Esofagus- och ventrikelcancer

NATIONELLT VÅRDPROGRAM 2012

Giltighetstid 2012–2015

ARBETSKOPIA

Nationella arbetsgruppen för esofagus- och ventrikelcancer

ARBETSKOPIA

Onkologiskt Centrum
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå
Tel 090-785 1990
Nationellt vårdprogram för esofagus-och ventrikelcancer 2012
Skriv text : ISBN
Skriv text : Ort Månad År

Innehållsförteckning

1. VÅRDPROGRAMMETS GILTIGHETSTID 4

2. VÅRDPROGRAMGRUPPENS SAMMANSÄTTNING 4

3. MÅLSÄTTNING MED VÅRDPROGRAMMET OCH UPPDRAGET 6

3.1 Förändringar jämfört med tidigare version 6

3.2 Vårdprogrammets förankring 7

3.3 Evidensgradering 7

4. EPIDEMIOLOGI 8

5. NATURALHISTORIA, ETIOLOGI OCH PROGNOS 10

6. PREVENTION, SURVEILLANCE, HELICOBACTER PYLORI 12

7. SYMTOM OCH KLASSISKA FYND VID CANCER I ESOFAGUS OCH VENTRIKEL 14

8. HISTOPATOLOGISK KLASSIFIKATION AV CANCER I ESOFAGUS OCH VENTRIKEL 16

9. UTREDNING och DIAGNOSTIK 21

9.1 Radiologi vid esofagus- och ventrikelcancer 23

9.2 Nuklearmedicin 27

9.3 Endoskopi 32

10. MULTIDISCIPLINÄR BESLUTSKONFERENS 35

11. FÖRBEREDANDE BEHANDLING 37

12. KURATIVT SYFTANDE BEHANDLING 41

12.1 Neoadjuvant och adjuvant onkologisk behandling 41

12.1.1 Esofaguscancer 41

12.1.2 Ventrikelcancer 45

12.2 Resektionskirurgi: Anestesiologiska aspekter 48

12.3 Resektionskirurgi: Operativa strategier vid tumör i cervikala esofagus 51

12.4 Resektionskirurgi: Operativa strategier vid tumör i thorakala esofagus, distala esofagus eller ventrikeln 55

13. ENDOSKOPISK BEHANDLING 65

14. POSTOPERATIVT OMHÄNDERTAGANDE OCH MOBILISERING 70

15. UPPFÖLJNING OCH REHABILITERING 73

16. OMVÅRDNAD, REHABILITERING OCH PSYKOSOCIALA ASPEKTER 76

17. BEHANDLING AV ÅTERFALL, PALLIATIVA INSATSER 80

17.1 Målsättning 80

17.2 Endoskopisk stentbehandling och palliativ kirurgi 80

17.3 Onkologisk palliation 87

17.3.1 Onkologisk terapi vid avancerad esofaguscancer 87

17.3.2 Onkologisk terapi vid avancerad ventrikelcancer 88

17.4 Nutritionsbehandling i palliativt syfte 91

18. INDIKATORER-LEDTIDER 94

19. KVALITETSREGISTER 96

20. INTERNETLÄNKAR TILL BILAGOR OCH GUIDELINES 98

21. LITTERATURREFERENSER 98

ARBETSKOPIA

1. VÅRDPROGRAMMETS GILTIGHETSTID

Vårdprogrammet är giltigt fr.o.m. 2012-01-25 och tills vidare

2. VÅRDPROGRAMGRUPPENS SAMMANSÄTTNING

Pauline Djerf, Doktorand, Specialistläkare, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Anders Edebo, Med Dr, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Hans Ejnell, Docent, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Simon Ekman. Docent, Överläkare, Uppsala Akademiska Sjukhus, Uppsala

Monika Fagevik-Olsén, Docent, Leg Sjukgymnast, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Signe Friesland, Med Dr, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Per Gullstrand, Docent, överläkare, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

Ingvar Halldestam, Med Dr, Överläkare, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

Michael Hermansson, Med Dr, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Anders Hyltander, Docent, Överläkare, SU-Östra, Göteborg

Jan Johansson, Docent, Överläkare, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Erik Johnsson, Med. Dr, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Folke Johnsson, Docent, Överläkare, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Åse Johnsson, Med Dr, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Claes Jönson, Docent, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Pernilla Lagergren, Professor, Leg Sjuksköterska, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Pehr Lind, Docent, Överläkare, Mälarsjukhuset, Eskilstuna

Mats Lindblad, Docent, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Johan Lundberg, Docent, Överläkare, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Lars Lundell, Professor, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Hanns-Ulrich Marschall, Professor, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Lena Martin, Med Dr, Leg Dietist, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Torbjörn Myrnäs, Överläkare, Umeå Universitetssjukhus, Umeå

Ingemar Näslund, Docent, Överläkare, Örebro Universitetssjukhus, Örebro

Ulrika Smedh, Docent, Specialistläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Anders Sundin, Professor, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Jon Tsai, Med Dr, Bitr. överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Bruno Walther, Professor, Överläkare, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Anders Winbladh, Med Dr, Specialistläkare, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

Mats Wolving, Med Dr, Överläkare, SU-Sahlgrenska, Göteborg

Thomas Zilling, Docent, Överläkare, Varbergs sjukhus, Varberg

ARBETSKOPIA

ARBETSKOPIA

3. MÅLSÄTTNING MED VÅRDPROGRAMMET OCH UPPDRAGET

Det nationella kvalitetsregistret för Esofagus- och ventrikelcancer fick från VINK Cancer uppdraget att utarbeta detta vårdprogram som ett led i den Nationella Cancerstrategin. Målet har varit att få en uppdatering av kunskapsläget kring diagnostik, behandling och uppföljning av dessa tumörer via en nationellt brett förankrad författargrupp.
Vårdprogrammet skall ses som en stomme, med möjligheter till regionala tillägg. Vi har valt att ge ut en version av vårdprogrammet som är mer omfattande och en kortare som är mer sammanfattande och att tillgodose de behov av information som kan uppstå i den kliniska vardagen.
Redaktionen har utgjorts av registrets styrgrupp och till denna har vi knutit en extern redaktör. Vi vill också tacka Onkologiskt centrum i Umeå som har ansvarat för logistiken. Vi har haft som mål att i möjligaste mån skriva i evidensbaserad anda och är skyldiga SBU ett stort tack för de intensivkurser som togs fram för författargruppen. Vi tackar även de klinikchefer som generöst ställt tid till förfogande för författarna, samt ett stort tack till SKL som utverkat projektmedel så att vi inom rimlig tid kunnat färdigställa dokumentet.

Ett stort tack alla författarna som parallellt med kliniska plikter förtjänstfullt bidragit med er tid och kunskap.

Ett särskilt tack till Docent Ulrika Smedh som åtagit sig rollen som redaktör och på ett förtjänstfullt sätt organiserat och hållit samman skrivandet samt också lagt ned ett stort arbete på den slutliga redigeringen.

Stockholm och Lund november 2011-11-22

Lars Lundell, Ordförande i Styrgruppen. Jan Johansson, Registerhållare.

Jag vill rikta ett varmt tack till NREVs registergrupp för att ha givit mig förtroendet att ställa samman detta vårdprogram. Jag vill också tacka författarna som, trots kliniska plikter, tagit sig tid att dela med sig av sin kompetens. Slutligen ett stort tack till Birgitta Fransson och Kerstin Rehn vid OC i Umeå för utmärkt och professionellt kanslistöd.

Göteborg, december 2011,

Ulrika Smedh, Redaktör.

3.1 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta samlade vårdprogram är det första nationella vårdprogrammet som berör cancer i esofagus såväl som ventrikel. Under våren 2011 har VINK cancers roll som uppdragsgivare förts över till RCC.

ARBETSKOPIA

3.2 Arbetsgång och Vårdprogrammets förankring

Ett planeringsmöte och två telefonmöten för styrgruppen har hållits. Vidare har två författarmöten (heldagsinternat) samt tre telefonmöten hållits löpande under skrivprocessen. Författarna har under skrivprocessen samverkat via e-post. Inför skrivstart har författarna haft möjlighet att delta i en intensivkurs i evidensbaserad litteratursökning som hållits i SBU's regi.

Vårdprogrammet har före publikation sänts på remiss till Svenska läkaresällskapets berörda specialitetsföreningar (svenska föreningarna för kirurgi, bild-och funktionsmedicin, patologi, onkologi, palliativ medicin, respektive klinisk nutrition), de Regionala onkologiska centra och till SKL för att nå en så bred förankring som möjligt.

3.3 Evidensgradering

Vi har valt att sammanfatta viktiga delar i respektive kapitel i faktarutor, och där markerat evidensnivå. För evidensvärdering har vi använt GRADE som rekommenderas av SBU, och där skalan representeras av starkt (+ + + +); måttligt (+++); begränsat (++); och otillräckligt (+) vetenskapligt underlag. I de fall evidensvärdering saknas har ingen evidensgradering kunnat göras, alternativt bygger värderingen på "beprövad klinisk erfarenhet". Vi vill understryka att även om ambitionen varit att skriva vårdprogrammet i en evidensbaserad form är avsikten att det i första hand ska vara ett arbetsverktyg att fungera som ett underlag för utredning och behandling i praktisk klinik. Vårdprogrammet utgör alltså inte en fullständig vetenskaplig evidensanalys. Det är också viktigt att beakta att inom vissa områden, exempelvis inom radiologi och onkologi, sker en mycket snabb teknikutveckling, och evidensvärderingen ger därför en ögonblicksbild av situationen som den ser ut i skrivande stund.

