

Nasjonale Retningslinjer for utredning og behandling av øsofagus cancer (spiserørskreft)

Overordnet mål for retningslinjene:

- Sørge for faglig god og likeverdig behandling for alle pasienter i Norge, uavhengig av alder, kjønn og bosted.

Handlingsprogrammet omfatter alle pasienter med mistenkt og bekreftet diagnose kreft i spiserøret. Målgrupper for programmet er leger i primærhelsetjenesten, spesialister innen medisin, kirurgi, radiologi og patologi som behandler pasienter med spiserørskreft, samt pasienter med interesse for sykdommen.

Handlingsprogrammet er godkjent av Styringsgruppen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG).

Behov for oppdatering av handlingsprogrammet blir kontinuerlig vurdert av NGICG.

Forfattere: Asgaut Viste og Gunilla Frykholm

Epidemiologi

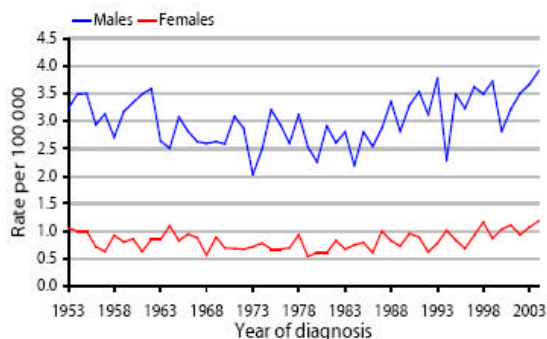
Det oppdages i Norge ca. 200 nye tilfeller av øsofagus cancer årlig¹. Gjennomsnittlig alder ved utvikling av spiserørskreft er 70 år, og spiserørskreft er to ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner¹.

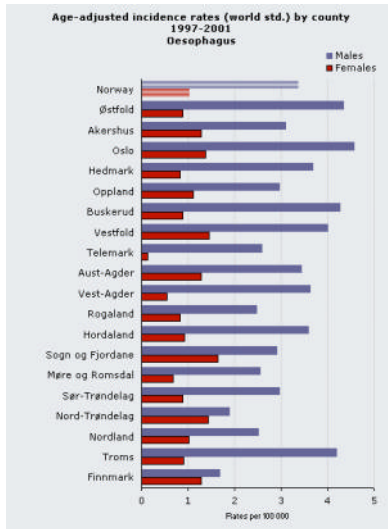
Det finnes to typer spiserørskreft: a): utgått fra plateepitel og med tobakk og alkohol (brennevin) som risikofaktorer², b): utgangspunkt sylinderepitel (adenocarcinom), med gastroøsofageal refluks og Barretts øsofagus som risikofaktorer^{3,4}.

Adenocarcinom i spiserøret er den kreftform som prosentvis øker mest i verden – også i Norge – og en antar at dette er relatert til økende overvekt og refluksplager^{5,6}. Refluks av syre fører til betennelsestilstand vesentlig i nedre del av spiserøret (øsofagitt), og ved langvarig refluks får man epitelforandringer i spiserøret (intestinal metaplasi eller Barretts øsofagus). Neste utviklingstrinn er dysplasi i varierende grad: lett eller grov.

Kostholdets rolle ved spiserørskreft er kompleks. Rent generelt er kost med høyt inntak av planteprodukter relatert til redusert risiko, mens høyt inntak av animalske produkter er relatert til øket risiko⁷. Kosthold med høyt inntak av antioksydanter som f. eks. vitamin C, vitamin E og betakarotener er assosiert med redusert risiko for øsofagus og ventrikkelcancer⁸.

Fig. 3.1.4 Age-adjusted incidence rates - 1953-2004





Innsidens av øsofaguscancer i Norge: (Kilde:Kreftregistret ¹)

Histopatologi

TNM-klassifikasjonen og stadieinndeling for øsofaguscancer (basert på UICC 2003 ⁹)

Øsofagus deles inn i fire deler:

Cervical: Fra cricoidbrusken til thoraxinngangen

Regionale lymfeknuter: Cervicale, periøsofagiale, ved jugularis interna, scalenus og supraclaviculære.

Thoracal: Øvre del: Fra thoraxinngangen til trachealbifurcaturen

Midtre del: Den proksimale halvdel mellom trachealbifurcaturen og cardia.

Nedre del: Distale halvdel mellom trachealbifurcaturen og cardia.

Regionale lymfeknuter: Øvre og nedre periøsofageale, subcarinale, mediastinale og perigastriske

TNM-klassifikasjon

T1 = Infiltrasjon i lamina propria eller submucosa

T2 = Infiltrasjon i muscularis propria

T3 = Infiltrasjon gjennom adventitia, men ikke inn i andre organer/strukturer

T4 = Infiltrasjon i andre organer eller strukturer

N0 = Ingen regionale lymfeknutemetastaser

N1 = Regionale lymfeknuter

M0 = Ingen fjerne metastaser

M1 = Fjerne metastaser

Ved cervical øsofaguscancer klassifiseres mediastinale lymfeknutemetastaser som M1.

