention after a continuing medical education course on total mesorectal excision for surgeons. Am J Surg. 2006;191(5):687-90.
66. Sharma A, Sharp DM, Walker LG, Monson JR. Colorectal MDTs: the team's perspective. Colorectal Dis. 2008;10(1):63-8.
67. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2002;50 Suppl 5:v1-23.
68. Courrech Staal EF, Wouters MW, Boot H, Tollenaar RA, van Sandick JW. Quality-of-care indicators for oesophageal cancer surgery: A review. Eur J Surg Oncol. 2010;36(11):1035-43.
69. Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw GR, Hodzovic I, et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. Dis Esophagus. 2006;19(3):164-71.
70. Clark GW, Roy MK, Corcoran BA, Carey PD. Carcinoma of the oesophagus: the time for a multidiciplinary approach? Surg Oncol. 1996;5(4):149-64.
71. Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. Dis Esophagus. 2006;19(6):496-503.
72. Blazeby JM, Wilson L, Metcalfe C, Nicklin J, English R, Donovan JL. Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams. Ann Oncol. 2006;17(3):457-60.
73. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(10):1172-9.
74. Improving outcomes in upper gastro- intestinal cancers. The Manual 2001.
75. Daiko H, Hayashi R, Saikawa M, Sakuraba M, Yamazaki M, Miyazaki M, et al. Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus. J Surg Oncol. 2007;96(2):166-72.
76. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. Arch Surg. 2001;136(10):1164-70.
77. Wang HW, Chu PY, Kuo KT, Yang CH, Chang SY, Hsu WH, et al. A reappraisal of surgical management for squamous cell carcinoma in the pharyngoesophageal junction. J Surg Oncol. 2006;93(6):468-76.
78. Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, Shimada H, Matsubara H, et al. Concurrent chemoradiation for patients with squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. Dis Esophagus. 2007;20(1):12-8.
79. Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, Okuno Y, Nakajima T, Kusumi F, et al. Treatment results of radiotherapy for carcinoma of the cervical esophagus. Acta Oncol. 2006;45(8):1120-5.
80. Liao Z, Zhang Z, Jin J, Ajani JA, Swisher SG, Stevens CW, et al. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(5):1484-93.
81. Ruhstaller T, Templeton A, Ribi K, Schuller JC, Borner M, Thierstein S, et al. Intense therapy in patients with locally advanced esophageal cancer beyond hope for surgical cure: a prospective, multicenter phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 76/02). Onkologie. 2010;33(5):222-8.
82. Courrech Staal EF, Aleman BM, Boot H, van Velthuysen ML, van Tinteren H, van Sandick JW. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. Br J Surg. 2010;97(10):1482-96.
83. Disa JJ, Pusic AL, Mehrara BJ. Reconstruction of the hypopharynx with the free jejunum transfer. J Surg Oncol. 2006;94(6):466-70.
84. Ferahkose Z, Bedirli A, Kerem M, Azili C, Sozuer EM, Akin M. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. Dis Esophagus. 2008;21(4):340-5.
85. Ikeguchi M, Miyake T, Matsunaga T, Yamamoto M, Fukumoto Y, Yamada Y, et al. Free jejunal graft reconstruction after resection of neck cancers: our surgical technique. Surg Today. 2009;39(11):925-8.
86. Nishimura K, Fujita H, Tanaka T, Matono S, Nagano T, Murata K, et al. Pharyngolaryngeal reflux in patients who underwent cervical esophago-gastrostomy following esophagectomy. Dis Esophagus. 2010;23(5):353-60.

Remissversion

87. Ott K, Lordick F, Molls M, Bartels H, Biemer E, Siewert JR. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. Br J Surg. 2009;96(3):258-66.
88. Zhao D, Gao X, Guan L, Su W, Gao J, Liu C, et al. Free jejunal graft for reconstruction of defects in the hypopharynx and cervical esophagus following the cancer resections. J Gastrointest Surg. 2009;13(7):1368-72.
89. 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. Journal of Clinical Oncology. 2002;20(5):1167-74.
90. Huang SH, Lockwood G, Brierley J, Cummings B, Kim J, Wong R, et al. Effect of concurrent high-dose cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy on cervical esophageal cancer survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(3):735-40.
91. Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pottgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. Dis Esophagus. 2014;27(7):678-84.
92. De B, Rhome R, Doucette J, Buckstein M. Dose escalation of definitive radiation is not associated with improved survival for cervical esophageal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. Dis Esophagus. 2017;30(4):1-10.
93. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Thereaux J, du Rieu MC, et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? J Clin Oncol. 2015;33(33):3866-73.
94. Ma JB, Song YP, Yu JM, Zhou W, Cheng EC, Zhang XQ, et al. Feasibility of involved-field conformal radiotherapy for cervical and upper-thoracic esophageal cancer. Onkologie. 2011;34(11):599-604.
95. 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;9:232.
96. Li M, Zhang X, Zhao F, Luo Y, Kong L, Yu J. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: theory and practice. Radiat Oncol. 2016;11:18.
97. Xie C, Jing Z, Luo H, Jiang W, Ma L, Hu W, et al. Chemoradiotherapy with extended nodal irradiation and/or erlotinib in locally advanced oesophageal squamous cell cancer: long-term update of a randomised phase 3 trial. Br J Cancer. 2020;123(11):1616-24.
98. Hoeben A, Polak J, Van De Voorde L, Hoebers F, Grabsch HI, de Vos-Geelen J. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. Ann Oncol. 2016;27(9):1664-74.
99. Herbella FA, Patti MG. Minimally invasive esophagectomy. World journal of gastroenterology : WJG. 2010;16(30):3811-5.
100. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Musholt TJ, Timm S, Rink A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. Dig Dis Sci. 2010;55(11):3031-40.
101. Falkenback D, Lehane CW, Lord RV. Robot-assisted gastrectomy and oesophagectomy for cancer. ANZ journal of surgery. 2014;84(10):712-21.
102. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9829):1887-92.
103. Briez N, Piessen G, Bonnetain F, Brigand C, Carrere N, Collet D, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. BMC Cancer. 2011;11:310.
104. Mariette C, Castel B, Balon JM, Van Seuningen I, Triboulet JP. Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2003;29(7):588-93.
105. Casson AG, Darnton SJ, Subramanian S, Hiller L. What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma? The Annals of thoracic surgery. 2000;69(1):205-9.
106. Mariette C, Piessen G. Oesophageal cancer: how radical should surgery be? European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2012;38(3):210-3.
107. Law S, Wong J. Two-field dissection is enough for esophageal cancer. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE. 2001;14(2):98-103.

Remiss version

108. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncology. 2011;12(7):681-92.
109. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012;366(22):2074-84.
110. Timing of Resective Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415101.
111. Safran HP, Winter K, Ilson DH, Wigle D, DiPetrillo T, Haddock MG, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022.
112. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021;384(13):1191-203.
113. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. The New England journal of medicine. 2006;355(1):11-20.
114. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715-21.
115. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1697-708.
116. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019;393(10184):1948-57.
117. Intense. Cancerstudier i Sverige: RCC i samverkan; [Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/studier/intense/.
118. Irinotecan-based Triplet (FOLFOXIRI) as Perioperative Treatment in Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. (INTENSE). [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03773367.
119. von Dobeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, Johannessen HO, Nielsen NH, Johnsen G, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. Dis Esophagus. 2019;32(2).
120. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 2005;23(10):2310-7.
121. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. Eur J Cancer. 2011;47(3):354-60.
122. Klevebro F, Alexandersson von Dobeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Ann Oncol. 2016;27(4):660-7.
123. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Baeksgaard L, Griffin SM, Mariette C, et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). BMC Cancer. 2017;17(1):401.
124. Hoeppner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Rothling N, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). BMC Cancer. 2016;16:503.
125. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. 2014;32(23):2416-22.