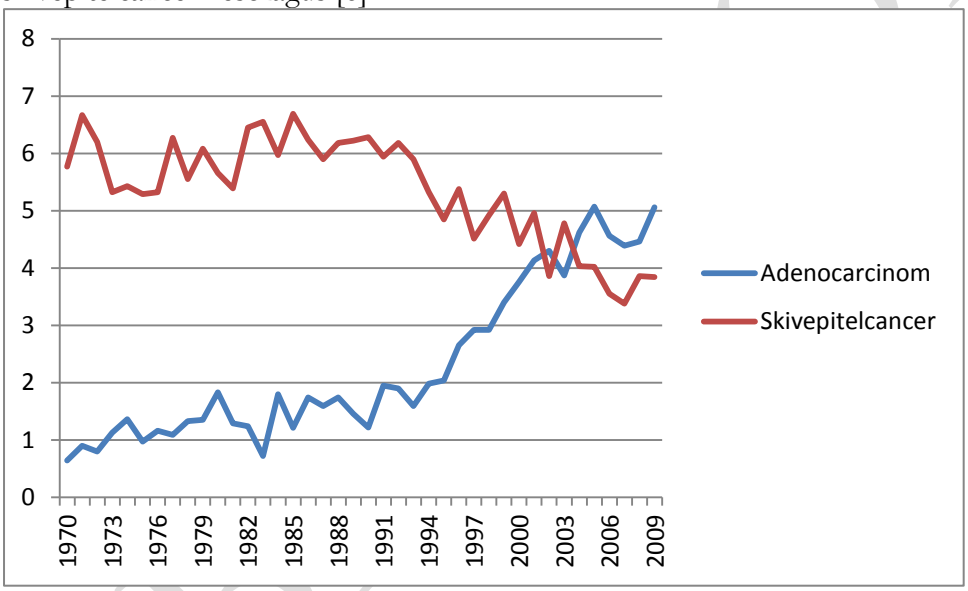
ARBETSKOPIA

4. EPIDEMIOLOGI

Av Mats Lindblad, Stockholm

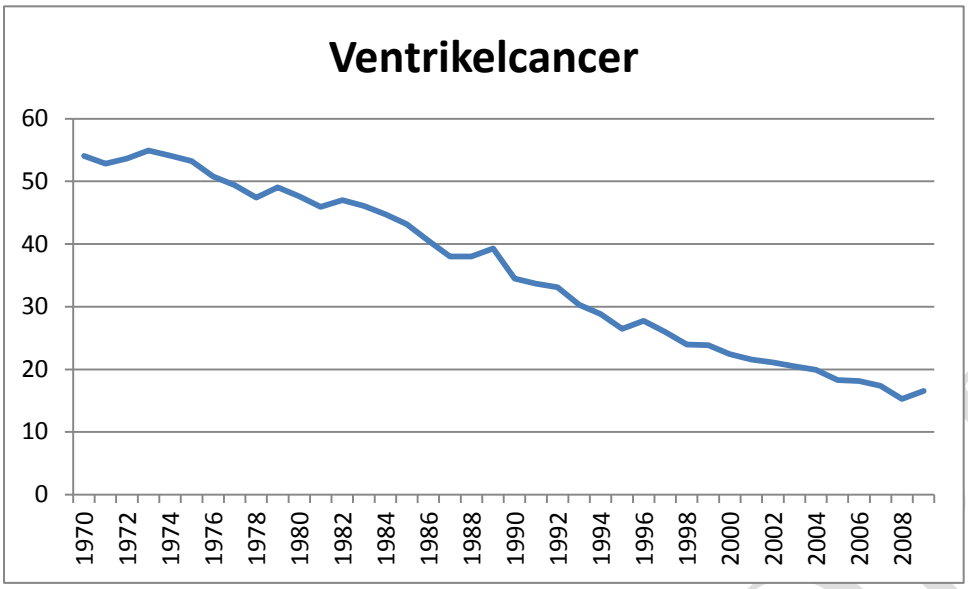
Incidens och geografisk distribution

Esofaguscancer är den åttonde vanligast cancerformen, knappt en halv miljon patienter drabbades i världen året 2008 [1]. Den geografiska variationen i incidens är slående med hög-incidensområden i delar av Central- och Sydostasien, östra Afrika och Sydamerika [1, 2]. Globalt sett dominerar skivepitelcancer omfattande över 90 % av all esofaguscancer [3]. 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 [4, 5] . Figur 1 visar incidensen för skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus i Sverige mellan åren 1970 och 2009. Sedan mitten på 2000-talet drabbas fler personer av adenocarcinom i esofagus än av skivepitelcancer i Sverige. År 2009 insjuknade 238 personer (195 män och 38 kvinnor) med adenocarcinom i esofagus och 187 personer (117 män och 70 kvinnor) med skivepitelcancer i esofagus [6].



Figur 1. Incidens för skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus i Sverige 1970-2009, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000. Data hämtat från Socialstyrelsens hemsida (http://192.137.163.49/sdb/can/val.aspx)

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 fjärde vanligast cancerformen med knappt en miljon nya personer som drabbas årligen[1]. Ventrikelcancer är vanligast i delar av östra Asien, framförallt Japan och Sydkorea, men också relativt frekvent förekommande i östra Europa och delar av Sydamerika [1]. I Sverige drabbades 766 personer år 2009 av ventrikelcancer varav 464 var män och 302 kvinnor [6]. Figur 2 visar en tydligt sjunkande incidens för ventrikelcancer i Sverige mellan 1970 och 2009.



Figur 2. Incidens för adenocarcinom i ventrikeln i Sverige 1970-2009, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000. Data hämtat från Socialstyrelsens hemsida (http://192.137.163.49/sdb/can/val.aspx)

Faktaruta

- Under de senaste decennierna har incidensen för adenocarcinom i esofagus ökat medan den för adenocarcinom i ventrikeln har sjunkit under samma tidsperiod. (+++)
- Esofaguscancer drabbar framförallt män, och i Sverige är adenocarcinom vanligare än skivepitelcancer.
- Adenocarcinom är den vanligaste formen av ventrikelcancer, och sjukdomen drabbar oftare män.

ARBETSKOPIA

5. NATURALHISTORIA, ETIOLOGI OCH PROGNOS

Av Mats Lindblad, Stockholm

Etiologi

Liksom vid de flesta andra cancerformer är orsaken att drabbas av esofagus- eller ventrikelcancer multifaktoriell, och risken ökar generellt med ålder. Miljöfaktorer som rökning, låg socioekonomiskt 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 [7, 8]. Andra mer ovanliga riskfaktorer för skivepitelcancer är akalasi, heta drycker, lutskada och familjära kluster. 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 men också för adenocarcinom i esofagus [9-11]. Andra riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus är övervikt [7], särskilt abdominell, och rökning[12, 13], medan ett skyddande samband har noterats för *Helicobacter pylori* (H. pylori) infektion [14, 15] och intag av frukt och grönsaker.

En av de viktigaste riskfaktorerna för att utveckla ventrikelcancer är *H. pylori* infektion, som genererar en mer än dubblerad risk och klassificerades 1994 som klass 1 carcinogen av International Agency for Research on Cancer (IARC) [16]. Rökning och lågt intag av frukt och grönsaker är andra etablerade men måttliga riskfaktorer för ventrikelcancer. Familjär förekomst av ventrikelcancer ses i cirka 10 % av fallen. Genetiken är ofullständigt känd, men det finns beskrivet mutationer i E-cadheringenen och det förekommer ökad risk i familjer med hereditär non-polypös cancer coli (HNPCC) samt Peutz-Jeghers syndrom.

Cancer i cardia klassificeras vanligen som ventrikelcancer, men efterliknar adenocarcinom i esofagus vad gäller etiologiska faktorer [7, 10-12].

Samtliga av tumörerna 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.

Prognos

Långtidsprognosen vid esofagus- och ventrikelcancer är starkt beroende av patientens ålder, övriga sjukdomar, tumörstadium, tumörlokalisation och typ av behandling. Generellt sett är prognosen dålig, esofagus- och ventrikelcancer är den sjunde respektive näst vanligaste orsaken till cancerdöd i världen.

Prognosen har överlag förbättrats något över tid för gruppen som drabbas av esofaguscancer i, trots detta lever bara cirka 10 % mer än 5 år efter diagnos [17]. Av de som genomgår kurativt syftande resektion av esofagus överlever 30-35 %, en siffra som förbättrats avsevärt de senaste decennierna, och den stadiespecifika 5-årsöverlevnaden under senare år har rapporterats vara 71 %, 32 % och 11 % för stadium 0-I, II respektive III [18].

Överlevnaden för patienter med ventrikelcancer varierar starkt mellan olika länder, exempelvis mellan Japan och Europa men också mellan europeiska länder. Det beror

ARBETSKOPIA

sannolikt på skillnader i patientpopulation, tumörspecifika faktorer som stadium och lokalisation samt typ av behandling. Överlag lever 20-25 % av patienterna i Sverige mer än 5 år efter diagnos [19]. I populationsbaserade material opereras mindre än 50 % med kurativt syfte i Europa varav 28-42 % lever efter 5 år [20].

Faktaruta

- Rökning och hög alkoholkonsumtion, särskilt i kombination, ökar risken för skivepitelcancer i esofagus. (+++)
- Gastroesofageal reflux och övervikt är starka riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus. (+++)
- Högt intag av frukt och grönsaker skyddar mot insjunkande i esofagus- och ventrikelcancer. (++)
- *Helicobacter pylori*-infektion ökar risken för adenocarcinom i ventrikeln (++++), medan risken för adenocarcinom i esofagus tycks minska. (++)
- Den stadiespecifika långtidsprognosen för esofagus- och ventrikelcancer har stadigt förbättrats under de senaste decennierna (++).

ARBETSKOPIA

6. PREVENTION, SURVEILLANCE, HELICOBACTER PYLORI

Av Claes Jönson, Göteborg

Prevention

De preventiva åtgärder som kan vara aktuella är intimt kopplade till kända riskfaktorer som finns beskrivna i kapitel 5. Det finns få preventionsstudier i större populationer och evidensmässigt är värdet av dessa därför begränsat.

Esofaguscancer

De kända riskfaktorerna för skivepitelcancer i esofagus är rökning och hög alkoholkonsumtion och då särskilt kombinationen av dessa [21]. Risken att drabbas av adenocarcinom i esofagus ökar vid långvarig refluxsjukdom och obesitas [22]. Generellt kan därför en allmänt sundare livsföring med minskad alkohol och tobakskonsumtion samt bättre kostvanor och minskad övervikt sägas vara de bästa preventiva åtgärderna mot esofaguscancer.

Infektion med *Helicobacter pylori* leder till en successiv atrofi av ventrikelslemhinnan och minskar såväl syrahalten som volymen i ventrikelsekretionen och därigenom risken för reflux. Detta är en möjlig förklaring till den upp till halverade risken för adenocarcinom i distala esofagus som rapporterats vid förekomst av Helicobacterinfektion [23, 24].

Ventrikelcancer

Den minskande incidensen av ventrikelcancer har framförallt ha inträffat i västvärlden; i utvecklingsländerna har man ännu inte funnit minskande förekomst [25]. Orsakerna till detta kan kopplas till de kända riskfaktorerna Helicobacterinfektion, rökning, salt och rökt mat, lågt intag av frukt och grönsaker samt lågt socioekonomiskt status [26].

Infektion med *Helicobacter pylori* är som nämnts en väldokumenterad riskfaktor och är klassificerad som en klass 1 riskfaktor för ventrikelcancer [27]. De patofysiologiska mekanismerna är till del kartlagda och det anses att den långsiktiga inflammationen som skapar cancerrisken. *Helicobacter pylori* anses dock inte som en tillräcklig orsak att ensam leda till cancerutveckling utan utvecklingen är multifaktoriell [28].

Att dieten kan påverka risken att utveckla ventrikelcancer är känt sedan decennier. En rimlig hypotes är att kostfaktorer och infektion med Helicobacter samverkar i att skapa förutsättningar för malignitetsutveckling vilket kan anses rimligt med tanke på den starka korrelation som finns mellan ventrikelcancer och socioekonomiskt status.

Flera försök har gjorts att påverka cancerincidensen genom eradikering av Helicobacter genom att behandla patientkohorter med hög cancerrisk. Effekten av terapi är beroende på om precancerösa förändringar finns eller ej. Sammantaget kan sägas att HP eradikering innebär en minskning av risken för cancerutveckling även om precancerösa förändringar har etablerats, men risken för att cancer skapas försvinner inte [29].

Internationellt sett finns olika strategier för eradikering av helicobacterinfektion i cancerpreventivt syfte. Med tanke på den multifaktoriella genesen kan generell rekommendation om eradikering inte ges. Däremot kan anses att behandling bör övervägas

ARBETSKOPIA

vid ventrikelcancer hos förstagradsläkting, atrofisk gastrit och efter ventrikelresektion [28]. I vissa länder i Asien rekommenderas eradikering som cancerprofylax [30]. I en europeisk konsensusrappport fastslås att eradikering av Helicobacter inte kan rekommenderas generellt på grund av svagheterna med dagens behandlingar [31].

Surveillance

Esofaguscancer

Det finns ännu inga data som stödjer att endoskopisk surveillance generellt av till exempel refluxpatienter, skulle innebära en minskad dödlighet i esofagus- och cardia cancer [32]. Vad gäller värdet av upprepade kontrollskopier vid Barrets esofagus hänvisas till annat kapitel i detta vårdprogram.

Ventrikelcancer

Den stora skillnaden i incidens i olika delar av världen har lett till vitt skilda strategier för om och hur man letar tidiga cancerförändringar. Generellt sett är Japan det land i världen som är ledande i att på ett aktivt sätt leta efter cancerförändringar hos populationen. I Norden och övriga Europa är ventrikelcancer idag så ovanligt att ett allmänt övervakningsprogram inte kan anses motiverat. Skopikontroller kan dock övervägas vid hög familjär risk och eller etnisk bakgrund från högriskområden [33].

Faktaruta

- De bästa preventiva åtgärderna mot cancer i esofagus är en sundare livsföring (+ +).
- Endoskopiska kontroller av cancer i ventrikel kan övervägas i enskilda fall (+), men något allmänt screeningprogram är inte indicerat i västländer mot bakgrund av den låga och sjunkande incidensen.
- Endoskopisk surveillance av refluxpatienter utan Barrett's esofagus har lågt värde (+)
- Eradikeringsbehandling vid *Helicobacter pylori* kan övervägas vid ventrikelcancer hos förstagradssläkting, atrofisk gastrit eller efter ventrikelresektion, men är inte att rekommendera generellt (+).