Ved øvre thoracal øsofaguscancer klassifiseres cervicale og supraclaviculære lymfeknutemetastaser som M1a og ved cøliaca som M1b.

Ved midtre thoracal øsofaguscancer klassifiseres supraclaviculære lymfeknutemetastaser som M1b og cøliacale som M1b.

Ved nedre og thoracal øsofagus-cancer klassifiseres supraclavikulære lymfeknutemetastaser som M1b og cøliacale som M1b.

Symptomer

Halvparten av pasientene som har spiserørskreft relatert til sur refluks, har hatt reflukssymptomer i en årrekke, mens andre ikke angir slike plager. Når pasienter over 40-50 års alder oppsøker sin fastlege med nyoppståtte symptomer som kan relateres til spiserøret, bør man ha en lav terskel for å henvist til øsofago-gastroskopi. Dette er symptomer som økende svelgvansker, vekttap, heshet eller smerter ved svelging. Pasienten skal da gis time til gastro-øsofagoskopi innen 4 uker.

Halvparten får diagnostisert sin kreftsykdom ved første gangs øsofagoskopi, mens et lite fåtall har gått til årelange kontroller for øsofagitt og celleforandringer i spiserøret (Barretts forandringer med dysplasi). Pasienter med spiserørskreft utgått fra plateepitel, har ofte svelgvansker som første symptom. Typisk er det at en anfører at en kjøttbit har satt seg midlertidig fast, og at dette tiltar i hyppighet. Mange av disse pasientene anfører vekttap, dels på grunn av kreftsykdom, men også fordi de får for lite mat i seg på grunn av svelgvansker. Senere oppstår også smerter ved svelging. Heshet er et sent symptom, og kan være tegn på affeksjon av nervus recurrens, innvekst i strupehode og stemmebånd. Andre symptomer er hoste og slimdannelse.

Utredning:

Pasienter som i voksen alder (over 40 år) oppsøker lege med dysfagi skal henvises til øsofago-gastroskopi. Dersom en påviser tumor tas det biopsi, og det er spesielt viktig å angi avstand fra tannrekken og tumors utstrekning. Ved kromo-endoskopi sprayer man fargevæske (Lugols væske eller metylenblått) på slimhinnen for å oppdage minimale og tidlige celleforandringer. Foreløpig er det imidlertid ikke aktuelt å innføre dette som rutinemetode¹⁰. Ved Barretts øsofagus og kontroll av dysplasi er det av stor betydning å følge en strukturert protokoll for biopsitaking. Det skal tas biopsier av alle fire kvadranter med to cm avstand i hele utstrekningen av Barrett-forandringene¹¹.

Røntgen øsofagus / ventrikkel gir liten tilleggsinformasjon og skal kun gjøres som spesialundersøkelse når behandlende lege finner dette nødvendig.

Videre utredning består av CT thorax og øvre abdomen, hvor man kan få en god fremstilling av T3 – T4 svulsters utbredning i både lengde og dybde, infiltrasjon i naboorganer og metastaser til lever, lunger. Collum (halsen) bør inkluderes i CT-scannet dersom canceren sitter i øvre del av oesofagus. CT har relativ lav sensitivitet og spesifisitet for deteksjon av spredning til mediastinale lymfeknuter, bedre for lymfeknuter i cøliacagebetet¹². CT-undersøkelsen bør ved endoskopisk verifisert malignitet utføres ved avdeling med spesiell radiologisk kompetanse, basert på multidisiplinær tilnærming, og helst ved institusjon hvor pasienten skal behandles.

Undersøkelser som ikke er utført og tolket på riktig måte kan føre til feilstaging eller forsinkelse av behandling. Undersøkelser som ikke gir svar på de nødvendige spørsmål for staging fører ofte til fornyet undersøkelse, hvilket av strålevernmessige og helseøkonomiske hensyn bør unngås.

Evt. utføres MR. Dedisert MR lever har høy sensitivitet for deteksjon av metastaser.

Imidlertid finnes det ingen dokumentasjon på at MR gir en mer korrekt stadieinndeling enn CT¹³.

Endoskopisk ultralyd: Ved EUS kan man med god nøyaktighet anslå T-status, mens N-status er mer usikkert¹⁴. Laparoskopi kan være til nytte for å stadieinndeles svulster i overgang øsofagus-ventrikkel. Det er usikkert om peritoneal cytologi gir noen tilleggsinformasjon¹⁵.

Evt. utføres bronkoskopi og vurdering ved Øre-Nese-Hals-lege ved svulster i øvre og midtre del av spiserøret

Undersøkelse med PET m / Fludeoksyglukose - F18 - har ikke bedret diagnostikken ved øsofagus-cancer, og i en metaanalyse har man ikke kunnet dokumentere bedret staging ved bruk av PET¹⁶.

Det finnes ingen spesifikke blodprøver eller spesifikke biomarkører som er til hjelp ved utredning av pasienten.

Tverrfaglig team

Det anbefales at utredning og behandling diskuteres i tverrfaglig team bestående av radiolog, kirurg, onkolog, og aller helst også patolog. Dette er en viktig kvalitetsikring for senere behandling.