Remissversion

126. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van der Gaast A. Effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy for early-stage esophageal cancer. J Clin Oncol. 2015;33(3):288-9.
127. van Rossum PS, van Hillegersberg R, Reerink O, Ruurda JP. Neoadjuvant chemoradiotherapy for stage I and II esophageal cancer. J Clin Oncol. 2015;33(3):287-8.
128. Mariette C, Robb WB. Reply to P.S.N. van Rossum et al and J. Shapiro et al. J Clin Oncol. 2015;33(3):289.
129. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Beal H, Thereaux J, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. Eur J Cancer. 2016;56:59-68.
130. Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, Hartwig MG, Onaitis MW, D'Amico TA, et al. Induction therapy does not improve survival for clinical stage T2N0 esophageal cancer. J Thorac Oncol. 2014;9(8):1195-201.
131. Samson P, Puri V, Robinson C, Lockhart C, Carpenter D, Broderick S, et al. Clinical T2N0 Esophageal Cancer: Identifying Pretreatment Characteristics Associated With Pathologic Upstaging and the Potential Role for Induction Therapy. Ann Thorac Surg. 2016;101(6):2102-11.
132. O'Neill JR, Stephens NA, Save V, Kamel HM, Phillips HA, Driscoll PJ, et al. Defining a positive circumferential resection margin in oesophageal cancer and its implications for adjuvant treatment. Br J Surg. 2013;100(8):1055-63.
133. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Thereaux J, Chalret du Rieu M, et al. Significance of Microscopically Incomplete Resection Margin After Esophagectomy for Esophageal Cancer. Ann Surg. 2016;263(4):712-8.
134. Wang YC, Deng HY, Wang WP, He D, Ni PZ, Hu WP, et al. Positive esophageal proximal resection margin: an important prognostic factor for esophageal cancer that warrants adjuvant therapy. J Thorac Dis. 2016;8(9):2512-8.
135. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med. 1992;326(24):1593-8.
136. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., 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(17):1623-7.
137. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(3):305-14.
138. 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.
139. Teoh AY, Chiu PW, Yeung WK, Liu SY, Wong SK, Ng EK. Long-term survival outcomes after definitive chemoradiation versus surgery in patients with resectable squamous carcinoma of the esophagus: results from a randomized controlled trial. Ann Oncol. 2013;24(1):165-71.
140. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JG, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatinum and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol. 2014;25(3):638-43.
141. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. Cancer. 2012;118(10):2632-40.
142. Versteijne E, van Laarhoven HW, van Hooft JE, van Os RM, Geijsen ED, van Berge Henegouwen MI, et al. Definitive chemoradiation for patients with inoperable and/or unresectable esophageal cancer: locoregional recurrence pattern. Dis Esophagus. 2015;28(5):453-9.
143. Brower JV, Chen S, Bassetti MF, Yu M, Harari PM, Ritter MA, et al. Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer Revisited: A Contemporary Analysis of the National Cancer Data Base, 2004 to 2012. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(5):985-93.
144. Hulshof MCCM, Geijsen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). J Clin Oncol. 2021;39(25):2816-24.
145. Study of Chemoradiotherapy in Oesophageal Cancer Including PET Response and Dose Escalation. [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741856.

Remissversion

146. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(4):911-20.
147. Van De Voorde L, Larue RT, Pijls M, Buijsen J, Troost EG, Berbee M, et al. A qualitative synthesis of the evidence behind elective lymph node irradiation in oesophageal cancer. Radiother Oncol. 2014;113(2):166-74.
148. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(5):1078-85.
149. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007;357(18):1810-20.
150. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(12):1389-96.
151. Japanese Gastric Cancer A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. Gastric Cancer. 1998;1(1):10-24.
152. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Gastric Cancer. 2011;14(2):113-23.
153. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7(4):309-15.
154. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. J Clin Oncol. 2004;22(11):2069-77.
155. Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. Dig Surg. 2007;24(2):101-7.
156. Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, Miyashiro I, Iijima S, Kimura Y, et al. Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. Gastric Cancer. 2012;15(1):42-8.
157. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36-46.
158. Mirza A, Pritchard S, Welch I. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastrooesophageal junction adenocarcinomas. Int J Surg Oncol. 2013;2013:781742.
159. Glatz T, Bronsert P, Schafer M, Kulemann B, Marjanovic G, Sick O, et al. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. Eur J Surg Oncol. 2015;41(10):1300-7.
160. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol. 2010;28(35):5210-8.
161. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10):725-30.
162. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol. 2012;30(19):2327-33.
163. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. Jama. 2010;303(17):1729-37.
164. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol. 2011;29(33):4387-93.
165. Kakeji Y, Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Sano T, Ichikawa W, et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07. Gastric Cancer. 2022;25(1):188-96.
166. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9813):315-21.

Remiss version

167. Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99(8):601-7.
168. Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F, et al. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. Ann Oncol. 2014;25(7):1373-8.
169. Feingold PL, Kwong ML, Davis JL, Rudloff U. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: A systematic review. J Surg Oncol. 2017;115(2):192-201.
170. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordsmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(5):616-28.
171. de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van Grieken NCT, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. Ann Oncol. 2021;32(3):360-7.
172. Leong T, Smithers BM, Michael M, Gebski V, Boussioutas A, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). BMC Cancer. 2015;15:532.
173. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Aarts MJ, Boot H, Cats A, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a dutch cohort study. Ann Surg Oncol. 2015;22(2):581-8.
174. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. World J Gastroenterol. 2015;21(40):11428-38.
175. Kim SY, Choi YY, An JY, Shin HB, Jo A, Choi H, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. Int J Cancer. 2015;137(4):819-25.
176. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. JAMA Oncol. 2017;3(9):1197-203.
177. Choi YY, Kim H, Shin SJ, Kim HY, Lee J, Yang HK, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. Ann Surg. 2019;270(2):309-16.
178. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(35):3392-400.
179. Haag GM, Czink E, Ahadova A, Schmidt T, Sisic L, Blank S, et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. Int J Cancer. 2019;144(7):1697-703.
180. Hashimoto T, Kurokawa Y, Takahashi T, Miyazaki Y, Tanaka K, Makino T, et al. Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. Gastric Cancer. 2019;22(4):785-92.
181. Tsai CY, Lin TA, Huang SC, Hsu JT, Yeh CN, Chen TC, et al. Is Adjuvant Chemotherapy Necessary for Patients with Deficient Mismatch Repair Gastric Cancer?-Autophagy Inhibition Matches the Mismatched. Oncologist. 2020;25(7):e1021-e30.
182. Vos EL, Maron SB, Krell RW, Nakauchi M, Fiasconaro M, Walch HS, et al. The interaction between microsatellite instability high (MSI-high) gastric cancer and chemotherapy on survival. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(3_suppl):244-.
183. Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, Slotta-Huspenina J, Jesinghaus M, Blank S, et al. Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: role of Epstein-Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. J Pathol Clin Res. 2019;5(4):227-39.
184. Anon. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointestinal endoscopy. 2003;58(6 Suppl):S3-43.

Remissversion

185. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, Swisher SG, Correa AM, Ajani JA, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. The American journal of surgical pathology. 2005;29(8):1079-85.
186. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJ, Bergman JJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2005;446(5):497-504.
187. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. Gut. 2008;57(9):1200-6.
188. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. Ann Surg. 2005;242(4):566-73; discussion 73-5.
189. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(9):829-54.
190. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. Endoscopy. 2011;43(8):664-70.
191. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. Gastroenterology. 2011;141(2):460-8.
192. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, Gorospe EC, Abrams JA, Falk GW, et al. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. Gastroenterology. 2013;145(1):79-86 e1.
193. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Gastroenterology. 2001;120(7):1607-19.
194. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection. Endoscopy. 2009;41(4):304-9.
195. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. Gastrointestinal endoscopy. 2002;56(3):387-90.
196. Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae--a multicenter retrospective cohort study. Endoscopy. 2007;39(9):779-83.
197. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. Gut. 2001;48(2):225-9.
198. Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kim JM, Kwon SO, Kim DS, et al. Endoscopic mucosal resection with a ligation device for early gastric cancer and precancerous lesions: comparison of its therapeutic efficacy with surgical resection. Yonsei Med J. 2000;41(5):577-83.
199. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer. 2000;3(4):219-25.
200. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, Ishihara R, Higashino K, Takeuchi Y, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Gastric Cancer. 2006;9(2):88-92.
201. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. Gastrointestinal endoscopy. 2012;76(4):763-70.
202. Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. Digestion. 2009;80(3):173-81.
203. Park CH, Shin S, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC, et al. Long-term outcome of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection: expanded indication is comparable to absolute indication. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2013;45(8):651-6.
204. Nakamura K, Honda K, Akahoshi K, Ihara E, Matsuzaka H, Sumida Y, et al. Suitability of the expanded indication criteria for the treatment of early gastric cancer by endoscopic submucosal