ARBETSKOPIA

7. SYMTOM OCH KLASSISKA FYND VID CANCER I ESOFAGUS OCH VENTRIKEL

Av Erik Johnsson och Ingmar Näslund

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. Mer än tre fjärdedelar av patienter som får denna diagnos debuterar med sväljningssvårigheter. För att sväljningssvårigheter ska uppkomma behövs en betydande inskränkning av lumen. Man brukar uppge att först när lumen är förträngd till mindre än 14 mm eller mer än 2/3 av cirkumferensen är engagerad får patienten symtom. Symtomen kommer ofta smygande och börjar då med upphakningsfenomen och intermittent stopp för att senare aggraveras till konstant oförmåga att få i sig fast och passerad kost. I extrema fall förekommer även svårigheter att få i sig flytande kost och att svälja saliv, och då ej sällan även regurgitationer med sekundär luftvägsproblematik såsom hosta och aspiration. På grund av att besvären till än början är lätta dröjer det ofta flera månader innan patienten söker. Därtill är sväljningsproblem för stora delar av befolkningen inte ett symtom som sätts i samband med cancersjukdom på samma sätt som t ex en knöl i ett bröst [34]. Nytillkommen dysfagi är emellertid alltid ett alarmsymtom och bör utan dröjsmål utredas med en övre gastrointestinal endoskopi. Ej sällan är dysfagin associerad med kraftig viktnedgång, men av och till kan viktnedgången i sig vara symtomet som för patienten till sjukvården.

Andra symtom vid esofagus- och cardiacancer är bröstsmärta, odynofagi (smärtsam sväljning), refluxbesvär, buksmärtor, anemi eller akut gastrointestinal blödning. Ibland är det första symtomet orsakat av en fjärrmetastasering t ex till hjärnan. Heshet sekundärt till recurrenspares samt nedre luftvägsinfektioner och aspiration sekundärt till esofagorespiratoriska fistlar kan uppträda vid avancerade tumörer i övre och mellersta delen av intrathorakala esofagus [35-37].

Symtom vid ventrikelcancer

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

Tidig mättnadskänsla, anorexi och viktnedgång är ofta tecken på avancerad cancer som upptar betydande del av ventrikelns volym eller förhindrar ventrikelns normala relaxation i samband med måltid. I fall med kräkningar beror detta ofta på tumör i distala delen av ventrikeln som obstruerar i 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 akut gastrointestinal blödning. Akut insjuknande med peritonit på grund av tumör perforation kan förekomma[38]. Paramaligna fenomen så som hemolytisk anemi, kronisk intravasal koagulation och hudmanifestationer förekommer också som sällsynt debutmanifestation.

ARBETSKOPIA

Den diffusa symtomatologin gör att det ofta finns en fördröjning av diagnosen, både från patient och primärt omhändertagande doktor. Patienter med stor viktnedgång eller oförklarad järnbrist anemi (undantag av fertila kvinnor) har alarmsymtom och detta bör utredas skyndsamt med endoskopi [35, 36, 39].

Kliniska fynd vid esofagus och ventrikelcancer

Även en noggrann fysikalisk undersökning av patienter med esofagus- eller ventrikelcancer visar ofta helt normalt fynd. Om man ser tecken på kakexi eller resistens i övre delen av buken på grund av förstorad lever med metastaser eller stor tumör i ventrikeln, talar det för avancerad tumörsjukdom. Vid fysikalisk undersökning bör också lymfkörtelstationer supraclavikulärt och på hals palperas detta då förstorade körtlar med tumörväxt på dessa lokaler innebär icke botbar tumörsjukdom med undantag för tumörer lokaliserade i cervikala delen av esofagus. Förstorad körtel supraclavikulärt på vänster sida går under eponymen Virschow's körtel. Andra fynd associerade med avancerad ventrikelcancer är navelmetastas (Sister Mary Joseph's node) och förstorat ovarium med tumörväxt (Krukenberg tumör).

Även laboratoriefynd är ofta helt normala vid esofagus- och ventrikelcancer. Det finns idag inga tumörmarkörer som är användbara för diagnos av dessa tumörsjukdomar. Anemi och/eller järnbrist samt faecesprov positivt för hemoglobin är ganska vanliga men helt ospecifika fynd. Vid kakexi och kraftig viktnedgång noteras låga serum halter av protein och albumin. Påverkan på leverfunktionsprover talar för massiv levermetastasering eller avancerad tumörväxt med obstruktion av gallvägar [35, 36, 39].

Faktaruta

- Nytillkommen dysfagi är ett alarmsymtom som skall utredas skyndsamt med i första hand esofago-gastro-duodenoskopi.
- Även nytillomna kräkningar som inte är övergående, kraftig oförklarad viktnedgång och järnbristanemi hos män respektive icke fertila kvinnor bör skyndsamt utredas med endoskopi.

ARBETSKOPIA

8. HISTOPATOLOGISK KLASSIFIKATION AV CANCER I ESOFAGUS OCH VENTRIKEL

Av Mats Wolving, Göteborg

Avsnittet omfattar maligna epiteliala tumörer i esofagus och ventrikel (se tabell 3 och tabell 4), men inte tumörer utgångna från mesenkymal eller lymfoid vävnad, samt neuroendokrina tumörer och melanom då dessa tumörformer utreds och behandlas inom annan klinisk inriktning.

Preanalytisk kvalitetssäkring

Det är viktigt att den histopatologiska diagnostiken håller hög kvalitet, eftersom den ger information som i många fall har avgörande betydelse för handläggningen av en patient. I detta sammanhang kan det därför inte nog understrykas, att den slutliga kvaliteten i lika hög grad är beroende av hur ett prov hanteras innan det anländer till ett patologilaboratorium, som av omhändertagandet på själva laboratoriet. Information som har förstörts på grund av dålig fixering eller annan bristfällig hantering av biopsier eller operationspreparat, kan aldrig – oavsett laboratorium eller metod – återvinnas. Därför är det viktigt att alla som är involverade i hanteringen av provet har den kunskap som krävs för att undvika att detta inträffar. Omedelbart efter att vävnad har avlägsnats från en patient, startar en nedbrytande process, autolys, som på relativt kort tid gör vävnaden obrukbar för histopatologisk diagnostik om den tillåts fortsätta. Fixeringen av vävnadsprover syftar till att hejda autolysprocessen. Detta åstadkoms vanligtvis med hjälp av formaldehyd i form av 10 % neutral, buffrad formalin, som skapar korsbindningar mellan vävnadens proteinkedjor och därmed inaktiverar de enzymer som är involverade i autolysen, samtidigt som vävnaden stabiliseras. Snabb fixering är alltså nödvändig för att bevara vävnadens morfologi, och för att åstadkomma detta krävs en formalinmängd motsvarande ca 10 gånger vävnadens volym. Det är också viktigt att se till att vävnaden är maximalt tillgänglig för formalinlösningen, eftersom penetrationshastigheten är begränsad. Tyvärr medför formaldehydfixering även en del negativa effekter på vävnaden:

- Krympning. Olika vävnadstyper krymper olika mycket, vilket medför att organ och strukturer ändrar form. Detta påverkar främst operationsresektat, men även biopsier har en tendens att rulla ihop sig vid fixeringen.
- DNA och RNA bryts upp i fragment. Detta kan försvåra och i vissa fall omöjliggöra molekylärbiologiska analyser.

För att motverka negativa konsekvenser av dessa ovanstående effekter, måste alltså följande säkerställas:

- Alla viktiga strukturer (kärl, områden som är föremål för riktad frågeställning, kritiska resektionsytor etc.) måste vara tydligt märkta med t ex tusch eller märksutur före fixering, eftersom formförändring vid fixering kan göra det svårt eller omöjligt att identifiera dessa strukturer i det fixerade preparatet.
- Vävnadsprovet måste vid behov stabiliseras med hjälp av filterpapper (biopsier), korkplatta (operationspreparat) eller liknande, för att motverka ihoprullning. Detta måste dock ske på ett sätt som inte hindrar fixeringsprocessen (vanligtvis uppnås detta genom att operationspreparat nålas löst mot korkplatta med hjälp av långa nålar).

ARBETSKOPIA

- Om intakt DNA/RNA önskas från vävnad/tumör, bör material tillvaratas och frysas före fixering.

Även om vävnaden har hanterats på ett optimalt sätt, kan viktig information gå förlorad i slutänden om inte kommunikationen mellan operatör och patologilaboratorium fungerar. Detta gäller i hög grad sådan information som rör den praktiska hanteringen, t ex förekomst av staples, metallstentar etc. Det är alltså synnerligen viktigt att denna typ av information finns med på remissen, men även relevant klinisk information måste förmedlas denna väg, eftersom patologilaboratoriet inte kan förutsättas ha tillgång till elektroniska patientjournalsystem.

Bedömning av esofagusbiopsier vid premaligna tillstånd

Vid bedömning av biopsimaterial från patienter med Barretts esofagus ska förekomst av intestinal metaplasi alltid redovisas, liksom förekomst och i förekommande fall grad av dysplasi. KVAST-gruppen för gastrointestinal patologi [1] rekommenderar att det system för dysplasigradering som föreslagits av the Inflammatory Bowel Disease Dysplasia Morphology Study Group används [40]. Negativ, Oklar (indefinite), Låggradig (LGD) eller Höggradig (HGD). Indelningen baseras på subjektiva morfologiska kriterier vid ljusmikroskopisk bedömning av rutinfärgade paraffinsnitt. Av denna anledning kan stora variationer mellan olika bedömare förekomma, inte minst eftersom det finns ett substantiellt överlapp mellan morfologiska förändringar vid dysplasi och sådana som uppstår till följd av inflammation eller ulceration i slemhinnan. Innan beslut tas om åtgärd till följd av upprepade fynd av HGD i esofagusbiopsier, bör därför second opinion inhämtas från subspecialiserad patolog med erfarenhet av dessa bedömningar [41].

För att underlätta bedömningen och öka reproducerbarheten vid oklara fall, har olika immunohistokemiska och molekylärbiologiska tilläggstekniker föreslagits. Bland dessa kan nämnas immunhistokemisk inmärkning för p53, cyclin D1, β-catenin eller α-metylacyl-CoA-racemas (AMACR) [42], där den sistnämnda i flera arbeten har visat lovande resultat, inte minst när det gäller att skilja reaktiva epitelförändringar till följd av inflammation eller ulceration från låggradig dysplasi [43]. Ploidianalys eller detektion av LOH i kromosom 17p och 9p med hjälp av flödescytometri eller FISH har också föreslagits som prediktorer för malignitetsutveckling [44]. Fullständig consensus kring dessa tilläggsmetoder råder inte idag, men efter vederbörlig validering i den lokala verksamheten kan de utgöra ett värdefullt tillskott hos centra med ansvar för bedömningar av biopsimaterial inför eventuella ingrepp.

Operationspreparat

För generella riktlinjer vad gäller hantering av operationspreparat, se avsnittet om preanalytisk kvalitetssäkring ovan. Anvisningarna i detta vårdprogram ansluter till rekommendationer från KVAST-gruppen för gastrointestinal patologi. [1]

Hantering

---

[1] www.svfp/se/node/218

ARBETSKOPIA

Före fixering:

Det färska operationspreparatet klipps upp, esofagus längs vänster sida och ventrikel längs curvatura major, och nålas upp på korkplatta. Undvik att klippa genom eller i direkt anslutning till tumör. Vid circumferentiellt växande tumör, bör tumörområdet lämnas ouppklippt. Strukturer som är föremål för särskilt intresse eller riktad frågeställning bör suturmärkas, intressanta ytor kan med fördel tuschas redan före fixering. Om tumören är svår att urskilja makroskopiskt, t ex på grund av god behandlingseffekt vid neoadjuvant terapi, bör även tumörcentrum – om detta är känt för operatören eller syns i det färska preparatet – suturmärkas, eftersom det kan vara ytterst svårt att lokalisera tumören efter fixering i dessa fall.

Om specifik status för definierad lymfkörtelstation önskas, bör körtlarna från denna station sändas i separat behållare.

Fixering:

All vävnad fixeras utan dröjsmål i 10 % neutral buffrad formalin.

Remissinformation

Remissen ska alltid innehålla kortfattad anamnes samt klinisk information beträffande:

- klinisk staging
- tumörläge
- i förekommande fall neoadjuvant behandling
- ev. riktad frågeställning

Utskärning

För utskärningsanvisningar hänvisas till aktuella KVAST-dokument.