Kriterier for preoperativ inoperabilitet:

Metastaser til lunger, lever eller andre fjernmetastaser. Innvekst i lunge, trachea, pericard, aorta. Spredning til supraclavikulære lymfeknuter.

Hjerte/lungesykdom som medfører sterkt begrenset fysisk aktivitet (f.eks. kan ikke gå opp en trapp).

Behandling

Behandling faller i to hovedgrupper: Kurativ eller palliativ intensjon. I kurativ hensikt behandler man pasienter med resektabel sykdom som er medisinsk egnet til å gjennomgå enhver form for behandling med kurativ intensjon. Palliativ intensjon er relatert til pasienter som fremstår med irresektabel sykdom, metastaser eller som ikke tåler stor kirurgi.

Det er en generell internasjonal oppfatning at kirurgi er eneste behandling med mulighet for langtidsoverlevelse¹⁷. Resultatene er imidlertid dårlige, da en stor andel av svulstene har fjernmetastaser, særlig til lunger og benmarg. Totalt regner en med at 25 % av pasientene med spiserørskreft gjennomgår en kurativ operasjon.

I to review-undersøkelser har man funnet at resultatene med henblikk på komplikasjoner og perioperativ mortalitet er bedret når pasientene blir behandlet ved høy-volum sentra^{18,19}.

Premaligne tilstander / Grov dysplasi: Endoskopisk behandling er et alternativ til kirurgi ved grov dysplasi og cancer stadium T1 uten lymfeknutemetastaser. Endoskopisk behandling har fordel av lav morbiditet og mortalitet samt bevart fordøyelsesfunksjon. Rapporter fra ekspertsentra viser likeverdige resultater som etter kirurgisk behandling²⁰⁻²². Bortimot 50 % av disse pasientene har imidlertid ukorrekt preoperativ stadieinndeling, med funn av invasiv cancer i resektatet, og i sentra hvor en sjelden ser slike tumorformer vil kirurgisk behandling være det sikreste. Et alternativ er at disse behandlingene sentraliseres. Ett annet alternativ til kirurgisk eller endoskopisk reseksjon er fotodynamisk terapi.

Endoskopisk mukosareseksjon foretas i lett sedasjon eller narkose. Man sprayer slimhinnen med fargevæske, injiserer saltvann submukøst og reseserer det affiserte slimhinnepartiet med endoskopisk slynge.

Fotodynamisk terapi foretas ved intravenøs injeksjon av fotosensibiliserende medikament og lokal lysbehandling av affisert område en dag senere. Postoperativt utvikles iblant strikturer, mens perforasjon ses sjelden. Det er en viss risiko for tilbakefall av dysplasien.

Adenocarcinom T1- T2: primær operasjon, transhiatal eller transthoracal reseksjon.

Plateepitelcancer T1- T2 ses svært sjelden på grunn av manglende symptomer.

De fleste sentra anbefaler primær operasjon ved T1-T3 svulster.

Pasienter med T-4 (muligens også T-3 svulster) vil muligens ha nytte av neoadjuvant radiokjemoterapi.

Inndeling av cancer i overgang øsofagus / ventrikkel:

Type I : tumor over GE-overgang

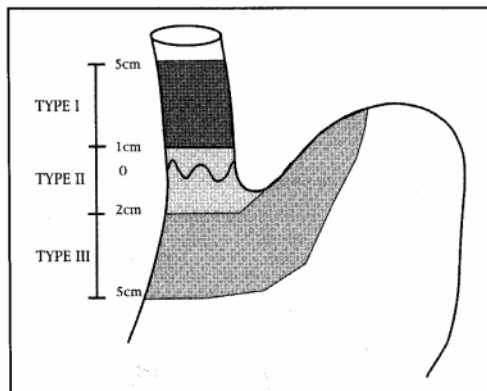
– Utgangspunkt i Barrett-slimhinne. Mann/kvinne ratio 10:1

Type II : Omfatter GE-overgang, finnes både over og under (den egentlige cardiacancer)

Type III : Lokalisert vesentlig under Z-linjen

(ventrikkelcancer)

Mann / kvinne ratio: 2:1



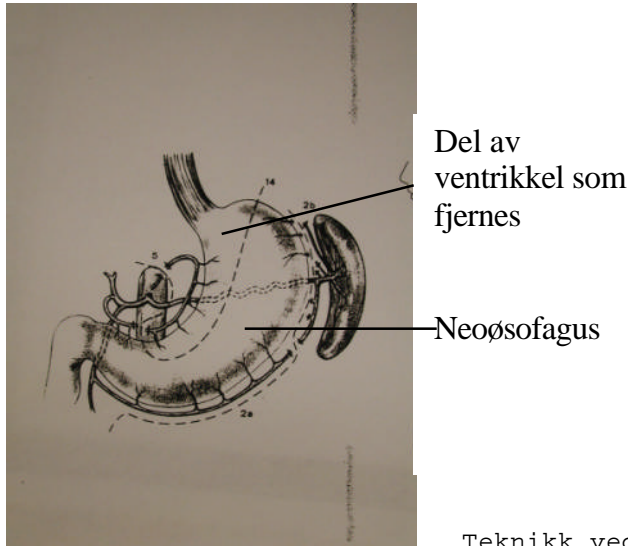
Valg av operasjonsmetode:

Kirurgisk tilgang: Spiserøret kan kirurgisk fjernes med tilgang via brysthule (vanligvis høyresidig thoracotomi) eller via mellomgulvet (transhiatalt) og jugulum. I en studie fant man 17 % bedre overlevelse etter transthorakal reseksjon og utvidet to-felts lymfeknudedisseksjon²³. Det er antatt at komplikasjonsfrekvens hos pasienter som får utført transhiatal tilgang er lavere enn ved transthorakal tilgang, og denne tilgangen bør derfor anbefales hos gamle og skrøpelige pasienter²⁴. Deler eller hele operasjonen kan – helt eller delvis - foretas med minimal invasiv teknikk. Prosedyren krever imidlertid lang tid, den er teknisk krevende, og det foreligger ingen dokumentasjon som tilsier at dette gir bedre resultater enn ved konvensjonell åpen kirurgi.

Når svulsten er lokalisert nederst i spiserøret kan man foreta en reseksjon av nedre del av spiserøret, men hyppig fjernes hele spiserøret. Som erstatning lager man et rør av magesekken og trekker det opp på halsen hvor det blir skjøtet sammen med øvre del av

spiserøret. Ved noen avdelinger foretrekker man å skjøte ventrikkelrøret sammen med spiserørsresten øverst i brysthulen.

Som alternativ til å bruke magesekk kan man også bruke tykktarm som substitutt for spiserøret. Et tredje alternativ er tynntarm, som rekker opp til carina. Ved svulster lokalisert til halsdelen av spiserøret, kan man erstatte denne delen med et fritt transplantat av tynntarm som sys inn mellom endene på spiserøret.



Teknikk ved konstruksjon av ventrikkelrør.

Lymfeknutedisseksjon:

Spesielt fra japanske serier har man oppnådd svært gode resultater ved anvendelse av 3-felts lymfeknutedisseksjon (abdomen, thorax og hals). Det er publisert 5-års total overlevelse på 69 %, 41 % for stadium III og 15 % ved stadium IV²⁵. I en tilsvarende studie fra Europa fant man 42 % 5-års total overlevelse²⁶. Det har imidlertid i den vestlige verden vært en generell oppfatning at overlevelse er så dårlig ved spredning til lymfeknuter på halsen, at lymfeknutedisseksjon her ikke er hensiktsmessig. Av denne grunn utføres det ved radikal transthorakal reseksjon 2-felts lymfeknutedisseksjon (abdomen + mediastinum) i Norge. Ved transhiatal operasjon anbefales lymfeknutedisseksjon i abdomen og nedre mediastinum.

Etterbehandling:

Postoperativt kan pasienten innta forsiktig drikke etter få dager. Tidlig enteral ernæring via jejunumkateter reduserer postoperativ morbiditet. Epidural smertelindring fører til at pasientene kan mobiliseres nærmest umiddelbart.

Palliative inngrep:

Det finnes knapt indikasjon for elektiv øsofagusreseksjon ved påviste fjernmetastaser eller innvekst i naboorganer. Ved perforasjon vurderes en sjelden gang palliativ reseksjon eller bypass.

Innleggelse av stent gir oftest god palliasjon med hensyn til dysfagi og perforasjon.

Komplikasjoner

Hyppigst forekommende komplikasjoner er pneumonier og plevravæske.

Anastomoselekkasje forekommer i 2 - 5 %, lymfelekkasje 1 - 2 % og recurrensparese 1-2 %.

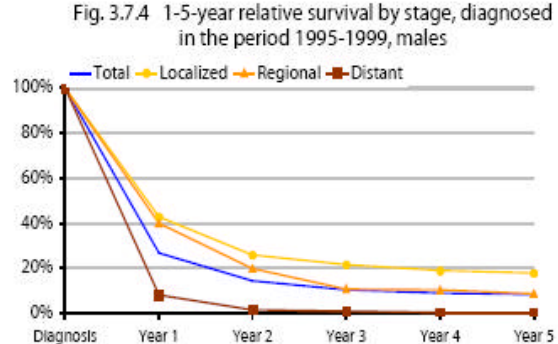
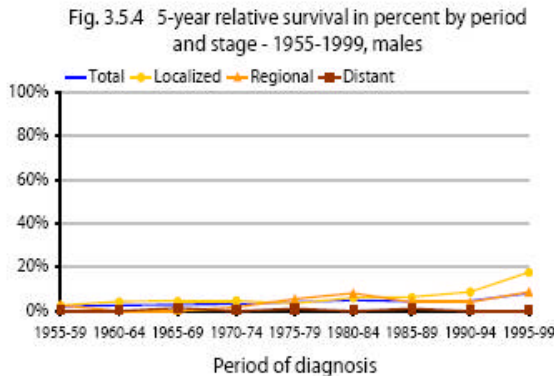
Ved bruk av ventrikel som øsofagussubstitutt er en del pasienter plaget med ventrikelretensjon. Det er ingen dokumentasjon for at pyloroplastikk hjelper med hensyn til postoperativ ventrikelreseksjon²⁷.