REMISSVERSION

dissection: Japanese multicenter large-scale retrospective analysis of short- and long-term outcomes. Scandinavian journal of gastroenterology. 2015:1-10.
205. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. Br J Surg. 1999;86(2):227-30.
206. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. Lancet. 1995;345(8952):763-4.
207. Zehr KJ, Dawson PB, Yang SC, Heitmiller RF. Standardized clinical care pathways for major thoracic cases reduce hospital costs. Ann Thorac Surg. 1998;66(3):914-9.
208. Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. Chest. 2004;126(4):1187-94.
209. Zhao G, Cao S, Cui J. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer. Support Care Cancer. 2014;22(2):351-8.
210. Tomaszek SC, Cassivi SD, Allen MS, Shen KR, Nichols FC, 3rd, Deschamps C, et al. An alternative postoperative pathway reduces length of hospitalisation following oesophagectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(4):807-13.
211. Munitiz V, Martinez-de-Haro LF, Ortiz A, Ruiz-de-Angulo D, Pastor P, Parrilla P. Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. Br J Surg. 2010;97(5):714-8.
212. Li C, Ferri LE, Mulder DS, Ncuti A, Neville A, Lee L, et al. An enhanced recovery pathway decreases duration of stay after esophagectomy. Surgery. 2012;152(4):606-14; discussion 14-6.
213. Preston SR, Markar SR, Baker CR, Soon Y, Singh S, Low DE. Impact of a multidisciplinary standardized clinical pathway on perioperative outcomes in patients with oesophageal cancer. Br J Surg. 2013;100(1):105-12.
214. Blom RL, van Heijl M, Bemelman WA, Hollmann MW, Klinkenbijl JH, Busch OR, et al. Initial experiences of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery. World journal of surgery. 2013;37(10):2372-8.
215. Tang J, Humes DJ, Gemmil E, Welch NT, Parsons SL, Catton JA. Reduction in length of stay for patients undergoing oesophageal and gastric resections with implementation of enhanced recovery packages. Ann R Coll Surg Engl. 2013;95(5):323-8.
216. Cao S, Zhao G, Cui J, Dong Q, Qi S, Xin Y, et al. Fast-track rehabilitation program and conventional care after esophagectomy: a retrospective controlled cohort study. Support Care Cancer. 2013;21(3):707-14.
217. Low DE, Kunz S, Schembre D, Otero H, Malpass T, Hsi A, et al. Esophagectomy--it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer. J Gastrointest Surg. 2007;11(11):1395-402; discussion 402.
218. Markar SR, Karthikesalingam A, Low DE. Enhanced recovery pathways lead to an improvement in postoperative outcomes following esophagectomy: systematic review and pooled analysis. Dis Esophagus. 2015;28(5):468-75.
219. Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall RE, Maynard ND. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. Ann Surg. 2014;259(3):413-31.
220. Lee L, Li C, Robert N, Latimer E, Carli F, Mulder DS, et al. Economic impact of an enhanced recovery pathway for oesophagectomy. Br J Surg. 2013;100(10):1326-34.
221. Jiang K, Cheng L, Wang JJ, Li JS, Nie J. Fast track clinical pathway implications in esophagogastrectomy. World J Gastroenterol. 2009;15(4):496-501.
222. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schafer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. Br J Surg. 2014;101(10):1209-29.
223. Wang D, Kong Y, Zhong B, Zhou X, Zhou Y. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: a randomized comparison with conventional postoperative care. J Gastrointest Surg. 2010;14(4):620-7.
224. Liu XX, Jiang ZW, Wang ZM, Li JS. Multimodal optimization of surgical care shows beneficial outcome in gastrectomy surgery. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34(3):313-21.
225. 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.

Remiss version

226. Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, Blazeby JM, Griffin M, Crellin A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: Results from the UK Medical Research Council randomised OEO5 trial (ISRCTN 01852072). 2015;33(15_suppl):4002-.
227. 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(27):1979-84.
228. 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.
229. Flisberg P, Tornebrandt K, Walther B, Lundberg J. Pain relief after esophagectomy: Thoracic epidural analgesia is better than parenteral opioids. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2001;15(3):282-7.
230. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, Blayac D, Barrau K, Papazian L, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2007;51(5):587-94.
231. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Papazian L, Ragni J, Thomas P, et al. Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. Chest. 2005;128(5):3461-6.
232. Cense HA, Lagarde SM, de Jong K, Omloo JM, Busch OR, Henny Ch P, et al. Association of no epidural analgesia with postoperative morbidity and mortality after transthoracic esophageal cancer resection. J Am Coll Surg. 2006;202(3):395-400.
233. Tachibana M, Abe S, Tabara H, Yoshimura H, Matsuura H, Nagasue N, et al. One-lung or two-lung ventilation during transthoracic oesophagectomy? Can J Anaesth. 1994;41(8):710-5.
234. Tsai JA, Lund M, Lundell L, Nilsson-Ekdahl K. One-lung ventilation during thoracoabdominal esophagectomy elicits complement activation. J Surg Res. 2009;152(2):331-7.
235. Zingg U, Forberger J, Frey DM, Esterman AJ, Oertli D, Beck-Schimmer B, et al. Inflammatory response in ventilated left and collapsed right lungs, serum and pleural fluid, in transthoracic esophagectomy for cancer. Eur Cytokine Netw. 2010;21(1):50-7.
236. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2006;105(5):911-9.
237. Nakazawa K, Narumi Y, Ishikawa S, Yokoyama K, Nishikage T, Nagai K, et al. Effect of prostaglandin E1 on inflammatory responses and gas exchange in patients undergoing surgery for oesophageal cancer. Br J Anaesth. 2004;93(2):199-203.
238. Engelman E, Maeyens C. Effect of preoperative single-dose corticosteroid administration on postoperative morbidity following esophagectomy. J Gastrointest Surg. 2010;14(5):788-804.
239. 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(4):474-9.
240. Yap FH, Lau JY, Joynt GM, Chui PT, Chan AC, Chung SS. Early extubation after transthoracic oesophagectomy. Hong Kong Med J. 2003;9(2):98-102.
241. Oohashi S, Endoh H. Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? J Anesth. 2005;19(1):21-5.
242. Wei S, Tian J, Song X, Chen Y. Association of perioperative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer. Ann Thorac Surg. 2008;86(1):266-72.
243. Tandon S, Batchelor A, Bullock R, Gascoigne A, Griffin M, Hayes N, et al. Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. Br J Anaesth. 2001;86(5):633-8.
244. Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, Smith G, Aly A, Clough A, et al. Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. Ann Surg Oncol. 2011;18(5):1460-8.
245. Michelet P, D'Journo XB, Seinaye F, Forel JM, Papazian L, Thomas P. Non-invasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. Br J Surg. 2009;96(1):54-60.
246. Murthy SC, Law S, Whooley BP, Alexandrou A, Chu KM, Wong J. Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(4):1162-7.

Remiss version

247. Kimura T, Komatsu T, Takezawa J, Shimada Y. Alterations in spectral characteristics of heart rate variability as a correlate of cardiac autonomic dysfunction after esophagectomy or pulmonary resection. Anesthesiology. 1996;84(5):1068-76.
248. Amar D, Burt ME, Bains MS, Leung DH. Symptomatic tachydysrhythmias after esophagectomy: incidence and outcome measures. Ann Thorac Surg. 1996;61(5):1506-9.
249. Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, Rieger KM, Hammoud ZT, Young JV, et al. A randomized, controlled study of amiodarone for prevention of atrial fibrillation after transthoracic esophagectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140(1):45-51.
250. Ahn HJ, Sim WS, Shim YM, Kim JA. Thoracic epidural anesthesia does not improve the incidence of arrhythmias after transthoracic esophagectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;28(1):19-21.
251. Shimi. Self-expanding metallic stents in the management of advanced esophageal cancer: a review. Semin Laparosc Surg 2000 2000;(1):(Mar;7):9-21.
252. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus. 2005;18(3):131-9.
253. Wildi SM, Cox MH, Clark LL, Turner R, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. Am J Gastroenterol. 2004;99(6):1044-9.
254. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10):CD005048.
255. 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. Am J Gastroenterol. 2007;102(12):2667-77.
256. 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.
257. Verschuur EM, 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.
258. Golder M, Tekkis PP, Kennedy C, Lath S, Toye R, Steger AC. Chest pain following oesophageal stenting for malignant dysphagia. Clin Radiol. 2001;56(3):202-5.
259. Profili S, Meloni GB, Feo CF, Pischedda A, Bozzo C, Ginesu GC, et al. Self-expandable metal stents in the management of cervical oesophageal and/or hypopharyngeal strictures. Clin Radiol. 2002;57(11):1028-33.
260. Verschuur EM, Kuipers EJ, Siersema PD. Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter. Gastrointestinal endoscopy. 2007;66(6):1082-90.
261. Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, van Tilburg AJ, Bac DJ, Homs MY, et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. Gastrointestinal endoscopy. 2001;54(2):145-53.
262. Vakil N, Morris AI, Marcon N, Segalin A, Peracchia A, Bethge N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. Am J Gastroenterol. 2001;96(6):1791-6.
263. Persson J, Smedh U, Johnsson Å, Ohlin B, Sundbom M, Nilsson M, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: results of a randomized controlled trial. Surg Endosc. 2017;31(10):4025-33.
264. Blomberg J, Wenger U, Lagergren J, Arnelo U, Agustsson T, Johnsson E, et al. Antireflux stent versus conventional stent in the palliation of distal esophageal cancer. A randomized, multicenter clinical trial. Scandinavian journal of gastroenterology. 2010;45(2):208-16.
265. Shim CS, Jung IS, Cheon YK, Ryu CB, Hong SJ, Kim JO, et al. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. Endoscopy. 2005;37(4):335-9.