Information i remissens svarsdel

Förändringar i TNM 2009

Observera att indelningen av tumörer har förändrats i och med TNM 2009, så att tumörer med centrum inom 5 cm från gastroesofageala övergången och inväxt i esofagus klassas som esofagustumörer, medan samtliga tumörer utan inväxt i esofagus och samtliga tumörer med centrum mer än 5 cm från gastroesofageala övergången (oavsett inväxt) klassas som ventrikeltumörer. *Bilaga 1, bild A.*

En annan viktig förändring gäller M-stadium, där begreppen pMX och pM0 helt försvunnit. En kliniskt metastassuspekt förändring där ingen tumör kan påvisas histologiskt, klassas alltså inte som pM0, utan som cM0. Om underlag för histologisk bedömning av M-status saknas, ska M utelämnas helt från patologiutlåtandet.

För att underlätta kvalitetssäkringen av remissvaret och säkerställa att all nödvändig information finns med, rekommenderas användning av svarsmall. Av tabell 1och tabell 2 framgår vilken information som ska ingå i svaret.

ARBETSKOPIA

Molekylärbiologisk diagnostik

I dagsläget finns inte stöd för rutinmässig molekylärpatologisk diagnostik av cancer i esofagus eller ventrikel. I de fall trastuzumab övervägs som behandling, ska överuttryck av Her2 testas immunhistokemiskt, samt vid 1+ eller 2+ -reaktion med immunhistokemi även med *in situ*-hybridisering. Bedömningen av den immunhistokemiska inmärkningen skiljer sig markant från den som tillämpas vid bröstcancer. Denna typ av diagnostik bör därför koncentreras till centra med stora volymer.

Tabell 1: Svarsparametrar esofaguscancer

Parameter	Kommentar	Referenser
Typ av material	Mucosaresektat/operationspreparat, omfattning	
Resektatets storlek	Anges i cm	
Tumörläge och relation till gastroesofageala övergången, kompletterat med Siewert-klass i tillämpliga fall	Viss korrelation mellan tumörläge och prognos. Uppgiften används av AJCC (men inte UICC) för prognostisk stadieindelning vid skivepitelcancer	
Tumörstorlek	Anges i mm	
Övriga relevanta makroskopiska fynd	Polyper, ulcerationer etc.	
Tumörtyp	Anges enligt WHO:s klassificering, se Tabell 3. Prognostisk betydelse	[45]
Differentieringsgrad	Svag prognostisk betydelse, används av AJCC (men inte UICC) för prognostisk stadieindelning	[45]
Infiltrationsdjup	I klartext	
pT	Enligt TNM 2009	[46]
Avstånd till resektionsytor och R-status	Prognostisk betydelse	
Antal lymfkörtlar	Minst 6	[46]
Antal lymfkörtlar med metastas		
pN	Enligt TNM 2009. Stark prognostisk betydelse	[46]
Tumörinväxt i blod-/lymfkärl	Viss prognostisk betydelse	
Behandlingseffekt	Stark prognostisk betydelse	[47-49]
Övriga relevanta histologiska fynd (metaplasi, dysplasi, etc.)	Perineural växt kan anges, men har svag koppling till prognos	

Tabell 2: Svarsparameterar ventrikelcancer

Parameter	Kommentar	Referenser
Typ av material	Mucosaresektat/operationspreparat, omfattning	
Resektatets storlek	Anges i cm	
Tumörläge relativt övre/mellersta/nedre tredjedelen resp. fram-/major-/bak-/minorsida	Observera att Siewert II och III-tumörer med tumörinväxt i esofagus räknas som esofagustumörer, se ovan	[46]
Makroskopisk tumörtyp enligt Borrmann	Visst prognostiskt värde, ska endast användas på avancerade cancerfall.	
Tumörstorlek	Anges i mm	
Övriga relevanta makroskopiska fynd	Polyper, ulcerationer etc.	
Tumörtyp	Anges enligt WHO:s klassificering, se Tabell 4. Prognostisk betydelse	[45]
Differentieringsgrad	Svag prognostisk betydelse	[45]
Infiltrationsdjup	I klartext	
pT	Enligt TNM 2009	[46]
Avstånd till resektionsytor och R-status	Prognostisk betydelse	
Antal lymfkörtlar	Minst 15	[46]
Antal lymfkörtlar med metastas		

ARBETSKOPIA

pN	Enligt TNM 2009. Stark prognostisk betydelse	[46]
Tumörinväxt i blod-/lymfkärl	Viss prognostisk betydelse	
Behandlingseffekt	Oklar prognostisk betydelse.	[50]
Övriga relevanta histologiska fynd (Helicobacter, metaplasi, dysplasi, etc.)	Perineural växt kan anges, men har svag koppling till prognos	

Tabell 3: Tumörtyper i esofagus enligt WHO

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

Tabell 4: Tumörtyper i ventrikel enligt WHO

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

Faktaruta

- Den patologiska analysen av operationspreparat bör företrädesvis göras vid centra med hög volym och stor vana.
- En ny TNM klassifikation har införts 2009 och skall tillämpas.
- Hantering av preparat skall göras enligt KVAST-gruppens rekommendationer.
- Remissen skall innehålla kortfattad anamnes, kliniskt tumörstadium, tumörläge, om neoadjuvant behandling givits samt ev. riktad frågeställning.

ARBETSKOPIA

9. UTREDNING OCH DIAGNOSTIK

Av Ulrika Smedh, Göteborg, Pehr Lind, Södertälje och Thomas Zilling, Varberg

Då den botande behandlingen av respektive cancersjukdom inbegriper stor kirurgi är det av vikt att den preoperativa utredningen är noggrann så att ett så välavvägt terapibeslut som möjligt kan fattas. Det ska understrykas att utredningsgången måste vara snabb, rimligen bör tillgång på tider för undersökningar vara lokalt prioriterad så att standardutredningen är avslutad inom ett par veckor från remissdatum så att ett behandlingsbeslut vid MDT-konferens kan tas. Det är också viktigt att patienten så snabbt som möjligt efter terapibeslut kan komma under behandling.

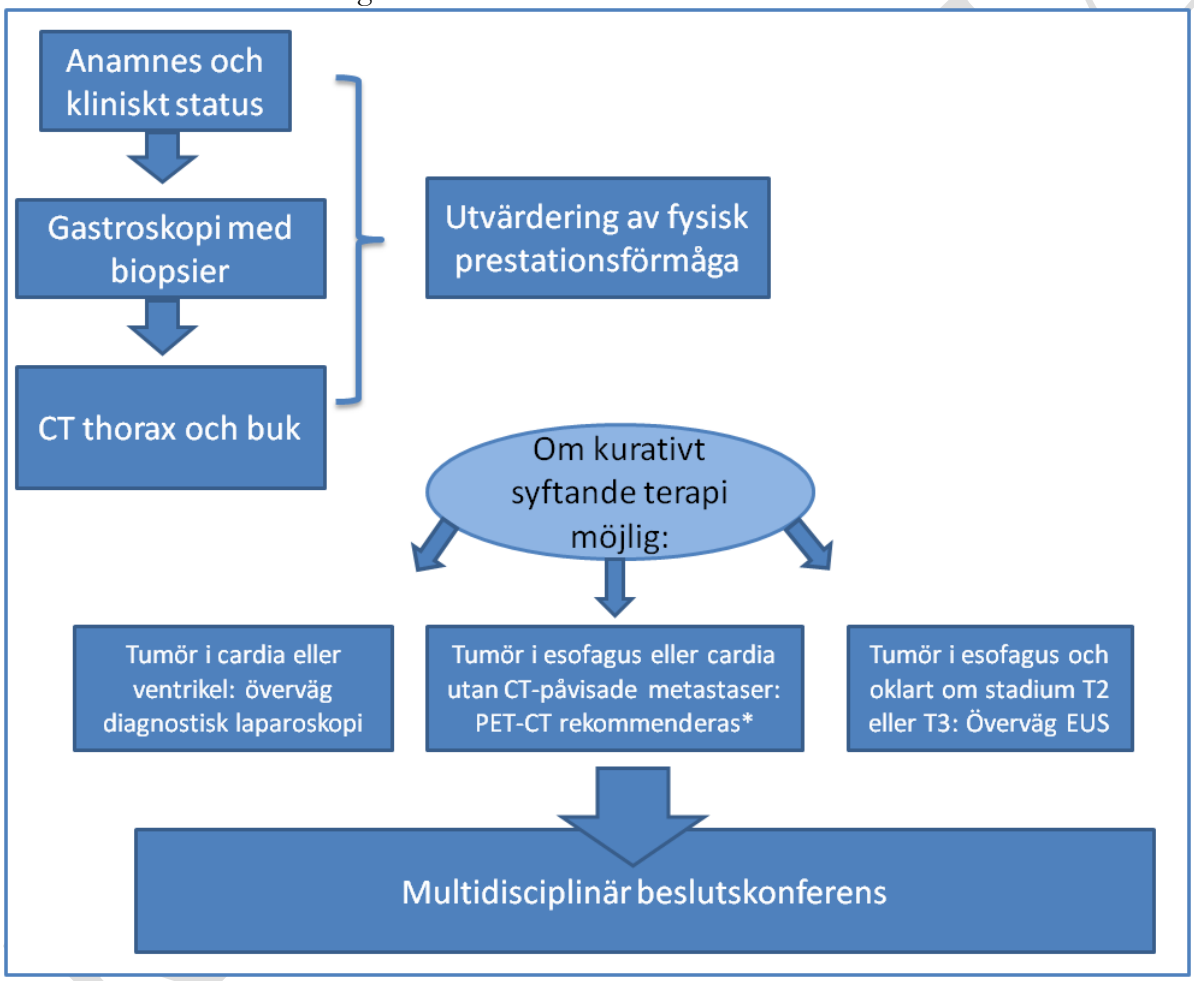


*Fig 3. Flödesschema över förslag till standardutredning enligt rekommendationer i vårdprogrammet. *Resurser för EUS och PET-CT är i dagsläget begränsade och den föreslagna utredningslogaritmen måste värderas i relation till tillgång så att inte utredningen blir orimligt lång.*

Basen för utredning av cancersjukdom i ventrikel och esofagus är en noggrann anamnesupptagning och klinisk undersökning. Anamnesupptagningen skall inkludera eventuella dysfagibesvär, viktsnedgång, eventuell smärtupplevelse, förekomst av kräkningar/regurgitation och om det tidigare i anamnesen förekommit refluxbesvär som spontant försvunnit. Då patientens fysiska funktionsgrad kan utgöra en begränsande faktor för behandling bör anamnesen bör även riktas mot hjärt-lungfunktion och eventuella symtom eller besvär som kan begränsa eventuell framtida behandling. Vid den kliniska undersökningen skall hjärt-lungauskultation, palpation av lymfkörtelstationer och bukpalpation alltid ingå. Standardutredningen bör minst omfatta esofago-gastro-

duodenoskopi med biopsitagning, CT buk och thorax, samt en värdering av fysisk prestationsförmåga. Till detta kan i det individuella fallet ytterligare radiologiska, endoskopiska och/eller fysiologiska utredningar läggas vid behov. Patienten bör erbjudas en individuell utrednings- och behandlingsplan.

Information till patienten

Patienter skall ges individuellt anpassad saklig information om sjukdomen och dess behandling. Behovet av sådan saklig information för den som drabbas av cancer i esofagus och ventrikeln är stort. Vid framförallt esofaguscancer, men även vid ventrikelcancer kommer framförallt den kirurgiska behandlingen, som innebär hög morbiditet och mortalitet, att påverka patienternas funktion och livskvalitet även på sikt. Det är väsentligt att patienterna är välinformerade så att de har möjlighet att ta grundad ställning till de behandlingsalternativ som erbjuds och dess möjligheter, förväntat resultat och risker beträffande mortalitet och morbiditet. Det är också värdefullt att anhöriga medverkar vid informationssamtalen. Flertalet kirurger underskattar sina patienters informationsbehov även om denne upplever att han eller hon avsatt betydande tid för information till patient och anhöriga [51]. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetika konsumtion samt mindre oro [51, 52]. Trots kunskapen om värdet av information visar studier att 27-80% av våra patienter inte får den information man efterfrågar [53, 54].