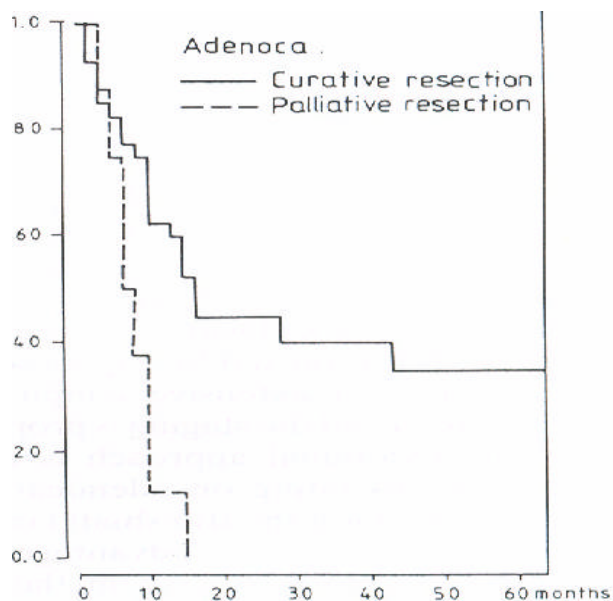
Akseptable resultater ved antatt kurative inngrep:

Totalt finner en komplikasjoner hos bortimot 40 % etter øsofagectomi. Sykehus-mortalitet bør være under 5 % for å være akseptabel. Etter kurativ kirurgi bør 5-års overlevelse være 20 - 25 %²³⁻²⁶.

Behandling av øsofaguscancer er krevende både med hensyn til diagnostikk, utvelgelse av pasienter til operasjon og per- og postoperativ behandling av pasientene. Behandlingen bør derfor sentraliseres til Regionsykehus for å oppnå best mulig resultater. Dette er i tråd med nasjonale anbefalinger fra så England som Skottland^{12,28,29}.

Overlevelse (data fra
Kreftregistret³⁰)





Overlevelse for kirurgisk antatt radikalbehandlede pasienter ved Haukeland universitetssykehus (1985 – 1995)³¹

Oppfølging:

Pasienter behandlet for alvorlig dysplasi med mukosareseksjon eller fotodynamisk terapi bør følges med regelmessige skopier postoperativt. Ved tegn til lett dysplasi gjentas skopi med biopsi etter et halvt år, og dersom det fortsatt er lett dysplasi kan pasienten kontrolleres sjeldnere og kontrollen etter hvert avsluttes. Ved ny grov dysplasi bør en vurdere øsofagusreseksjon.

Etter kirurgisk reseksjon bør pasienten kontrolleres med hensyn til spisefunksjon og ernæring første året, mens spesifikk cancerkontroll for tiden ikke er indisert. Ved utvikling av postoperative strikturer er det god effekt av endoskopisk dilatasjon.

Palliativ behandling:

Målsetting ved palliativ behandling er å lindre plager. Det er spesielt viktig for pasienten å klare å svelge sitt eget spytt, unngå sonde og fortrinnsvis oppnå en normal ernæringsfunksjon. En skal også lindre smerter, og iblant forlenge liv.

Palliasjon kan oppnås ved laserkoagulasjon av tumor, innleggelse av stent, ernæringssonde nasogastrisk eller som PEG, og eventuelt også ved strålebehandling. Laser kan være spesielt godt egnet ved behandling av polyppøse svulster og ved blødning fra tumor. Ved de fleste sykehus finner man at nedleggelse av stent er den beste behandling ved strikturer.

Innleggelse av Selvekspanderende Stent:

Prosedyren kan utføres i lett sedasjon, enten med hjelp av røntgen gjennomlysning, eller med inspeksjon med gastroskop samtidig som stenten legges på plass. De aller fleste kjenner ubehag/smerter retrosternalt de første 2 døgn etter stentnedleggelse, og det er

spesielt viktig at stenten ikke kommer for langt opp mot larynx, da dette gir betydelig smerte. Pasienten kan drikke væske umiddelbart, men bør ellers den første tiden holde seg til suppe og moset mat.

Senere matinntak: Maten må være moset når den svelges, ellers kan matbiter sette seg fast i stenten og tette denne til. Brød og knekkebrød tåles oftest godt. Ubearbeidet kjøtt og fisk, hveteboller og vafler kan sette seg fast i stenten. Aspirasjon av ventrikelinnhold unngås ved å ligge med overkroppen litt hevet. Dersom sure oppstøt er et problem, kan pasienten bruke syrehemmende medisin.

Tidlige komplikasjoner (første uken): Perforasjon, blødning, dislosering av stenten.