Remiss version

266. Shin JH, Song HY, Ko GY, Lim JO, Yoon HK, Sung KB. Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. Radiology. 2004;232(1):252-9.
267. Agustsson T, Nilsson M, Henriksson G, Arnelo U, Juto JE, Lundell L. Treatment of postoperative esophagorespiratory fistulas with dual self-expanding metal stents. World journal of surgery. 2009;33(6):1224-8.
268. Del Piano M, Ballare M, Montino F, Todesco A, Orsello M, Magnani C, et al. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? Gastrointestinal endoscopy. 2005;61(3):421-6.
269. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CH, Schwartz MP, Vleggaar FP, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. Gastrointestinal endoscopy. 2010;71(3):490-9.
270. Johnsson E, Thune A, Liedman B. Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation. World journal of surgery. 2004;28(8):812-7.
271. Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E, Cockburn J, Saada J, Tighe R, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. Surg Endosc. 2006;20(2):239-42.
272. Cho YK, Kim SW, Hur WH, Nam KW, Chang JH, Park JM, et al. Clinical outcomes of self-expandable metal stent and prognostic factors for stent patency in gastric outlet obstruction caused by gastric cancer. Dig Dis Sci. 2010;55(3):668-74.
273. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, Cho SJ, Park SR, Lee JH, et al. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric cancer patients: a randomized, prospective study. Gastrointestinal endoscopy. 2010;72(1):25-32.
274. Kim TO, Kang DH, Kim GH, Heo J, Song GA, Cho M, et al. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. World J Gastroenterol. 2007;13(6):916-20.
275. Lee KM, Choi SJ, Shin SJ, Hwang JC, Lim SG, Jung JY, et al. Palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction with metallic stent: prospective comparison of covered and uncovered stents. Scandinavian journal of gastroenterology. 2009;44(7):846-52.
276. Shin JH. Interventional management of tracheobronchial strictures. World J Radiol. 2010;2(8):323-8.
277. Sihoe AD, Wan IY, Yim AP. Airway stenting for unresectable esophageal cancer. Surg Oncol. 2004;13(1):17-25.
278. Morita M, Nakanoko T, Fujinaka Y, Kubo N, Yamashita N, Yoshinaga K, et al. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. Ann Surg Oncol. 2011;18(6):1757-65.
279. Sundelof M, Lagergren J, Ye W. Surgical factors influencing outcomes in patients resected for cancer of the esophagus or gastric cardia. World journal of surgery. 2008;32(11):2357-65.
280. Mahar AL, Coburn NG, Singh S, Law C, Helyer LK. A systematic review of surgery for non-curative gastric cancer. Gastric Cancer. 2012;15 Suppl 1:S125-37.
281. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Value of palliative resection in gastric cancer. Br J Surg. 2002;89(11):1438-43.
282. Huang KH, Wu CW, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Wang RF, et al. Palliative resection in noncurative gastric cancer patients. World journal of surgery. 2010;34(5):1015-21.
283. Wang CS, Chao TC, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Chen MF. Benefits of palliative surgery for far-advanced gastric cancer. Chang Gung Med J. 2002;25(12):792-802.
284. Osorio J, Rodriguez-Santiago J, Munoz E, Camps J, Veloso E, Marco C. Outcome of unresected gastric cancer after laparoscopic diagnosis of peritoneal carcinomatosis. Clin Transl Oncol. 2008;10(5):294-7.
285. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS, Coit DG, Jaques DP, Brennan MF. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. Ann Surg. 2006;243(2):189-95.
286. Sarela AI, Yelluri S. Gastric adenocarcinoma with distant metastasis: is gastrectomy necessary? Arch Surg. 2007;142(2):143-9; discussion 9.
287. Miner TJ, Jaques DP, Karpeh MS, Brennan MF. Defining palliative surgery in patients receiving noncurative resections for gastric cancer. J Am Coll Surg. 2004;198(6):1013-21.

Remissversion

288. Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M, Furutani K, Hasuike N, et al. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? J Cancer Res Clin Oncol. 2011;137(1):125-30.
289. Mittal A, Windsor J, Woodfield J, Casey P, Lane M. Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. Br J Surg. 2004;91(2):205-9.
290. Schmid EU, Alberts AS, Greeff F, Terblanche AP, Schoeman L, Burger W, et al. The value of radiotherapy or chemotherapy after intubation for advanced esophageal carcinoma--a prospective randomized trial. Radiother Oncol. 1993;28(1):27-30.
291. Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A, Langlois-Zantain O, Huguier M, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research. Eur J Surg. 1998;164(11):849-57.
292. 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.
293. Adenis A, Penel N, Horn S, Dominguez S, Vanhuyse M, Mirabel X. Palliative chemotherapy does not improve survival in metastatic esophageal cancer. Oncology. 2010;79(1-2):46-54.
294. Higuchi K, Koizumi W, Tanabe S, Sasaki T, Katada C, Azuma M, et al. Current management of esophageal squamous-cell carcinoma in Japan and other countries. Gastrointest Cancer Res. 2009;3(4):153-61.
295. Wang J, Chang J, Yu H, Wu X, Wang H, Li W, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell carcinoma of esophagus. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(4):905-11.
296. Qin TJ, An GL, Zhao XH, Tian F, Li XH, Lian JW, et al. Combined treatment of oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic esophageal squamous cell cancer. World J Gastroenterol. 2009;15(7):871-6.
297. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. 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;398(10302):759-71.
298. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(18_suppl):LBA4001-LBA.
299. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(11):1506-17.
300. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(35):4138-48.
301. Shen L, Kato K, Kim S-B, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):4012-.
302. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010(3):CD004064.
303. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009;20(4):666-73.
304. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009;20(9):1529-34.
305. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol. 2010;28(9):1547-53.

Remiss version

306. Ajani JA, Abramov M, Bondar V, Bondarenko I, Shparyk YV, Gorbunova V, et al. Untreated metastatic diffuse gastric adenocarcinoma (DGAC): Randomized phase III study of S-1 and cisplatin vs. 5-FU and cisplatin (the DIGEST trial). 2015;33(15_suppl):4015-.
307. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008;26(9):1435-42.
308. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol. 2015;26(1):141-8.
309. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2011;14(1):50-5.
310. Hall PS, Lord SR, Collinson M, Marshall H, Jones M, Lowe C, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). Br J Cancer. 2017;116(4):472-8.
311. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(6):869-77.
312. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008;19(8):1450-7.
313. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol. 2014;32(31):3520-6.
314. Gubanski M, Johnsson A, Fernebro E, Kadar L, Karlberg I, Flygare P, et al. Randomized phase II study of sequential docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil/folinic acid (leucovorin) in patients with advanced gastric cancer: the GATAC trial. Gastric Cancer. 2010;13(3):155-61.
315. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.
316. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, Hoff PM, Liu T, Herráez-Baranda LA, et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2017;35(22):2558-67.
317. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2018;19(10):1372-84.
318. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. 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;6(10):1571-80.
319. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. 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;398(10294):27-40.
320. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature. 2021;600(7890):727-30.
321. Rha SY, Lee C-k, Kim HS, Kang B, Jung M, Kwon WS, et al. A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (Pembrolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2-positive

Remissversion

advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): Molecular profiling and clinical update. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(3_suppl):218-.
322. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, Millang B, Chavan SS, Alterman C, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(6):821-31.
323. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021;32(5):609-19.
324. Catenacci DVT, Kang Y-K, Saeed A, Yamaguchi K, Qin S, Lee K-W, et al. FIGHT: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of bemarituzumab (bema) combined with modified FOLFOX6 in 1L FGFR2b+ advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC). Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):4010-.
325. Trial of S-1 Maintenance Therapy in Metastatic Esophagogastric Cancer - MATEO. [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02128243.
326. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47(15):2306-14.
327. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012;30(13):1513-8.
328. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78-86.
329. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013;31(35):4438-44.
330. Sym SJ, Hong J, Park J, Cho EK, Lee JH, Park YH, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(2):481-8.
331. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, Hosaka H, Sasaki E, Nakayama N, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). Eur J Cancer. 2014;50(8):1437-45.
332. Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, Kunisaki C, Tsuji A, Matsuhashi N, et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). Ann Oncol. 2015;26(9):1916-22.
333. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). J Clin Oncol. 2020;38(17):1919-27.
334. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9911):31-9.
335. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-35.
336. Thuss-Patience PC, Al-Batran SE, Pauligk C, Goekkurt E, Ettrich TJ, Lordick F, et al. 1495P FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel – Final results from the phase II RAMIRIS Study of the AIO. Annals of Oncology. 2020;31:S928.
337. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020;382(25):2419-30.

Remiss version

338. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10142):123-33.
339. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1437-48.
340. Murray LJ, Din OS, Kumar VS, Dixon LM, Wadsley JC. Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review. Pract Radiat Oncol. 2012;2(4):257-64.
341. Walterbos NR, Fiocco M, Neelis KJ, van der Linden YM, Langers AMJ, Slingerland M, et al. Effectiveness of several external beam radiotherapy schedules for palliation of esophageal cancer. Clin Transl Radiat Oncol. 2019;17:24-31.
342. Vermeulen BD, Jeene PM, Sijben J, Krol R, Rütten H, Bogers JA, et al. Low-Dose Versus High-Dose Radiation Therapy for the Palliation of Dysphagia From Esophageal Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Pract Radiat Oncol. 2020;10(4):e255-e63.
343. Ólafsdóttir HS, Klevebro F, Ndegwa N, Alexandersson von Döbeln G. Short-course compared to long-course palliative radiotherapy for oesophageal cancer: a single centre observational cohort study. Radiat Oncol. 2021;16(1):153.
344. Borg D, Sundberg J, Brun E, Kjellén E, Petersson K, Hermansson M, et al. Palliative short-course hypofractionated radiotherapy followed by chemotherapy in esophageal adenocarcinoma: the phase II PALAESTRA trial. Acta Oncol. 2020;59(2):212-8.
345. Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, Stephens S, Au HJ, O'Callaghan CJ, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01). Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(2):114-24.
346. Hingorani M, Dixit S, Johnson M, Plested V, Alty K, Colley P, et al. Palliative Radiotherapy in the Presence of Well-Controlled Metastatic Disease after Initial Chemotherapy May Prolong Survival in Patients with Metastatic Esophageal and Gastric Cancer. Cancer Res Treat. 2015;47(4):706-17.
347. Adamson D, Byrne A, Porter C, Blazeby J, Griffiths G, Nelson A, et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(4):292-303.
348. Kondoh C, Shitara K, Nomura M, Takahari D, Ura T, Tachibana H, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. BMC Palliat Care. 2015;14:37.
349. Chaw CL, Niblock PG, Chaw CS, Adamson DJ. The role of palliative radiotherapy for haemostasis in unresectable gastric cancer: a single-institution experience. Ecancermedicalscience. 2014;8:384.
350. Kawabata H, Uno K, Yasuda K, Yamashita M. Experience of Low-Dose, Short-Course Palliative Radiotherapy for Bleeding from Unresectable Gastric Cancer. J Palliat Med. 2017;20(2):177-80.
351. Homs MY, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Steyerberg EW, Siersema PD, Dutch SSG. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma -- a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. Eur J Cancer. 2004;40(12):1862-71.
352. Fuccio L, Mandolesi D, Farioli A, Hassan C, Frazzoni L, Guido A, et al. Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Radiother Oncol. 2017;122(3):332-9.
353. Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, et al. 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. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.97(3):488-94.
354. Jeene PM, Vermeulen BD, Rozema T, Braam PM, Lips I, Muller K, et al. 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;15(8):1361-8.
355. Viklund P, Lagergren J. A care pathway for patients with oesophageal cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2007;16(6):533-8.
356. Viklund P, Wengstrom Y, Lagergren J. Supportive care for patients with oesophageal and other upper gastrointestinal cancers: The role of a specialist nurse in the team. Eur J Oncol Nurs. 2006;10(5):353-63.