Data visar också att patienter ofta får mycket information vid inskrivningen men för lite vid utskrivningen. Patienternas önskemål avseende informationens innehåll skiljer sig från in- till utskrivningstillfället. Vidare finns önskemål från patienterna om såväl muntlig som skriftlig information [55]. Läkemedelsindustrin har förmedlat god skriftlig information om benigna sjukdomar inom övre gastrointestinalkanalen. För maligna åkommor är bra skriftlig information i text och bild dock sparsamt förekommande. En av professionen utarbetad lättillgänglig skriftlig information skulle, tillsammans med förbättrad muntlig information, kunna bidra till en ökad patient tillfredställelse. Vidare bör patienten beredas möjlighet till upprepad information vid behov.

Faktaruta

- Patienter skall ges saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att denne kan göra ett grundat ställningstagande till den terapi som erbjuds.
- En standardiserad skriftlig information bör utarbetas för patienter med cancer i esofagus – eller ventrikel, som ett komplement.
- Patienter bör erbjudas en individuell behandlingsplan.

ARBETSKOPIA

9.1 Radiologi vid esofagus- och ventrikelcancer

Av Åse Allansdotter Johnsson, Göteborg

Den snabba teknikutvecklingen inom radiologi är ett generellt problem vad gäller evidens, då man alltid kan ifrågasätta om forskningsresultat som framkommit med äldre teknik är giltiga när tekniken vidareutvecklats. När forskningsresultat publiceras har man i kliniken inte så sällan bytt såväl utrustning som undersökningsprocedurer och uppnått bättre bildkvalitet, vilket empiriskt talar för bättre diagnostisk säkerhet, dock med begränsat vetenskapligt underlag. Stora prospektiva randomiserade undersökningar som jämför olika radiologiska tekniker för specifika patientgrupper är ovanliga varför grad av evidens sällan når den högsta nivån.

Konventionell radiologi

Projektionsradiografi (slätröntgen) innebär att informationen om hur röntgenstrålarna attenueras i den 3-dimensionella kroppen presenteras i en 2-dimensionell bild. Detta innebär att anatomiska strukturer överlagras, vilket försvårar detektion av patologiska förändringar. Även om tumörer i esofagus och ventrikel mycket väl kan avbildas med konventionell radiologisk metodik kan ett negativt undersökningsresultat inte med tillfredställande säkerhet utesluta tumörförekomst och endoskopi med biopsier har sedan många år ersatt dubbelkontrastundersökningar av esofagus och ventrikel för tumördiagnostik.

Detektion av patologiska förändringar på lungröntgen försvåras också av överlagrade anatomiska strukturer. I en prospektiv jämförande studie mellan lungröntgen och datortomogafi av thorax på patienter med skivepitelcancer inom huvud-halsområdet fann man att under hälften av de förändringar som upptäckts på datortomografi hade detekteras på lungröntgen [56]. Ny lungröntgenteknik med begränsad vinkeltomografi (tomosyntes) har högre sensitivitet än lungröntgen, men metoden befinner sig ännu på forsknings- och utvecklings (FoU) stadium. I en jämförande studie mellan tomosyntes och lungröntgen med datortomografi som referensmetod fann man en trefaldig ökning av detektionen av nodulära lungförändringar med hjälp av tomosyntes. Endast 52 % av förändringar som var större än 8 mm detekterades med lungröntgen [57]. Även om lungröntgen kan påvisa tumörer och metastaser har metoden tveksamt värde för stadieindelning av patienter pga. sin låga sensitivitet.

Datortomografi

Datortomografi (DT) har löst projektionsradiografins problem med överlagrade anatomiska strukturer och har en avsevärt bättre kontrastupplösning avseende vävnadernas attenuering av röntgenstrålarna. Detta ger en klart ökad sensitivitet för detektion av patologi jämfört konventionell projektionsradiografi och metoden har sedan 1980-talet använts som led i stadieindelning av patienter med esofagus- och ventrikelcancer. Enligt en metaanalys av litteraturen avseende stadieindelning av esofaguscancer fram till januari 2006 beräknades den poolade sensitiviteten för detektion av fjärrmetastaser med DT till 0.52 (95 % CI 0.33-0.7) och specificiteten till 0.91 (0.86-0.96) [58]. Radiologisk kompetens och kvaliteten på DT undersökningar påverkar detektionen av fjärrmetastaser varför dessa undersökningar bör göras med modern utrustning och granskas av radiologer som är erfarna inom området [59].

ARBETSKOPIA

T-stadium

DT kan inte särskilja de histologiska vägglagren såsom endoskopiskt ultraljud (EUS) och har därför ett begränsat värde för kartläggning av T-stadium för esofagus- och ventrikelcancer. Det finns studier som pekar på att modern multidetektordatortomografi (MDDT)-teknik med dedicerade undersöknings-procedurer närmar sig EUS för T-stadievärdering hos patienter med ventrikelcancer, men tekniken befinner sig fortfarande på FoU stadium [60-62]. Dedicerad DT teknik kan också ha ett värde för bedömning av resektabilitet hos patienter med ventrikelcancer [63].

N-stadium

I klinisk rutin används ofta storleken på lymfkörtlarna som indikator på malign infiltration. En generell problematik vid evaluering av körtelmetastaser är dock att även små körtlar kan innehålla malign vävnad, och att en körtel kan vara reaktivt förstorad utan att innehålla maligna celler. EUS och framför allt EUS med finnålsbiopsi (FNA) är mer sensitivt för detektion av patologiska lymfkörtlar än DT [64], se vidare kapitel om EUS, men vissa körtelstationer i buken och på halsen kan endast visualiseras med DT varför undersökningarna kompletterar varandra [65].

M-stadium

DT thorax i full inandning är referensmetod för detektion av rundhärdar och mer sensitiv än lungröntgen för detektion av metastaser (90 % jämfört 68 %) hos patienter med esofagus- och cardiacancer [66]. Med modern förfinad DT teknik upptäcks allt fler rundhärdar, och för patienter med esofagus- och ventrikelcancer är flertalet av dessa benigna, framförallt om storleken understiger 1 cm [67]. Vid en retrospektiv genomgång av patienter med enstaka lungnoduli och extrapulmonell malignitet fann man att för patienter med esofagus- och ventrikelcancer, framförallt om patienten är rökare, är det större sannolikhet att en enstaka lungnodul är en liten lungcancer än en metastas [68].

Enligt socialstyrelsens riktlinjer för lungcancersjukvården (2011) bör PET-DT och DT-vägledd transthorakal biopsi erbjudas till personer med en rundhärd som kan vara elakartad.

DT är relativt känslig för detektion av levermetastaser. I en metaanalys av litteraturen publicerad 1990-januari 2010 rapporterades CT ha en sensitivitet på 0.84 (95 % CI 67-93) och specificitet på 0.95 (95 % CI 0.93-0.96) för detektion av levermetastaser hos patienter med colorektalcancer [69]. Sannolikt råder likartade förhållanden för patienter med levermetastaser från esofagus- ventrikelcancer.

I en metaanalys av litteraturen fram till januari 2006 avseende stadieindelning av esofaguscancer fann man att FDG-PET hade bättre sensitivitet för detektion av fjärrmetastaser än DT [58], se vidare kapitel om PET-DT.

Magnetisk Resonanstomografi

Med magnetisk resonanstomografi (MRT) har vävnadskaraktäristiken förbättrats ytterligare jämfört med DT. Små studier pekar på att MRT har potential som alternativ för T-stadieindelning hos patienter med ventrikelcancer [70, 71]. I små studier har MRT med superparamagnetisk järnoxid, SPIO, visat lovande resultat för värdering av N stadium hos patienter med både ventrikelcancer och esofaguscancer [72, 73]. Metoderna befinner sig

ARBETSKOPIA

dock ännu på FoU stadiet och SPIO finns för närvarande inte tillgängligt på den europeiska marknaden.

I en metaanalys av litteraturen publicerad 1990-januari 2010 fann man att hos patienter med colorektalcancer hade MRT högre sensitivitet än DT och FDG-PET för detektion av levermetastaser på lesionsnivå då fler små metastaser (<10 mm), upptäcktes. På patientnivå hade dock FDG-PET högst sensitivitet [69]. Det finns inget som talar för att förhållandena skulle vara annorlunda för levermetastaser från esofagus- och ventrikelcancer.

Kontrastförstärkt ultraljud

Kontrastförstärkt ultraljud (CEUS) är en mycket lovande metod för detektion av levermetastaser, men det finns ännu för få studier för att genomföra en metaanalys och rekommendera ett brett införande [74].

Radiologisk utredning

Behoven av preoperativ stadieindelning (TNM) styrs av vilken klinisk behandlingsalgoritm som används. EUS kan betraktas som referensmetod för T-stadium men DT eller MR ger värdefull morfologisk information inför resektabilitetsbedömning. EUS med finnålsbiopsi anses vara referensmetod för N-stadium, men vissa körtelstationer i buken kan inte bedömas varför DT eller MR utgör komplementära metoder. FDG-PET har sannolikt högst sensitivitet för detektion av fjärrmetastasering [58]. Avseende levermetastaser kan dock MR visualisera fler små metastaser [69]. När det gäller peritoneala metastaser finns data som pekar på att DT har högre känslighet än FDG-PET [75], men även med modern DT teknik har såväl låg (28%) [76] som hög sensitivitet (90%)[63] rapporterats för upptäckt av peritoneala metastaser. Såväl DT som MR och ultraljud kan visualisera små mängder ascites, vilket kan inge misstanke om peritoneal metastasering. Tumöromvandling av supraclaviculära körtlar betraktas som fjärrmetastaser förutom vid cervikal esofaguscancer. Vissa data tyder på att ultraljud av halsen i tillägg till EUS och DT kan användas för att minimera antalet patienter med spridd esofaguscancer som accepteras för kirurgi [77]. En mindre prospektiv studie pekar dock på att när FDG-PET introduceras i utredningsalgoritmen har inte ultraljud av halsen något additivt värde för metastasdetektion [78]. DT thorax i full inandning är referensmetod för detektion av lungmetastaser med sensitivitet på 90 % [66]. Hjärnmetastaser är relativt ovanliga (3,6 %) och rutinmässig undersökning av hjärnan för stadieindelning har inte ansetts kostnadseffektivt hos patienter med esofaguscancer [79].

Sammanfattande reflektion

Då såväl EUS som PET-DT resurserna i Sverige i dagsläget är begränsade kan en algoritm där man efter cancerdiagnos via endoskopi med biopsi radiologiskt börjar med kontrastförstärkt DT av thorax och buk fortsatt vara av värde. Patienter med uppenbart spridd tumörsjukdom kommer då att kunna erbjudas palliativ vård. Patienter som kan komma ifråga för kurativt syftande behandling framförallt vad gäller esofagus- och cardiacancer bör genomgå PET-DT, då denna undersökning kan avslöja ytterligare fall med tidigare ockult spridd tumörsjukdom. MR och kontrastförstärkt ultraljud har i dagsläget sin främsta roll för upparbetning av oklara fynd. Ultraljuds- och datorvägledda biopsier av påvisade förändringar driver diagnostiken vidare.

ARBETSKOPIA

Faktaruta

- Patienter med esofagus- eller ventrikelcancer skall utredas radiologiskt med DT av thorax och buk för morfologisk kartläggning av tumörväxt (resektabilitetsbedömning), lymfkörtlar och fjärrmetastaser. (++ - +++)
- Patienter med esofagus- och cardiacancer där kurativt syftande behandling övervägs skall utredas med PET-DT .(++ - +++)
- MR och kontrastförstärkt ultraljud används vid upparbetning av oklara förändringar.(++ - +++)
- PET-DT och DT-vägledd transthorakal biopsi erbjudas till personer med en rundhärd i lungorna som kan vara elakartad.