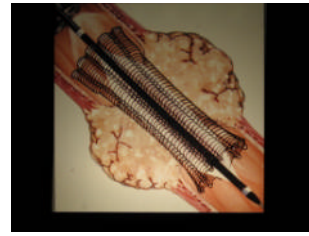
Senere komplikasjoner: Overvekst av tumorvev, tilstopping av stenten med matbiter, dislosering av stenten (opp eller ned)³².



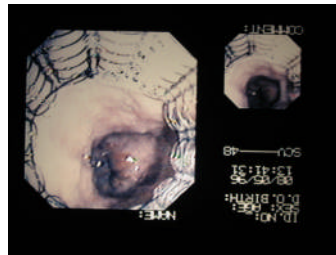
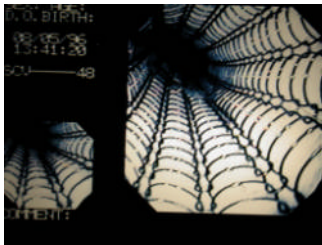
Blokkering med ballong



Selvekspanderende stent



Stent under ekspansjon med introducer



Sett gjennom gastroskop inni stenten

Onkologisk behandling

Det foreligger ikke evidens for å skille mellom behandling ved plateepitelcancer og adenocarcinom. Internasjonalt gis samme behandling uansett histologisk cancertype og i studiene inngår også begge typer av cancer. Ved noen sentra har man gitt radiokjemoterapi i kurativ hensikt. Overlevelse i ikke-randomiserte studier har vært likeverdig med kirurgi. *Det skal imidlertid bemerkes at resultatene etter kirurgisk behandling i disse studiene har vært betydelig dårligere enn det som rapporteres fra avdelinger som satser på primær kurativ kirurgisk behandling.*

Operabel tumor

I metaanalyser finnes det ikke dokumentasjon for rutinemessig neoadjuvant eller adjuvant strålebehandling³³, (evidensgrad A). Det er heller ikke nok dokumentasjon for neoadjuvant- eller adjuvant cytostatikabehandling³⁴, (evidensgrad A). Kun en randomisert studie har vist effekt på 3-års-overlevelse ved neoadjuvant cytostatikabehandling og kirurgi sammenlignet med bare kirurgi, med best effekt i subgruppen av pasienter med histologisk komplett remisjon³⁵.

Effekten av konkomitant stråle- og cytostatikabehandling er mer dokumentert og brukes ved en del senter som neoadjuvant behandling ved operable tilstander. En metaanalyse viser en forskjell til fordel for preoperativ kjemoradioterapi fremfor kun kirurgi vurdert ved 3-års mortalitet³⁶, men flere randomiserte studier og meta-analyser konkluderer med at det ikke foreligger tilstrekkelige data for å anbefale rutinemessig preoperativ radiokjemoterapi ved operabel cancer³⁴, (evidensgrad A).

I fase II og III studier er det vist en høy frekvens (cirka 25 %) histologisk komplette remisjoner etter neoadjuvant cytostatika- og strålebehandling og kirurgi. Pasienter med komplett remisjon har også bedre overlevelse^{35,37}. Det er foreløpig uavklart hvilke pasienter som har nytte av kirurgi etter cytostatika- og strålebehandling.

Medisinsk inoperabel pasient;

Pasienter som har kontraindikasjoner mot kirurgisk behandling som ustabil hjertesykdom, lungesykdom med redusert lungefunksjon, vil erfaringsmessig vanligvis ikke tåle konkomittant kjemoradioterapi med kurativ intensjon. Dette på grunn av at deler av hjerte og lunger blir inkludert i målvolumet grunnet nær beliggenhet. Lokalbehandling med palliativ intensjon kan imidlertid tilpasses den enkelte pasient i form av kun strålebehandling.

Lokalavansert tumor; T3-4, Nx, 0-1

Når kirurgisk primærbehandling ikke er aktuelt på grunn av lokalavansert sykdom, vil hovedbehandlingen være onkologisk. Lokalavansert sykdom foreligger ved tegn til innvekst i organer/anatomiske strukturer som ikke lar seg fjerne primært, ved bred anleggsflate mot aorta/bronkie/hjerte, høy lokalisasjon eller mistanke om utbredt lymfeknutemetastasing. Kombinert cytostatika- og strålebehandling har vist å kunne gi en viss mulighet for komplett regress. Det finns randomiserte studier som tydelig konkluderer med at kombinert cytostatika- og strålebehandling er bedre enn strålebehandling alene og at cirka 20-30 % av pasientene er å langtidsoverlevende (3-5 år)³⁸, (evidensgrad A).

Radiokjemoterapi gis vanligvis med strålebehandling i 1,8 -2 Gy's fraksjoner til totalt 50 Gy kombinert med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU i kontinuerlig i.v. infusjon). Før behandling skal hematologi, audiometri og nyrefunksjon (kreatinin clearance) kontrolleres. For administrasjon av kontinuerlig cytostatikainfusjon, spesielt ved bruk av infusjonspumpe, trenger pasienten sentral venekateter. På grunn av at mange pasienter har dysfagi med ofte stort vekttap, anbefales innleggelse av PEG eller evt. nasogastrisk sonde, for å optimalisere ernæringstilførselen gjennom behandlingstiden. Før innleggelse av PEG må en konsultere kirurg for å avklare om dette vil komme i konflikt med mulig fremtidig kirurgisk behandling.