Remiss version

357. Wells M, Donnan PT, Sharp L, Ackland C, Fletcher J, Dewar JA. A study to evaluate nurse-led on-treatment review for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. J Clin Nurs. 2008;17(11):1428-39.
358. Lindstrom D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tonnesen H, Linder S, Nasell H, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. Ann Surg. 2008;248(5):739-45.
359. Sadr Azodi O, Lindstrom D, Adami J, Tonnesen H, Nasell H, Gilljam H, et al. The efficacy of a smoking cessation programme in patients undergoing elective surgery: a randomised clinical trial. Anaesthesia. 2009;64(3):259-65.
360. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast Cancer. 2006;13(3):300-7.
361. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
362. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(3):392-8.
363. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiother Oncol. 2004;73(3):367-71.
364. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. Eur J Cancer. 2002;38(11):1520-5.
365. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiother Oncol. 2004;73(2):153-62.
366. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. J Gen Intern Med. 2011;26(2):162-9.
367. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1732-41.
368. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. Br J Anaesth. 2009;102(3):297-306.
369. Wikman A, Ljung R, Johar A, Hellstadius Y, Lagergren J, Lagergren P. Psychiatric Morbidity and Survival After Surgery for Esophageal Cancer: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2014.
370. Malmstrom M, Klefsgard R, Johansson J, Ivarsson B. Patients' experiences of supportive care from a long-term perspective after oesophageal cancer surgery - a focus group study. Eur J Oncol Nurs. 2013;17(6):856-62.
371. Djarv T, Derogar M, Lagergren P. Influence of co-morbidity on long-term quality of life after oesophagectomy for cancer. Br J Surg. 2014;101(5):495-501.
372. Derogar M, Lagergren P. Health-related quality of life among 5-year survivors of esophageal cancer surgery: a prospective population-based study. J Clin Oncol. 2012;30(4):413-8.
373. Schandl A, Lagergren J, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. Eur J Cancer. 2016;69:43-50.
374. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. BMJ. 2009;339:b3410.
375. Quist M, Rorth M, Zacho M, Andersen C, Moeller T, Midtgaard J, et al. High-intensity resistance and cardiovascular training improve physical capacity in cancer patients undergoing chemotherapy. Scand J Med Sci Sports. 2006;16(5):349-57.
376. Fagevik Olsén M. Chest physical therapy in surgery: a theoretical model about who to treat. Breathe. 2005;1(4):308.
377. Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. Chest. 1997;111(3):564-71.
378. Olséni L, Wollmer P. Sjukgymnastik vid nedsatt lungfunktion. Lund: Studentlitteratur; 2011.
379. Antonsson M. Riktlinjer för andningsvårdande behandling inom sjukgymnastik för patienter som genomgår buk- och thoraxkirurgi LSR. 2009 [Available from: www.fysioterapeuterna.se

Remiss version

380. Fagevik Olsen M, Wennberg E, Johnsson E, Josefson K, Lonroth H, Lundell L. Randomized clinical study of the prevention of pulmonary complications after thoracoabdominal resection by two different breathing techniques. Br J Surg. 2002;89(10):1228-34.
381. Kindgen-Milles D, Muller E, Buhl R, Bohner H, Ritter D, Sandmann W, et al. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. Chest. 2005;128(2):821-8.
382. Martin L, Lagergren J, Lindblad M, Rouvelas I, Lagergren P. Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden. Br J Surg. 2007;94(12):1496-500.
383. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of malnutrition in adult patients across the continuum of care. 2009;66(s3):S1-S34.
384. Hyltander A, Daneryd P, Sandstrom R, Korner U, Lundholm K. Beta-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. Eur J Cancer. 2000;36(3):330-4.
385. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12(5):489-95.
386. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003;22(4):415-21.
387. Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, Grune F, van Bommel J, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Preoperative risk assessment and prevention of complications in patients with esophageal cancer. J Surg Oncol. 2010;101(3):270-8.
388. National Collaborating Centre for Acute C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK) National Collaborating Centre for Acute Care.; 2006.
389. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. Clin Nutr. 2006;25(2):224-44.
390. Stratton R, Green C, M. E. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: Cabi Publishing. 2003.
391. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.
392. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Ueda S, Fujii T, Dhar DK, et al. Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy. J Surg Oncol. 2004;88(2):71-7.
393. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2011;98(1):37-48.
394. Ribi K, Koeberle D, Schuller JC, Honegger H, Roth A, Hess V, et al. Is a change in patient-reported dysphagia after induction chemotherapy in locally advanced esophageal cancer a predictive factor for pathological response to neoadjuvant chemoradiation? Support Care Cancer. 2009;17(8):1109-16.
395. Tessier W, Piessen G, Briez N, Boschetto A, Sergent G, Mariette C. Percutaneous radiological gastrostomy in esophageal cancer patients: a feasible and safe access for nutritional support during multimodal therapy. Surg Endosc. 2013;27(2):633-41.
396. Ben-David K, Kim T, Caban AM, Rossidis G, Rodriguez SS, Hochwald SN. Pre-therapy laparoscopic feeding jejunostomy is safe and effective in patients undergoing minimally invasive esophagectomy for cancer. J Gastrointest Surg. 2013;17(8):1352-8.
397. Mariette C, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. J Am Coll Surg. 2015;220(3):287-96.
398. Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. Anticancer Res. 2002;22(6B):3661-8.
399. Lundholm K, Daneryd P, Korner U, Hyltander A, Bosaeus I. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. Int J Oncol. 2004;24(3):505-12.
400. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer. 2002;2(11):862-71.
401. Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. Clin Nutr. 2015.
402. Paul M, Baker M, Williams R, Bowrey D. Nutritional support and dietary interventions following esophagectomy: challenges and solutions. Nutrition and Dietary Supplements. 2017;Volume 9:9-21.

Remissversion

403. Haverkort EB, Binnekade JM, Busch OR, van Berge Henegouwen MI, de Haan RJ, Gouma DJ. Presence and persistence of nutrition-related symptoms during the first year following esophagectomy with gastric tube reconstruction in clinically disease-free patients. World journal of surgery. 2010;34(12):2844-52.
404. Donington JS. Functional conduit disorders after esophagectomy. Thoracic surgery clinics. 2006;16(1):53-62.
405. Lerut TE, van Lanschot JJ. Chronic symptoms after subtotal or partial oesophagectomy: diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18(5):901-15.
406. Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, Munoz-Bongrand N, Sarfati E, Cattan P. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. J Visc Surg. 2011;148(5):e327-35.
407. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, Shiozaki H, Elimova E, Taketa T, et al. Importance of Surveillance and Success of Salvage Strategies After Definitive Chemoradiation in Patients With Esophageal Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(30):3400-5.
408. 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;100(1):83-94.
409. Speicher PJ, Englum BR, Ganapathi AM, Wang X, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Traveling to a High-volume Center is Associated With Improved Survival for Patients With Esophageal Cancer. Ann Surg. 2017;265(4):743-9.
410. Kozower BD, Stukenborg GJ. Hospital esophageal cancer resection volume does not predict patient mortality risk. Ann Thorac Surg. 2012;93(5):1690-6; discussion 6-8.
411. Kjaer DW, Larsson H, Svendsen LB, Jensen LS. Changes in treatment and outcome of oesophageal cancer in Denmark between 2004 and 2013. Br J Surg. 2017;104(10):1338-45.
412. Pasquer A, Renaud F, Hec F, Gandon A, Vanderbeken M, Drubay V, et al. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. Ann Surg. 2016;264(5):823-30.
413. Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, McCoy S, Hundahl SA, Macdonald JS, et al. Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. Ann Surg. 2007;245(3):426-34.
414. Coburn N, Seevaratnam R, Paszat L, Helyer L, Law C, Swallow C, et al. Optimal management of gastric cancer: results from an international RAND/UCLA expert panel. Ann Surg. 2014;259(1):102-8.
415. 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;62(7):961-6.
416. Anderson O, Ni Z, Moller H, Coupland VH, Davies EA, Allum WH, et al. Hospital volume and survival in oesophagectomy and gastrectomy for cancer. Eur J Cancer. 2011;47(16):2408-14.