ARBETSKOPIA

9.2 Nuklearmedicin

Av Anders Sundin, Stockholm

Positron Emissions Tomografi (PET)

Bakgrund

Spårsubstansbegreppet

Den del av nuklearmedicinen som har en roll i avbildning vid esofaguscancer är i första hand Positron Emissions Tomografi (PET). Vid PET avbildas någon form av biologisk funktion som beror av viken spårsubstans som används vid undersökningen. En rad olika molekyler kan utnyttjas för att avbilda glukosmetabolism, aminosyrametabolism, cellproliferation, enzymaktivitet, receptoruttryck m.m. För att PET kameran ska kunna detektera var det använda molekylslaget tagits upp i kroppen, vanligtvis efter intravenös injektion, är det märkt med en positronemitterande radionuklid, vanligen [18F] fluor eller [11C] kol och molekylen tillsammans med positronstrålaren utgör då en spårsubstans (Eng. tracer). Då spårsubstanserna med få undantag har mycket hög specifik radioaktivitet utövar spårsubstanserna ingen farmakologisk effekt.

Den helt dominerande spårsubstansen är [18F] fluoro-deoxy-glukos (FDG) som används framför allt inom onkologisk PET då maligna tumörer har ett högt FDG-upptag jämfört med de flesta normala vävnader (utom hjärna). Då FDG avviker i sin molekylära struktur från normal glukos resorberas den inte från primärurinen utan utsöndras i njurarna som liksom samlingssystemen kommer att innehålla höga radioaktivitetskoncentrationer. Fysiologiska FDG-upptag ses även i ventrikel, tarmsegment och i aktiverad muskulatur. Undersökning sker i regel 1 timme efter FDG-injektion.

PET-kameran och PET/CT

PET kamerans tunnel innehåller 10 000-tals detektorer som är ringformigt anordnade i för upptagning av ett ca 15-20 cm kroppsavsnitt. Det innebär att en onkologisk helkroppsundersökning utförs i ett halvdussin så kallade bedpositioner då patienten stegvis, under vardera cirka 3-5 minuters upptagning, förflyttas genom tunneln.
PET-bilderna rekonstrueras som sedvanliga tvärsnittsbilder och reformatteras sedan i coronar- och sagittalplanet (multiplanara rekonstruktioner, MPR) samt presenteras som en tredimensionell volym (maximum intensity projektion, MIP) som går att rotera runt kroppens längdaxel och betraktas från olika vinklar.

I dag levereras nästan undantagslöst PET kameror som hybridsystem tillsammans med en CT- utrustning i samma hölje. PET/CT ger fördelar genom att PET fynden kan korreleras till en anatomisk karta i form av CT-undersökningen som antingen kan utföras med full diagnostisk kvalitet, avseende stråldos och kontrastförstärkning, eller med ett enklare protokoll om konventionell CT nyligen utförts. Vid PET/CT presenteras de transversella, coronara och sagittella bildvolymerna inte bara som separata PET och CT bilder utan också som fusionerade PET/CT-volymer där den funktionella och morfologiska informationen överlagras på varandra. CT-utrustningen i PET/CT systemet medger också att den nödvändiga attenueringskorrektionen av PET bilderna enkelt kan utföras. Detta var tidigare med de rena PET kamerorna en tekniskt mer komplicerad procedur som fordrade en separat undersökning med extern positronkälla. PET/CT system har i Sverige funnits i

ARBETSKOPIA

bruk sedan 2005. Den dominerande PET-litteraturen avhandlar följaktligen i huvudsak resultat från PET-studier och från PET/CT-studier endast under de senaste åren.

FDG-PET och PET/CT vid esophaguscancer

Diagnostik av primärtumör

Till skillnad från EUS har inte FDG-PET någon klar roll för lokal stadieindelning av primärtumören även om enstaka studier rapporterat att FDG-PET påvisar primärtumören i 70-80% [80, 81] och att tumörer stadium pT1b varit FDG-positiva men att de i lägre stadium inte hade något upptag [80] FDG-PET har också prövats för att bedöma tumörens längdutsträckning [82, 83].

Metastasering till regionala körtlar och fjärrmetastasering

En meta-analys [58] och en systematisk översikt [84] jämför värdet av FDG-PET vid esofaguscancer för stadieindelning avseende regionala lymfkörtelmetastaser (NO versus N1) och fjärrmetastaser (M0 versus M1). Intressant nog är endast tre studier gemensamma i dessa båda artiklar. Meta-analysen [58]omfattar 10 studier inkluderande 424 patienter och den systematiska översikten [84] 12 studier och 421 patienter.
För regional lymfkörtelmetastasering N0/N1 stadieindelning anges för FDG-PET i de båda studierna en tämligen väl överensstämmande poolad sensitivitet (95 % konfidensintervall) 57 % (43-70%) respektive 51 % (34-69%) och specificitet 85 % (76-95%) respektive 84 % 76-91%). Känsligheten för FDG-PET är således låg men det som visualiseras är i hög utsträckning korrekta fynd.
För fjärrmetastasering M0/M1 stadieindelning är också de två artiklarnas resultat väl överensstämmande med för FDG-PET en poolad sensitivitet (95 % konfidensintervall) 71 % (62-79%) respektive 67 % (58-76%) och specificitet 93 % (89-97%) respektive 97 % (90-100%). Studierna talar för att FDG-PET är måttligt känslig men mycket säker metod för att detektera fjärrmetastaser.
I meta-analysen [58] görs också en jämförelse av FDG-PET med CT och endoskopiskt ultraljud (EUS). EUS visar för NO/N1 stadieindelning poolad sensitivitet 80 % (75-84%) och specificitet 70 % (65-75%) och CT sensitivitet 50 % (41-60%) och specificitet 83 % (77-89%). Skillnaderna mellan FDG-PET, CT och EUS var dock ej signifikanta. För MO/M1 stadieindelning var för CT sensitivitet 52 % (33-71%) och specificitet 91 % (86-96%) vilket var signifikant sämre än FDG-PET.
I enstaka senare studier visar FDG-PET för fjärrmetastasering ännu högre sensitivitet och specificitet 96 % respektive 95 % [85], 88 % respektive 100 % [86] och för PET/CT 96 % respektive 94 % [87].

Recidivdiagnostik

Recidivdiagnostik med FDG-PET och PET/CT präglas av synnerligen hög sensitivitet (95-100%) men en låg till måttlig specificitet (55 %, 67 %, 72 %, 85 %) [88-91]. Detta beror på många falskt positiva resultat, sannolikt till följd av FDG-upptag pga. följder efter kirurgi, radioterapi och refluxesofagit när ventrikeln dragits upp i thorax.

Prediktion av terapirespons

FDG-PET och FDG-PET/CT har använts i många studier för att utvärdera effekten av fr.a. neoadjuvant terapi men heterogeniteten i resultaten är påfallande. Det är stor variation i sensitivitet och specificitet avseende möjligheten att prediktera respons d.v.s. att skilja

ARBETSKOPIA

responders från non-responders. Vissa rapporterar god korrelation mellan FDG-PET-respons och histopatologisk respons och överlevnad [92-94] och andra finner metoden oanvändbar [95, 96]. Det finns också rapporter där metoden fungerat bättre för skiveptelcancrar än vid adenocarcinom [97] eller att den kan identifiera non-responders om man bara inkluderar patienter med ett initialt högt FDG-upptag (standardiserat upptagsvärde, SUV >4). Andra som inte fått metoden att fungera som avsett pekar i stället på att man med FDG-PET kan upptäcka intervallmetastaser och därmed förhindrar utsiktslös kirurgi. Minskning i tumörlängd respektive tumörvolym har i ett par studier fungerat som bättre prediktor för respons än FDG-PET [98, 99]. Det finns också stora skillnader mellan studier i hur stor minskning av FDG-upptaget (SUV) som använts för att indikera respons och även variationer avseende terapiregimerna.

Det finns två nya systematiska översikter och en översiktsartikel innehållande till stora delar samma studier [100-102] och som belyser dessa problem. En systematisk översikt [100] inkluderande 20 artiklar omfattande 849 patienter redovisar 33-100% sensitivitet och 30-100% specificitet och konkluderar att heterogeniteten i resultaten gör att det inte går att rekommendera FDG-PET som klinisk metod för att styra neoadjuvant terapi. Den andra systematiska översikten [101] innehållande 15 studier och omfattande 797 patienter redovisar 42-100% sensitivitet och 27-100% specificitet för att prediktera respons med FDG-PET men innehåller också en analys av 7 artiklar omfattande 352 patienter som genomgått EUS som visade 20-100% sensitivitet och 36-100% specificitet. FDG-PET och EUS var likvärdiga för att prediktera respons, något som även påvisats i en tidigare systematisk översikt [103]. Det fanns heller inga skillnader i resultaten om FDG-PET utfördes under eller efter avslutat neoadjuvant terapi eller om cytostatkabehandling eller radiokemoterapi gavs. Det spelade inte någon roll om PET- eller PET/CT-system användes. I översiktsartikeln [102] innehållande 22 studier omfattande 962 patienter kommer man också fram till att FDG-PET inte kan skilja responders från non-responders vare sig under eller efter neoadjuvant behandling.

Prediktion av överlevnad:

Flera studier har påvisat att ett högre primärtumörupptag av FDG (SUVmax) ger sämre överlevnad efter kirurgi [104-107] vilket inte var fallet som också genomgick preoperativ radiokemoterapi [108]. En systematisk översikt och metaanalys [109] inkluderande 10 studier omfattande 542 patienter bekräftar dessa fynd i en blandad patientpopulation som efter FDG-PET genomgick kirurgi, utan eller med preoperativ neoadjuvant kemoterapi, eller palliativ kemoterapi.

Dosplanering:

I ett mindre antal artiklar har värdet av FDG-PET i samband med dosplanering påvisats i det att tidigare okända fjärrmetastaser och regionala körtelmetastaser upptäcktes [110, 111]. Definitionen av GTV med FDG-PET är väsentligen jämförbar med den vid CT [112] eller avviker både genom ökning eller minskning av densamma [110, 111, 113] men om detta påverkar utgången av behandlingen är oklart.

FDG-PET och PET/CT vid ventrikelcancer

Det finns betydligt färre studier publicerade om PET vid ventrikelcancer än vid esofaguscancer. En översiktsartikel inkluderande 12 studier omfattande 607 patienter [114] avhandlar alla avbildningsaspekter såsom diagnostik av primärtumör, lymfkörtelmetastasering, monitorering av terapi och recidivdiagnostik. En annan

ARBETSKOPIA

översiktsartikel inkluderande 5 studier omfattande 261 patienter [115] utreder värdet av FDG-PET för diagnostik av lymfkörtelmetastasering.

Diagnostik av primärtumör

För diagnostik av primärtumören har inte PET påvisats ha någon roll eftersom FDG-upptaget är beroende inte bara av tumörstorleken utan också bl.a. histologisk typ och var i ventrikeln tumören är belägen. Mycket varierande sensitivitet (58-94%) och specificitet (78-100%) rapporteras [114] och en senare kohortstudie, ej inkluderade i översikterna, anger att primärtumören såg hos 89 % (126/142) av patienterna [116].

Metastasering till regionala körtlar och fjärrmetastasering

Sensitiviteten för att påvisa metastasering till regionala lymfkörtlar är låg och varierande och anges i de två översikterna till 18-46% (median 28 %) respektive 33-65% (median 34 %) och men med mycket hög specificitet 91-100% (median 96 %) respektive 86-97% (median 93 %) [114, 115]. Risken är således hög med FDG-PET att man missar regionala körtelmetastaser men de som avgränsas utgör i mycket hög andel korrekta fynd. Ingen skillnad kunde påvisas i sensitivitet och specificitet mellan metoderna vid jämförelse av resultaten från FDG-PET, MDCT (sensitivitet 63-92%, median 80 %, specificitet 50-88%, median 78 %), ultraljud (sensitivitet 12-80%, median 40 %, specificitet 56-100%, median 82 %), EUS (sensitivitet 17-95%, median 71 %, specificitet 48-100%, median 85 %) och MRT (sensitivitet 55-85%, median 69 %, specificitet 50-100%, median 75 %) [115].