Ved lokalavansert øsofagus cancer anbefales konkomitant stråling og cytostatika med:

Cisplatin gis ($75-100 \text{ mg/m}^2$) i.v. dag 1 og deretter 5-FU $750-1000 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ i.v. infusjon døgn 1-4 (CiFu-kur). Pre- og posthydrering i forbindelse med cisplatin gis etter lokal prosedyre. Denne kuren startes samme dag som strålebehandlingen starter. Andre konkomitante cytostatikakur startes dag 22.

I dag brukes to varianter av kombinert stråle- og cytostatikabehandling i Norge. De er sannsynligvis likeverdige, men sammenlignende dokumentasjon mangler. Begge alternativene kan brukes:

Behandlingsalternativ 1: Behandlingen startes med en induksjonskur med cisplatin (100 mg/m^2) i.v. dag 1 og 5-FU ($1000 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$) i.v. kontinuerlig infusjon dag 1-5. På dag 22 startes så den konkomitante stråle- og cytostatikabehandlingen med strålebehandling og to CiFu-kurer med 3 ukers intervall. Dette behandlingsregimet har sin bakgrunn fra behandling av hode/hals cancer og skandinaviske øsofagusstudier.

Behandlingsalternativ 2: Behandlingen startes med den samtidlige stråle- og cytostatikabehandlingen, som innefatter de to CiFu-kurene med 3 ukers intervall. Etter endt stråleterapi gis ytterligere to CiFu-kurer, også disse med 3 ukers intervall. Dette behandlingsregimet har bakgrunn fra amerikansk studie³⁹.

Doseplanlegging og feltoppsett gjøres CT-basert. Målvolum er primærtumor og regionale lymfeknutestasjoner. Ved tumor lokalisert kranialt for carina bør fossa supraclavicularis inkluderes. Ved tumor kaudalt for carina inkluderes coeliacusområdet. Makroskopisk tumor (GTV) bør få en totaldose på 50 Gy, mikroskopisk sykdom 46 Gy. For detaljer i strålebeholdingsopplegget vises til NGICG,s "Handlingsprogram ved stråleterapi av øsofagus cancer" som er under utarbeiding ved arbeidsgruppe fra NGICG og KVIST ved Statens strålevern.

I enkelte tilfeller kan det være aktuelt å supplere denne behandling med kirurgisk behandling, men som regel gis kun radiokjemoterapi. I to randomiserte studier er det funnet komplette remisjoner, mens det ikke er funnet total overlevelsegevinst med tillegg av kirurgi etter radiokjemoterapi ved lokalavansert cancer⁴⁰.

Palliativ behandling ved metastatisk sykdom; M1

Cytostatikabehandling

Avansert øsofagus-cancer med fjerne metastasering er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er derfor palliativ. Hensikten med cytostatikabehandling er å få stabilisering av sykdommen, lindring av plager (spesielt dysfagi), forlenget symptomfri periode og forlenget levetid. Tumoreffekt av cytostatika med responsrater på cirka 25-40 % er vist i fase-II undersøkelser. Hos de fleste pasienter vil imidlertid sykdommen progrediere etter noen måneder. Det finnes få randomiserte studier og det er ikke dokumentert overlevelsegevinst av cytostatikabehandling ved øsofagus-cancer^{41,42}, (evidensgrad A).

Palliativ cytostatikabehandling kan vurderes for pasienter i god allmenntilstand, (WHO grad 0-2) med tumorrelaterte symptomer. Disse pasientene bør om mulig behandles i protokoll. Utenfor protokoll brukes vanligvis cisplatin- og 5-fluorouracil- holdig cytostatika, uavhengig av histologisk type⁴². Før behandling skal hematologi og nyrefunksjon (kreatinin clearance) kontrolleres. Pre- og posthydrering gis etter lokal prosedyre.

CiFu-kur doseres med cisplatin (100 mg/m²) i.v. dag 1 og 5-FU (1000 mg/m²/døgn) i.v. kontinuerlig infusjon døgn 1-5.

Ved distal øsofagus/cardiacancer (adenocarcinom) er også ECF-regimet med Epirubicin, Cisplatin og 5-FU brukt, og med dosering som ved ventrikkelcancer⁴³. Det mangler dog dokumentasjon vedrørende fordeler av CiFu versus ECF i form av overlevelse eller bedring i livskvalitet ved adenocarcinom i øsofagus.

I fase-II studier er det også vist tumoreffekt av taxaner⁴⁴ og irinotecan⁴⁵ og i en fase III studie er oxaliplatin⁴³ brukt ved øsofagus-cancer. Disse nyere medikamentene kan vurderes i enkelte tilfeller, men bør fortrinnsvis gis i studieprotokoll.