Remissversion

KAPITEL 19

Vårdprogramgruppen

19.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde.

19.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Michael Hermansson, med. dr, överläkare, kirurg, Skånes Universitetssjukhus, Lund. Ordförande t o m 2021-10-12.

Eva Szabo, med. dr., överläkare, kirurg, Universitetssjukhuset Örebro. Ordförande från och med 2021-10-12.

David Borg, med. dr., överläkare, onkolog, Skånes universitetssjukhus, Lund

Todor Dzhendov, doktorand, kirurg, Universitetssjukhuset i Linköping

Jakob Hedberg, docent, överläkare, kirurg, Uppsala Akademiska Sjukhus, Uppsala

Pernilla Lagergren, professor, leg. sjuksköterska, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Fredrik Lindberg, med. dr., överläkare, kirurg, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Björn Magnusson, specialistläkare klinisk patologi, Skånes universitetssjukhus

19.3 Adjungerade författare

Gabriella Axelsson von Döbeln, med. Dr., onkolog, Karolinksa universitetssjukhuset, Stockholm

19.4 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramgruppens medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av vårdprogramgruppens jävsdeklarationer går att få från Regionalt Cancercentrum Norr.

19.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade

Remissversion

organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

Remissversion

BILAGA 1

Koncept för tidig återhämtning

Allmänna riktlinjer för gastrektomi (enligt ERAS® Society). Evidensgrad samt rekommendationsgrad framgår ur originaldokumentet.

	Summering och riktlinjer	Evidensnivå	Rekommendations-grad
Preoperativ information	Patienten bör få rutinmässigt en dedikerad preoperativ vägledning / information.	Låg	Stark
Preoperativt stopp av alkohol och rökning	För alkohol missbrukare: 1 månads abstinens preoperativt är av värde. För dagliga rökare: 1 månads abstinens preoperativt är av värde.	Låg Medel	Stark
Preoperativ laxering	Extrapolerade data från kolonkirurgi indikerar att laxering ska ej genomföras preoperativt.	Medel	Stark
Preoperativ fasta och preoperativ kolhydratladdning	Intag av klar dryck ≤2tim före anestesi påverkar ej volym ventrikelinnehåll och rekommenderas. Intag av fast föda ska ej ges inom 6 tim före anestesi. Rekommendation fasta från fast föda. Preoperativ kolhydratladdning till icke-diabetiker rekommenderas (utifrån extrapolerade data).	Hög Låg Låg	 Stark Stark
Pre-anestesi medicinering	Ingen vinst är påvisad av användandet av långverkande sedativa, vilket ej ska ges rutinmässigt.	Medel	Svag
Antitrombotisk profylax	LMWH minskar risk av tromboemboliska komplikationer	Hög	Stark
Antibiotika	Antibiotika minskar kirurgiska infektioner och ska ges 1 tim före hud incision. Upprepade doser kan ges intraoperativt beroende på läkemedlets halveringstid samt operationens längd.	Hög	Stark
Epidural analgesi	Thorakal EDK ger bättre smärtlindring och färre respiratoriska komplikationer jmf med iv opioider.	Hög-Medel	Svag
Intravenös analgesi	Det finns evidens för att intravenös smärtlindring (PCA) har ett värde postoperativt.	Medel	Svag
Anestesi	Kortverkande anestesi läkemedel och kortverkande muskelrelaxantia rekommenderas. Låg tidal-volym rekommenderas.	Hög Hög	Stark
PONV	Att postoperativt förebygga illamående och kräkning rekommenderas.	Låg	Stark
Hypothermi	Intraoperativ hypothermi ska undvikas.	Hög	Stark
Glykemisk Kontroll	Insulinresistens och hyperglykemi är starkt associerad med postoperativ morbiditet och mortalitet. Hyperglykemi ska undvikas i möjligaste mån, utan att addera risk för hypoglykemi.	Låg	Stark
Vätskebalans	Nära-noll vätskebalans rekommenderas. Undvik vätskeöverskott, vilket ger bättre resultat. Perioperativ monitorering av hjärtats slagvolym med TEE ger bättre resultat. Balanserade kristalloida vätskor iv föredras före 0,9% NaCl lösning.	Hög Medel Medel	Stark
Urinkateter	Suprapubisk kateter överlägsen transuretheral urinkateter om används >4 dagar. Transurethral kateter kan tas bort postop dag 1-2 om ej krävs av annan anledning.	Hög Hög	Svag Stark
Stimulering av tarmmotorik	Multimodalt tillvägagångssätt med EDK och nära-noll vätskebalans rekommenderas. Oralt laxativ givet postoperativt kan möjligen accelerera tiden för tarmpassage.	Mycket låg	Svag
Mobilisering	Tidig mobilisering från postop dag 1 samt uppmuntras att uppnå dagliga mobiliseringsmål.	Mycket låg	Stark

LMWH=Lågmolekylärt heparin. EDK=Epidural kateter. PCA=Patient-kontrollerad analgesi. PONV=Postoperativt illamående och kräkning.
TEE=Transesofagal ekokardiografi med doppler. KAD=Urinkateter.

Procedur-specifika riktlinjer för gastrektomi (enligt ERAS® Society). Evidensgrad samt rekommendationsgrad framgår ur originaldokumentet.

	Summering och riktlinjer	Evidensnivå	Rekommendations-grad
Preoperativ nutrition	Endast till signifikant malnutrierade preoperativt (ESPEN guidelines) Då ska något av följande kriterier vara uppfyllda: Viktnedgång >10% på 6 mån, BMI<18,5 kg/m², S-Alb<30 g/l utan lever eller njurdysfunktion.	Mycket låg	Stark
Operationstyp	*Distal gastrektomi:* Laparoskopisk distal gastrektomi ger färre komplikationer och snabbare återhämtning. Rekommenderas för tidig cancer och anses då ur onkologisk synvinkel jämförbar med öppen kirurgi. För avancerad ventrikelcancer T2-T4a krävs mer onkologisk långtidsdata jämförande laparoskopisk distal gastrektomi och öppen kirurgi innan laparoskopisk resektion kan rekommenderas. *Total gastrektomi:* Huruvida laparoskopisk total gastrektomi är onkologiskt jämförbart med öppen kirurgi är i nuläget ej fastställt. Rekommendation är i första hand öppen kirurgi om inte expertis inom området finns.	Hög Medel Medel	Stark Svag Svag
Postoperativ parenteral nutrition	I nuläget föreligger ofullständigt evidens för rutinbruk av parenteral nutrition direkt postoperativt. I välgjorda studier har tillägg av parenteral nutrition i 5-7 dagar postoperativt efter esofagus-ventrikel kirurgi, ej givit någon signifikant vinst, även om sådan ej helt kan uteslutas.	Medel	Svag
Nasogastrisk sond	Nasogastrisk sond bör ej rutinmässigt användas postoperativt pga ökad risk för lungkomplikationer, längre vårdtid etc.	Hög	Stark
Bukdränage	Bukdränage bör ej rutinmässigt användas postoperativt pga ökad risk för dränrelaterade komplikationer, längre vårdtid etc.	Hög	Stark
Nutrition per os	Tidig postoperativ nutrition per os rekommenderas efter förmåga. Malnutrierade med intag<60% av dygnsbehov på postop dag 6, bör få individanpassat nutritivt stöd.	Medel Medel	Svag Stark

BILAGA 2

Radioterapi för esofaguscancer

Utdrag ur NEEDS-studiens protokoll

Fractionation schedule

Neoadjuvant chemoradiotherapy

41.4 Gy will be given in 23 fractions of 1.8 Gy, 5 fractions a week (once daily), starting the first day of the first cycle of chemotherapy. The overall treatment time should not exceed 39 days (five and a half weeks).

Definitive chemoradiotherapy

50.4 Gy will be given in 28 fractions of 1.8 Gy, 5 fractions a week (once daily), starting the first day of the first cycle of chemotherapy. The overall treatment time should not exceed 46 days (six and a half weeks).

OR alternatively: 50 Gy will be given in 25 fractions of 2 Gy, 5 fractions a week (once daily), starting the first day of the first cycle of chemotherapy. The overall treatment time should not exceed 42 days (six weeks).

Simulation

Patients should undergo CT simulation in treatment position with a slice thickness of maximum 3 mm. The upper level of the scan will include the neck up to the level of the hyoid bone. The lower level is defined by the top of the hip bones. A 4D-CT can be used according to local routines.

The use of intravenous contrast is recommended.

The gastric filling should be standardized at simulation and at each treatment according to local routines. This can be accomplished for example by not letting the patient eat or drink for at least 2 hours prior to simulation or treatment.

Positioning of the patient

Positioning of the patient will be according to local routines. Commonly the patient will be positioned in supine position with arms above the head. However, positioning with arms next to the body may be done according to local routines.

Immobilisation devices should be in accordance with the departmental policy.