Väldigt begränsade data finns för FDG-PET diagnostik av fjärrmetastasering. Översikten [114] rapporterar att FDG-PET för fjärrmetastasering i lymfkörtlar visar cirka 60 % sensitivitet och cirka 95 % specificitet. En kohortstudie blandar i sin rapportering patienter som genomgår primär stadieindelning med dem som undersöks pga. misstänkt recidiv och är därmed svårvärderad [117]. Vad gäller levermetastasering finns en meta-analys avseende coloncancer och annan gastrointestinal cancer, vilket torde ha viss relevans även för ventrikelcancer, vilken i studier med >85% specificitet visar högst sensitivitet för FDG-PET 90 % (95 % CI 80-97) i jämförelse med MRT 76 % (95 % CI 57-91), CT 72 % (95 % CI 63-80) och ultraljud 55 % (95 % CI 41-68) [118].

Recidivdiagnostik

Fem FDG-studier, huvudsakligen med PET/CT, omfattande 293 patienter visar 68-96% (median 75 %) sensitivitet och 69-100% (median 77 %) specificitet för att diagnosticera recidiv hos patienter som tidigare genomgått kirurgi med kurativ intention [75, 119-122]. Sensitivitet och specificitet för FDG-PET/CT var i en studie högre [119] än CT och i en annan likvärdig [75] med CT.

Terapimonitorering och prediktion av överlevnad

PET för terapimonitorering av ventrikelcancer kompliceras av att en inte obetydlig andel av primärtumörerna saknar FDG-upptag. Liksom för esofaguscancer är för ventrikelcancer resultaten av olika studier heterogena. Det finns åtminstone två mindre terapistudier, omfattande 35 respektive 20 patienter, som visat att FDG-PET kan identifiera non-responders och prediktera överlevnaden [123, 124]. I en senare kohortstudie inkluderande 42 patienter [125] fann man emellertid ingen korrelation mellan respons och minskning i tumörupptag efter kemoterapi. I en kohortstudie [126] korrelerade högt FDG-upptag i primärtumören med dålig överlevnad.

ARBETSKOPIA

Faktaruta

- FDG-PET/ PET-CT har lågt värde för primärdiagnostik av tumör i esofagus- eller ventrikel och rekommenderas därför inte till detta ändamål.
- FDG-PET/PET/CT, har betydelse för att påvisa fjärrmetastasering så att utsiktslös behandling kan undvikas. (+++)
- Vid esofaguscancer kan det initiala FDG-upptaget i tumören ha visst prediktivt värde för överlevnaden efter kirurgi med och utan föregående neoadjuvant behandling. (++)
- För recidivdiagnostik vid esofaguscancer har FDG-PET hög känslighet men ganska låg säkerhet. (+++)
- Vid ventrikelcancer är såväl känslighet som säkerhet måttligt hög. (++)

ARBETSKOPIA

9.3 Endoskopi

Av Hanns-Ulrich Marschall, Stockholm

Guld-standard för diagnostik av malignitet i esofagus och ventrikel är endoskopi med möjlighet till biopsitagning. I motsats till koloskopi för upptäckt av koloncancer finns dock inga väl genomförda studier av sensitivitet av övre endoskopi för diagnos av cancer i övre gastrointestinaltrakten. För att uppnå en histologisk sensitivitet >98 % rekommenderar en äldre studie minst 7 biopsier [127].

Avancerade tumörer är vanligtvis enkelt att visualisera med flexibel videoendoskop, med undantag av tumörer vid övre esofagussfinkter som ibland kräver utredning i narkos med stelt instrument (av ÖNH). Den kraniala (proximala) begränsningen av avancerade tumörer definieras utan problem medan den caudala (distala) begränsningen i fall av stenoserande tumörer ofta inte kan definieras på grund av passagehinder för rutin- men även för pediatriska endoskop med 9 resp. 5 mm diameter.

Av speciellt intresse är förekomsten av körtelmetaplasi (specialiserad intestinal metaplasi, SIM) som ses hos cirka 5-10% av patienterna med gastoesofageal refluxsjukdom, så kallade Barretts esofagus, BE, som har ett karakteristiskt endoskopiskt utseende (ljusröd slemhinna medan skivepitelet är mer vitaktigt), vilket gör att diagnosen ställs först vid endoskopiundersökningen med biopsi. BE anses som ett premalignt tillstånd då dessa epiteliala körtelstrukturer successivt kan utveckla olika grader av dysplasi (låggradig eller höggradig, LGD eller HGD) och även progrediera till cancer (adenocarcinom). Utbredning av BE ska mätas enligt Prag klassifikationen i cm från gränsen mot skivepitelet ner till gastroesofageal övergång (där ventrikelslmhinnevik ses), med C för circumferentiell och M för maximal mucosal utbredning [128].

Ett flertal nya endoskopiska metoder har utvecklats för tidigare diagnostik och bättre karakterisering av dysplastiska och tidig maligna förändringar inom BE. Olika färgningsmetoder har använts för att öka kontrasten (indokarmin, metylenblått) men den så kallade kromoendoskopi kunde dock inte introduceras i klinisk praktit, dels på grund av bristande dokumentation, dels på grund av problem med användningen. En ny metaanalys visade inget ökat utbyte av dysplasi vid användning av metylen-blå kromoendoskopi. Ättikssyra ökar visserligen utbytet, men ej så att man kan avstå från fyra-kvadrantsbiopsier vid BE surveillance. Den bäst dokumenterade virtuella (elektroniska) kromoskopitekniken är Narrow Band Imaging (NBI, Olympus) som använder blå-grönt ljus vilket tydlig framhäver kärlteckning och slemhinnestruktur. En ny metaanalys visade att kombination av NBI med förstoringsendoskopi (NBI-ME, ME: magnification endoskopy, upp till 150 gånger optisk förstoring) har hög diagnostisk precision för HGD samt hög sensitivetet men dålig specificitet för SIM[129]. Processorn till NBI-ME-endoskopet som använts i denna studien tillhör dock ett endoskopisystem som inte används i Europa utanför studier och tyvärr finns inte liknande resultat beskrivna för den i Europa kommersiellt tillgängliga utrustningen. Ingen studie kunde visa att NB utan ME var signifikant överlägsen för upptäckt av HGD eller synliga förändringar (visible lesions) jämfört med en noggran vitljusundersökning. Konkurrerande tekniken som FICE (Fujinon) eller i-Scan (Pentax) använder en efterbehandling av vitljus bildinformation och ger sannolikt ingen fördel mot NBI. Den begränsade nyttja virtuella färgetekniker för förbättrad upptäckt av tidiga maligna förändringar i esofagus kan delvis förklaras av den betydligt högre bildupplösning (high-definition, HD) som moderna endoskopiutrustningar använder. HD- och NBI-system kan även kombineras med autofluorescensendoskopi (AF; trimodal system) i syfte

ARBETSKOPIA

att förbättra utbyte [130]. I klinisk praktik kunde trimodal imaging inte förbättra diagnostiken jämfört med standard-vitljusendoskopi [131], varför AF anses fortfarande som experimentellt liksom olika confokala endomikroskopitekniker och optisk koheränstomografi [132].

Synliga tidiga maligna förändringar inom esofagus och ventrikel ska om möjligt beskrivas enligt Paris-klassifikationen [133] och med undantag av ulcererade lesioner (Typ =-III enligt Paris) diagnosticeras inom BE med endoskopisk resektion (ER) då bara ER ger information om submukosal invasivitet, histologisk differentiering och lymf-/blodkärlsspridning. Dessutom kan ER i många fall vara terapeutiskt. I fallet av tidig (mukosal) malignitet inom skivepitelet som ses i Europa, i motsats till Asien, bara mycket sällan, kan färgning av esofagusslemhinnan med Lugols lösning [134] eller NBI [135] för avgränsning till friskt skivepitel rekommenderas, framförallt för riskgrupper för skivepitelcancer.

För bedömning av kliniskt tumörstadium samt planering av behandlingsstrategi är det av största vikt att beskriva tumörens utbredning. För esofaguscancer skall nivå från tandraden och vid hög tumör, avstånd till cricioidbrosket; samt longitudinell och eventuell cirkumferent växt anges. För cancer i gastroesofageala övergången, förutsatt att tumören kan passeras med endoskopet, skall endoskopisten även ange om tumören är synlig från ventrikeln vid evertering av endoskopet. Även för ventrikelcancer skall tumörens lokalisation och utbredning anges så noggrant som möjligt, om den respekterar pylorus, samt om ventrikeln expanderar vid gasinsufflation. Om så inte är fallet, kan det vara tecken till en möjlig skirröst växande tumör som ju inte nödvändigtvis manifesterar sig i slemhinnan. Det sistnämnda bör föranleda specifika biopsier.

Lokal- samt regional stadieindelning av esofaguscancer görs med endoskopiskt ultraljud (EUS)[136] som har en sensitivitet av 0,82 – 0,92 och en specificitet av 0,94 – 0,99 [137]. För tumörer som invaderar bara till submukosan (T1) eller muskularis mukosa (T2) anses EUS vara överlägset andra modaliteter (CT, MRT) men studier som jämför EUS med nyaste tomografitekniker saknas. Det är viktigt att framhålla att det finns en signifikant risk för ”overstaging” av T2-tumörer i esofagus och cardia, vilket måste tas i beaktande vid behandlingsbeslut. Standard radiära 7,5 och 12 MHz endoskopisk ultraljudsgivare ger även information om förekomsten av onormala eller förstorade regionala (N1) eller distans-(N2) lymfkörtlar(för stenoserande tumörer finns ett 5 mm bougieinstrument utan optik). För N är sensitiviteten 0,80 – 0,85 och specificiteten av 0,70 – 0,85 [137]. Men varken standardsonderna eller nyare högupplösande minisonder med 20-30 MHz kan exakt skilja inom slemhinna från submukosal tumörinvasion [138]. Således är ER för närvarande den enda metod för att noggrant och tillförlitligt bestämma djupet av invasionen av en ytlig lesion inom BE.

EUS anses som en komplementär teknik till (multidetektor-)CT för stadieindelning vid ventrikelmalignitet. Av största värde med hänsyn till operationsplanering är EUS-ledd finnålsaspiration (EUS-FNA) av submukosala lesioner (GIST) och regionära körtlar eller metastaser[139].

Faktaruta

- Esofago-gastro-duodenoskopi är guld-standard metod för diagnostik av cancer i ventrikel och esofagus.

ARBETSKOPIA

- Avancerade endoskopiska metoder förbättrar upptäckt av tidiga maligna förändringar i esofagus- och ventrikel (++)
- Minst 7 biopsier rekommenderas för tillräcklig sensitivitet, och fyra kvadrant-biopsier rekommenderas då enstaka riktade biopsier, trots modern endoskopiteknik, inte kan ersätta dessa (+++)
- Endoskopiskt ultraljud är av begränsat värde för att bedöma invasivitet vid tidiga maligna förändringar i esofagus (++) och medför risk för overstaging av T2-tumörer i esofagus och cardia (++).
- Vid fynd av tumör skall tumörens nivå och utbredning om möjligt anges i endoskopisvar, detta för att underlätta klinisk staging och terapibeslut.
- För esofagustumörer bör endoskopisten i remissvar ange om tumören är cirkumferent växande och vid högt sittande tumör, dess relation till cricoideus. Vid distal tumör som kan passeras skall anges om tumören är synlig från ventrikelsidan.

ARBETSKOPIA

10. MULTIDISCIPLINÄR BESLUTSKONFERENS

Av Per Gullstrand och Ingvar Halldestam, Linköping

Handläggningen av patienter med tumörer inom övre gastrointestinalkanalen kan kräva medverkan av specialister inom kirurgi, onkologi, gastroenterologi, öron-näsa-hals-kirurgi, radiologi, patologi, nukleärmedicin, genetik, nutrition, palliativ medicin och smärtbehandling. Specialisterna utgörs i huvudsak av läkare och specialistsjuksköterskor, men även dietist, kurator, psykolog m.fl. bör kunna ingå i teamen.

MDT har varit rutin sedan tidigt 70- tal på flera universitetssjukhus och på senare år har videokonferenser blivit rutin även mellan olika sjukhus och vårdnivåer. Tänkbara fördelar med detta arbetssätt är, bland annat, underlättande av kommunikation mellan specialister [140, 141] och undervisning av studenter och blivande teammedlemmar [142] . Arbetssättet underlättar även inkluderande av patienter i viktiga behandlingsstudier. Till nackdelarna hör behovet av schemalagd tid för MDT och risken för obalans mellan teamens olika deltagare [140]. Dessutom är det svårt att tillvarata patienternas autonomi, när en diskussion sker utan patientens närvaro. Stora krav måste därför ställas på den som företräder den enskilda patienten.