Strålebehandling

Ved lokale symptomer fra primærtumor, smerter, stenose etc. kan palliativ strålebehandling være aktuelt. Det er i flere studier beskrevet god symptomlindring, f.eks effekt på dysfagi hos 50-70 % av pasientene. Man kan enten gi ekstern strålebehandling f.eks 3 Gy til totalt 30-36 Gy og/eller endoøsofageal brachyterapi^{46,47}. Dette vil beskrives mer i detalj i NGICG,s ”Handlingsprogram ved stråleterapi av øsofagus-cancer”.

Pasienter med avansert øsofagus-cancer kan ha en komplisert symptomatologi med smerter, ernæringsvansker, fisteldannelse med infeksjoner og har behov for regelmessig oppfølging for best mulig lindring av symptomer.

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2005.
url:http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2005/cin2005.pdf
2. 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;85:340-6.
3. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340:825-31.
4. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barret's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1070-4.
5. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:150-5.
6. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association of body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-90.
7. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaugan TL et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophagela and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1055-62.
8. Terry P, Lagergren J, Ye W, Nyren O, Wolk A. Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;87:750-4.
9. Digestive System Tumours. In: Sobin LH, Wittekind Ch, eds. *TNM Classification of malignant tumours*. 6th ed. New York, Wiley-Liss;2002. p. 57-96.
10. Raganath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Cheung WY. A randomized, prospective cross-over trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003;35:998-1003.
11. Watson A, Heading RC, Shepherd NA. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. London: The British Society of Gastroenterology. url: http://www.bsg.org.uk/pdf-word_docs/Barrets_Oes.pdf.

12. Oesophageal and gastric cancers: Diagnosis and assessment. In: Department of Health. Guidance on commissioning cancer services: Improving outcomes in upper gastrointestinal cancers: The Manual. London Department of Health;2001. (cited 06 January 2006) url: <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/08/02/78/04080278.pdf>
13. Wong R, Malthaner R. Esophageal cancer: A systematic review. *Curr Probl Cancer* 2000;24:297-373.
14. Kelly S, Harris KM et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49:534-9.
15. Wilkiemeyer MB, Bieligk SC, Ashfaq R, Jones DB, Rege RV, Fleming JB. Laparoscopy alone is superior to peritoneal cytology in staging gastric and esophageal cancer. *Surg Endosc* 2004;18:852-6.
16. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossoyt PM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanshot JJ et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-12.
17. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Moons J, Nafteux P, Van Raemdonck D. Diagnosis and therapy in advanced cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:437-41.
18. Halm EA; Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002;137:511-20.
19. Killeen SD, O'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg* 2005;9:389-402.
20. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K, Toh U, Tanaka Y et al. Optimum strategy for superficial esophageal cancer: endomucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-31.
21. Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Berres M, Ell C. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy* 2007;39:30-5
22. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, Nachbar L, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc.* 2007;65:3-10.
23. Hulscher JB, van Lanschot JJ. Individual surgical treatment of patients with adenocarcinoma of the distal esophagus and gastro-esophageal junction. *Dig Surg*

- 2005;22:130-4.
24. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-9.
 25. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 2005;189:98-109.
 26. Lerut T, Naftoux P, Moons J, et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2004;240:962-72.
 27. Cheung HC, Cusiu KF, Wang J. Is pyloroplasty necessary in oesophageal replacement by stomach? A prospective randomized controlled trial. *Surgery* 1997;102:19-24.
 28. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002;50(suppl. V):v1-v23.
 29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guidelines. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf> - 20.februar 2007.
 30. Cancer in Norway 2004. Kreftregisteret 03. april 2006. http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2004/kreft_i_norge_2004_web.pdf
 31. K. Svanes, L. Stangeland, A. Viste, J.E. Varhaug, J.E. Grønbech and O. Søreide: Morbidity, ability to swallow, and survival, after oesophagectomy for cancer of the oesophagus and cardia. *Eur J Surg* 1995;161:669-675.
 32. Wenger U, Luo J, Lundell L, Lagergren J. A nationwide study of the use of self-expanding stents in patients with esophageal cancer in sweden. *Endoscopy* 2005; 37: 329-334.
 33. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 4. The Cochrane Library (ISSN 1464-780X).
 34. Malthaner R, Wong R, Rumble B, Zuraw L et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for respectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2004;2:35.

35. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
36. Fiorica F, Camma C, Venturi A, Giuseppina D et al. Preoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:220.
37. Stockeld D, Tennvall J, Wagenius G, Albertsson M, Backman L et al. A Swedish study of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Acta Oncol*. 2001;40:566-73.
38. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 1. Art. No: CD002092.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002092.pub2.
39. Herskovic A, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the oesophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
40. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;1;23:2310-7.
41. Homs MY, v d Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004063.
42. Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. *Eur J Surg*. 1998;164:849-57.
43. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976-83.
44. Rigas J, Dragney K, Bubis J. Docetaxel in the treatment of oesophageal cancer. *Semin Oncol* 2005;32(2Suppl4):S39-51.
45. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5201-6
46. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW et al. Palliative

treatment of esophageal cancer with dysphagia: more favourable outcome from single-dose internal brachytherapy than from the placement of a self-expanding stent; a multicenter randomised study. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149(50):2800-6.

47. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J 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.