RemissVersion

Definition of target volumes

Neoadjuvant chemoradiotherapy

- **Gross tumor volume (GTV)**
  - GTVT (primary tumor) + GTVN (involved nodes): delineated on planning CT, taking all clinical, endoscopic, and radiological information (CT thorax/abdomen, PET/CT) into account. The GTV-T include the entire circumference of the esophagus at the level of the tumor.
- **Clinical target volume (CTV)**
  - *CTVT* (primary tumor) = GTVT + 3 cm cranio-caudal and 1 cm radial margin, with corrections for natural anatomic boundaries (such as the heart, lungs, skeletal structures, kidneys, and liver). This margin should be oriented along the esophageal mucosa (and not just a simple geometric expansion). In case of the tumor being located in the gastro-esophageal junction, a 2-cm distal margin of clinically uninvolved gastric mucosa is sufficient.
  - *CTVN* (involved nodes) = GTVN + 0.5 cm in all directions, with corrections for natural anatomic boundaries.
  - *CTV* (total) = CTVT + CTVN. Patchwork radiotherapy should be avoided, and the different target volumes should be joined together via the most probable lymphatic drainage.
- **Margins for motion management** based on 4D-CT is estimated according to local routines. In case 4D-CT or other robust motion management techniques are not available, the margins for motion management can be estimated to be 10 mm in the cranial and caudal direction and 3 mm in the radial directions, although the vertebral bodies should be entirely excluded. For proximal tumors, the cranial level of the CTV will not extend above the cricoid cartilage. Margins for motion management is to be included in the CTV (total).
- **Planning target volume (PTV)**
  - According to local routines (typically 5-10 mm).

Definitive chemoradiotherapy

The same volumes are used as in neoadjuvant chemoradiotherapy with the addition of elective lymph node irradiation (ENI) (1) as described below.

- CTV (total) = CTVT + CTVN + ENI + margins for motion management in case robust motion management techniques are not used (note that the cranial level does not extend above the cricoid cartilage as described above).
- Elective lymph nodes include the following regions (see appendix "Contouring atlas: the elective lymph nodes" for details)
  - Proximal tumors and tumors located in the middle of esophagus mainly above the carina:
    - Supraclavicular (analogous to level 4 in head and neck-cancers) (2)
    - Levels 2-4 according to IASLC staging atlas (3) at the same levels as CTVT and CTVN: Paratracheal, pretracheal, mediastinal (anterior, retrotracheal, posterior mediastinal and trachea-bronchial), paraesophageal.
  - Tumors located in the middle of esophagus mainly below the carina:
    - Mediastinal, paratracheal, pretracheal and para-esophageal at the same levels as CTVT and CTVN.

Remissversion

- Paraaortic, paracardial, commonhepatic, hepatogastric ligament, celiac.

– Distal tumors:
  - Paraesophageal at the same levels as CTV-T and CTV-N.
  - Paraaortic, paracardial, common hepatic, hepatogastric ligament, celiac.

Normal tissue contouring

Outlining of the heart

(contouring atlas below)

Superiorly, the heart starts just inferior to the left pulmonary artery. For simplification, a round structure including the great vessels as well should be contoured. Inferiorly, the heart blends with the diaphragm. Since cardiac vessels run in the fatty tissue within the pericardium, they should be included in the contours, even if there is no heart muscle visible in that area (4).

Outlining of the lungs

The lung contours are limited to the air-inflated lung parenchyma without inclusion of the fluid and atelectasis visible on the CT image. The proximal bronchial tree should be excluded, and small sized vessels (<1 cm or vessels beyond the hilar region) should be included (5).

Outlining of the spinal cord

Only the spinal cord is to be outlined (not the spinal canal) at least 1 cm above and below the PTV or to the limit of the spinal cord.

Outlining of the kidneys

The renal pelvis is to be included.

Dose constraints

Structure	Priority	Constraints	Description
Spinal cord	1	$D_{0.1cc}$ <45 Gy	The dose given to 0.1 cm^3 of the spinal cord should be less than 45 Gy. This constraint takes precedence over PTV coverage.
Total kidneys	2	V_{18Gy} <30% D_{mean} <18 Gy	The volume receiving 18 Gy should be less than 30%. The mean dose should be less than 18 Gy. Both constraints take precedence over PTV coverage.
Total lungs	3	D_{mean} <20 Gy	The mean dose should be less than 20 Gy. This constraint takes precedence over PTV coverage.
	5	V_{20Gy} <20%	The volume receiving 20 Gy should be less than 20%.
Heart	4	V_{30Gy} <30%	The volume receiving 30 Gy should be less than 30%.
		D_{mean} <30 Gy	The mean dose should be less than 30 Gy.

Remissversion

Radiation technique

Radiotherapy will be delivered using 3D conformal radiotherapy (3DCRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT) or volumetric arc therapy (VMAT).

Dose distribution

- 98% of the PTV should receive at least 95% of the prescribed dose. If this objective is unachievable, 95% of the PTV should receive at least 95% of the prescribed dose.
- The maximum dose within the PTV should not exceed 107% of the prescribed dose.

Treatment verification

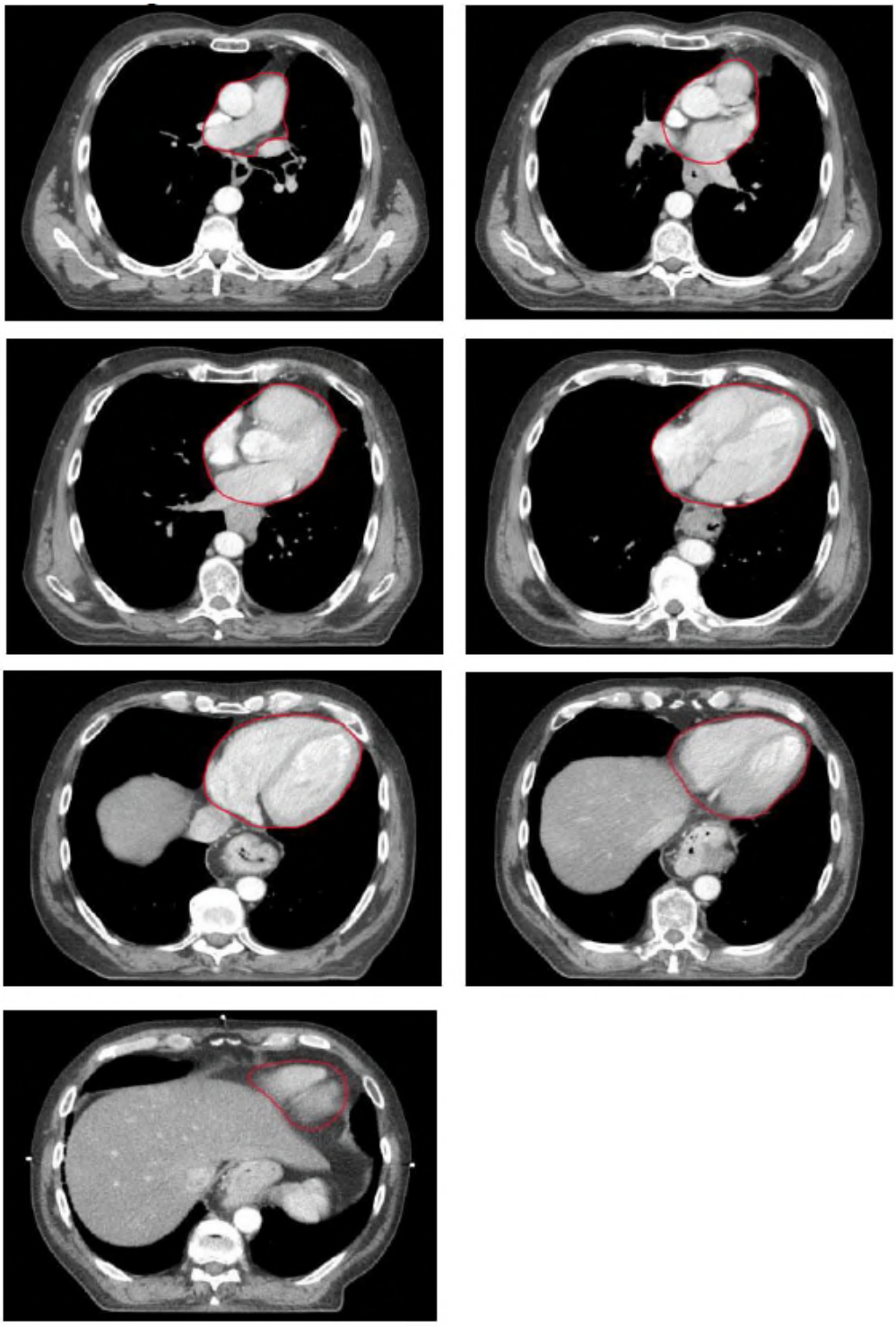
Treatment position verification should be in accordance with individual departmental policy.

Remissversion

Contouring atlas: heart

Outlining of the heart

Superiorly, the heart starts just inferior to the left pulmonary artery. For simplification, a round structure to include the great vessels is contoured. Inferiorly, the heart blends with the diaphragm. Since cardiac vessels run in the fatty tissue within the pericardium, they should be included in the contours, even if there is no heart muscle visible in that area.

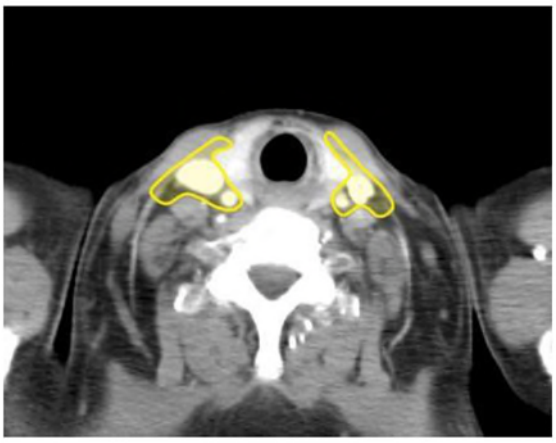


Contouring atlas: the elective lymph nodes

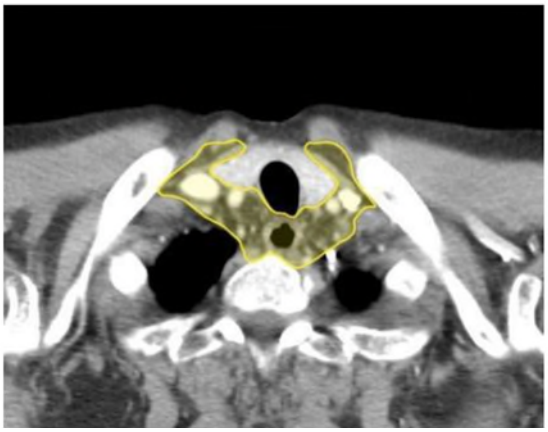
(Illustrated without margins for motion management)

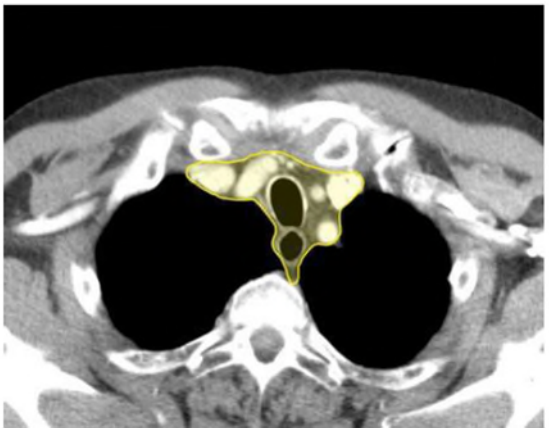
Para-esophageal lymph nodes should be included at the levels of CTV- T and CTV-N (the upper and lower borders of the CTVT and CTVN define the cranio-caudal borders). 1-cm radial margin from the outer esophageal wall is recommended to encompass the para- esophageal lymph nodes.

Supraclavicular lymph nodes are analogous to level 4 in head and neck cancers2. The cranial border is defined by the cricoid cartilage. The anterior borders correspond to the sternocleidomastoid muscles. Cranially the posterior border is the posterior edge of the sternocleidomastoid muscle. Caudally the posterior border is the anterior edge of the scalenius muscles and the apex of the lungs. The medial limit is the medial edge of the common carotid artery. The lateral limit is defined by the lateral edge of the sternocleidomastoid muscle cranially and the lateral edge of the scalenius muscles caudally. The inferior border extends into the thoracic inlet.





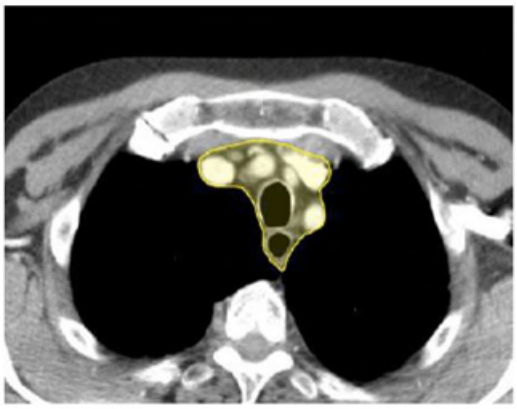


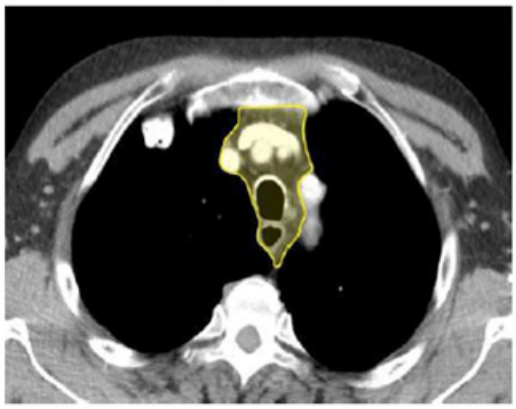


Para-esophageal, paratracheal, pretracheal and mediastinal (anterior, retrotracheal, posterior mediastinal and trachea-bronchial) lymph nodes.

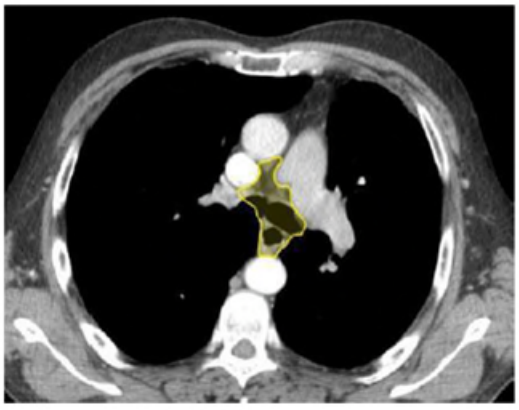
Above the carina, the CTV will encompass the entire trachea and extend radially to encompass the lower and upper paratracheal nodal stations which correspond to levels 2 and 4 in the IASLC staging atlas3). Above the aortic arch the anterior border of the CTV is defined by the sternum and clavicular heads to encompass pre-vascular nodes (IASLC level 3). Above the level of the thoracic inlet, the trachea should be excluded from the CTV (unless the 1 cm radial margin to the esophagus requires it).

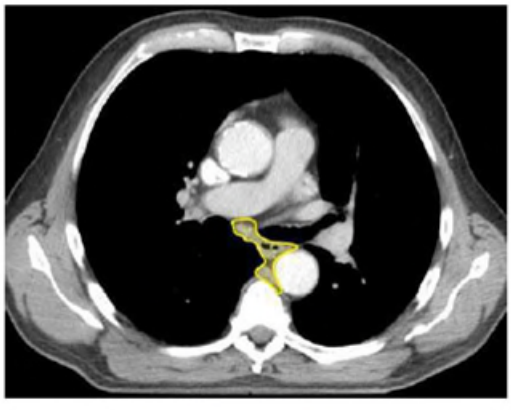
For distal tumors in which the CTV extends superiorly to the mediastinum only to respect the cranial margin to the primary tumor or to para-esophageal lymph node metastases, the superior nodal stations except for the para-esophageal lymph nodes need not to be included.



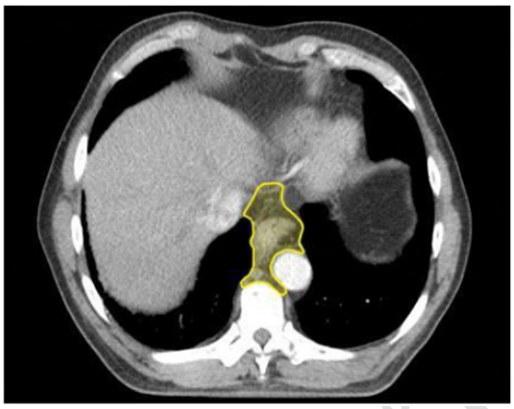








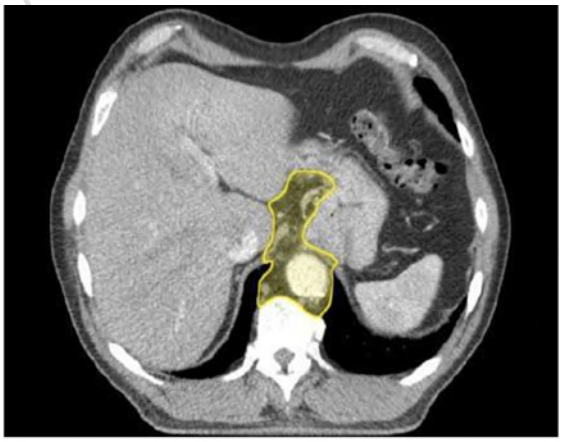




Paraaortic, hepatogastric ligament, celiac lymph nodes.

Below the diaphragm the CTV should be extended inferiorly to the level of the origin of the celiac axis. The CTV will be bounded in the lateral aspect by the vertebral body on the right (usually Th12) and 0.5-1 cm beyond the lateral aspect of the aorta on the left, the vertebral body posteriorly and the pancreatic body anteriorly. Between the level of the gastro- esophageal junction and the celiac lymph

nodes the lesser curvature nodes will be included. In this region the liver will define the right border and the stomach will define the left border. Anteriorly the CTV includes the fatty space between the lesser curvature and the liver.







References

1. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(4):911-20.
2. Gregoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. 2014;110(1):172-81.
3. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(5):568-77.
4. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79(1):10-8.
5. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):1442-57.

Remissversion

Remissversion

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se