På UK health department definieras MDT som "a group of people of different health-care disciplines, which meets together at a given time (whether physically in one place, or by video or tele-conferencing) to discuss a given patient and who are each able to contribute independently to the diagnostic and treatment decisions about the patient" [143].

Guidelines för optimering av MDT har publicerats [142, 144]. Behandlingsbeslut grundar sig på sjukdomsstadium, co- morbiditet 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. Koncensus nås sedan i teamet efter presentation av olika behandlingsmöjligheter. Det är ovanligt och oftast inte möjligt, att patienten själv deltar vid MDT, varför beslutet får presenteras för honom/henne av patientansvarig läkare. I detta möte fattas det slutgiltiga beslutet [145].

Införandet av MDT har skett utan randomiserade, kontrollerade studier och sådana är inte möjliga att genomföra idag, då MDT redan är rutin för handläggning av övre gastrointestinal cancer. I en nyligen publicerad reviewartikel om kvalitetsindikatorer avseende esofagus cancerkirurgi bedömdes att handläggning inom MDT med överlevnad som endpoint hade en avsevärd betydelse [146]. Underlaget, som det påståendet baserades på, var endast en publicerad artikel [147]. Vidare är det i den artikeln svårt att se huruvida resultatet beror på arbete inom ett multidisciplinärt team alternativt den multidisciplinära konferensen [147]. Andra artiklar pekar på fördelen med det multidisciplinära samarbetet såtillvida att man får en bättre patient selektion inför kirurgi [148], där en gemensam bedömning av resektabilitet (staging) är av största betydelse [149]. Periodisk kontroll av MDT sammansättning, arbetssätt och infrastruktur sker på flera håll, men utvärdering av effektivitet och kvalitet görs inte regelbundet [150, 151]. Ett sätt, som föreslagits, är att studera andelen behandlingar som genomförs i enlighet med teamens beslut. Genom att anta, att när beslut är fattat under bästa omständigheter med relevant information, leder detta till 100 % implementering, så blir avvikelse från detta mål en kvalitetsindikator värd att analysera [152]. I denna studie från University of Bristol utgjorde esofagus- och ventrikelcancer > 80 % (pankreas de övriga) av 273 konferensbeslut. Beslut om palliativ

ARBETSKOPIA

behandling utgjorde 55 %, mot 45 % kurativa och av dessa implementerades inte 15 % av besluten. Kvinnligt kön, högre ålder, MDT beslut om kurativ eller aktiv palliativ behandling ökade risken för förändrat behandlingsbeslut, dvs. förskjutning mot mera palliativ behandling. Detta berodde på patientens co- morbiditet, patentens val eller bristande bakgrundsinformation i 43,9, 34,2 respektive 19,5 % [152]. Det finns alltså behov av förbättrad bedömning av framför allt co- morbiditeten inför MDT. Det finns standardiserad bedömning av co- morbiditet för head and neck cancer och möjligen kan denna anpassas för esofagus- ventrikelcancer [153].

Man har föreslagit att en specialistsjuksköterska, yngre läkare eller annan, som känner patienten bäst skall vara patientens advokat för att tillvarata patientens autonomi och att konferensen leds av lämplig person, som inte representerar dominerande specialitet. Den multidisciplinära beslutskonferensen är ofta tidspressad och lämnar inte utrymme för ett aktivt lärande, som komplement till undervisande. Detta blir alltmer tydligt om konferensen leds av dominerande deltagare. Vidare har man föreslagit att konferensens mål är att presentera inte bara ett majoritetsbeslut, utan olika möjligheter som kan anpassas till patienten. MDT konferensen bör avslutas med en diskussion kring fallen med medlemmar under utbildning och uppgifter delas ut för analys och vetenskaplig bedömning till nästa gång [154].

Utbildning av MDT grupper krävs för att uppnå och bibehålla expertis. I Storbritannien har ett nationellt utbildningsprogram introducerats och resulterat i bestående kvalitetsförbättring [140]. Liknande arbete pågår i flera andra länder. Nationella riktlinjer och krav på kvalitetskontroll av MDT bör utarbetas skyndsamt också för Sverige.

Huruvida MDT leder till ökad överlevnad alternativt bättre livskvalitet för våra patienter vet vi inte idag, även om historiska data talar för detta beträffande kolorektal cancer [155].

Faktaruta

- Patienter med cancer i esofagus eller ventrikel skall diskuteras på multidisciplinär beslutskonferens.
- Vid MDT skall onkologi, kirurgi, radiologi och patologi vara representerade specialiteter.
- Strukturen för MDT bör följa tillgängliga Guide-Lines. Nationella riktlinjer för MDT i Sverige bör utarbetas skyndsamt.

ARBETSKOPIA

11. FÖRBEREDANDE BEHANDLING

Av Anders Hyltander, Göteborg, Lena Martin, Stockholm och Jon Tsai, Stockholm

Målsättning

Syftet med den förberedande behandlingen är att optimera förutsättningarna för den enskilda patienten att genomgå komplikationsfri behandling av sin grundsjukdom med ett minimum av konvalescens och bibehållande av maximal livskvalitet. Eftersom ett gott näringstillstånd är en absolut förutsättning för ett bra behandlingsresultat är tillgodoseende av ett optimalt nutritionsstatus en grundläggande faktor i detta sammanhang. Exempel på andra faktorer av betydelse och som kan kräva behandling är dysfagi, smärta och oro.

Nutritionsbehandling

Bakgrund

Incidensen av sjukdomsrelaterad undernäring hos patienter med esofaguscancer är mycket hög, i vissa material runt 80 %, för ventrikelcancer är siffrorna lägre [156]. Sjukdomsrelaterad undernäring är en oberoende riskfaktor vid kirurgi pga. en generellt ökad risk för komplikationer av typen anastomosinsufficiens, sårruptur, lungkomplikationer av infektiös natur, liksom andra infektiösa komplikationer. Den är således en riskfaktor avseende ökad morbiditet, mortalitet och, som en konsekvens av detta, även ökade kostnader [157, 158]. Den ökande risken för komplikationer beror bl. a. på ogynnsam förändring i fett och proteinmetabolismen, påverkan av cellfunktion, intracellulära enzymaktiviteter och immunsystemets funktion. Detta leder i sin tur till en negativ effekt bl.a. på muskelfunktion inklusive hjärt- och andningsmuskulatur, ökad infektionsbenägenhet och risk för försämrad sårläkning [158, 159].

Orsaken till sjukdomsrelaterad undernäring är komplex och multifaktoriell. Hos patienter med esofaguscancer är dysfagi ett tidigt symptom vilket av uppenbara skäl påverkar patientens ätförmåga negativt. En annan, sannolikt underskattad, orsak är anorexi, d.v.s. matleda, vilken kan betraktas som en normal fysiologisk reaktion vilken uppträder i samband med belastning av organismen vid såväl akut som kronisk sjukdom liksom trauma av olika slag. Orsaksmekanismen bakom anorexin är komplex men innefattar aktivering av potenta cytokiner, framför allt interleukin-1 beta och TNF, även interferon spelar roll i detta sammanhang [160, 161]. Förekomst av såväl dysfagi som anorexi skall kontrolleras i samband med anamnesupptagande.

Ytterligare en anledning till viktförlust förutom de ovan nämnda orsakerna är att patientens energiförbrukning vid cancersjukdom paradoxalt nog uppregleras, d.v.s. att patienterna förbrukar mer energi per enhet metabolt aktiv vävnad i motsats till normal svältadaptation hos för övrigt friska individer. En viktig orsak till den bristande adaptationen är en uppreglering av det sympatiska nervsystemet i kombination med en ökad inflammatorisk rektion orsakad av cancersjukdomen [160, 162].
Detta innebär att man inte alltid kan förvänta sig samma positiva effekt av nutritionsbehandling vid cancersjukdom som vid undernäring av andra orsaker såsom ren svält.
Den sjukdomsrelaterade undernäringen kan även vara en bieffekt till given behandling såsom onkologisk terapi samt smärta, oro och ångest som andra viktiga komponenter i sjukdomspanoramat.

ARBETSKOPIA

Diagnostik

Det finns en mångfald olika sofistikerade biokemiska analyser man kan utnyttja för att diagnostisera sjukdomsrelaterad undernäring. Dessa har dock ofta ringa värde i klinisk praxis. De viktigaste instrumenten för att identifiera en undernärd patient är en anamnes avseende viktförlust [163, 164]. En bra tumregel är om en patient har en viktförlust på mer än 5 % av ursprunglig kroppsvikt under den senaste 3-månaders perioden löper patienten risk för att vara undernärd. Låga halter av viscerala proteiner, t ex ett S-Albumin mindre än 35 g/liter, har historiskt ofta förknippats med undernäring. Den viktigaste orsaken, förutom svälten, är snarare organismens reaktion på sjukdom, trauma eller annan belastning med bl.a. en ökad inflammatorisk reaktion som gemensam nämnare. Man kan även göra s.k. antropometriska mätningar av armomkrets och armens muskulatur och det subkutana fettskiktets tjocklek. Andra alternativ är mätning av bioimpedans och CT baserad teknik. Dessa mätningar har dock knappast någon plats i vanlig klinisk praxis [164].

Behandling

Nutritionsbehandling kan minska risk för viktnedgång, komplikationer och ge kortare vårdtid för patienter med sjukdomsrelaterad undernäring och innefattar såväl noggrann utredning som åtgärd och uppföljning med en eller flera nutritionsterapier [157-159]. Interventionen är i de flesta studier en kombination av kostrådgivning och/eller näringsdrycker (kosttillägg) vilket visat sig ge god effekt. En patient som bedöms ha ett otillräckligt energiintag kan ordineras tätare måltider, energi- och näringstät mat, näringsdryck samt eventuellt ändrad konsistens på mat för att underlätta sväljning vid dysfagi. Såväl näringsdrycker som enteral nutrition leder till ett ökat intag av protein, energi och mikronutrienter och är oftast att föredra framför parenteral nutrition, om inte kontraindikation föreligger. Nutritionsbehandlingen reducerar signifikant risken för postoperativa komplikationer efter gastrointestinal kirurgi [159, 165, 166]. Dessa åtgärder kan genomföras enskilt eller i kombination och kräver nära samarbete med specialiserad dietist.

Vid cytostatikabehandling och annan onkologisk terapi är bland annat fatigue, anemi och biverkningar som anorexi, illamående, förändrat smaksinne, diarré vanligt förekommande och har en direkt eller indirekt inverkan på all matrelaterad aktivitet. Graden av sväljningssvårigheter i samband med strålbehandling, främst på grund av esofagit, varierar. Nutritionsstöd i form av konsistensanpassad mat, energiberikning samt näringsdrycker och/eller enteral/parenteral nutrition blir ofta nödvändigt för att förhindra undernäring [167].

Patienter som genomgår kirurgi utsätts bl.a. för en omfattande metabol stress varför insatser måste inriktas på att optimera organismens möjligheter att hantera denna.

Fasteperioden bör minimeras för att möjliggöra att patientens energidepåer är bibehållna i största möjliga grad[168]. Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI) har tagit fram nationella kliniska riktlinjer för detta se www.sfai.se. Patienter som planeras för större kirurgi rekommenderas begränsa fastan och med fördel inta klara drycker fram till två tim före anestesi. Även mjuk mat kan tillåtas fram till sex timmar före anestesi, under förutsättning att det inte finns risk för aspiration [168].
Nutritionsstöd i form av oral och/eller enteral näringstillförsel bör övervägas till svårt undernärda patienter, (> 10 % viktsförlust senaste 3 mån), i åtminstone två veckor före större kirurgi även om det innebär försenad operation [168]. En avvägning måste göras avseende vinsterna med behandlingen och risken med att operationen blir uppskjuten.

ARBETSKOPIA

Mängd och val av nutritionsstöd måste individanpassas, en riktlinje är att det totala energiintaget bör motsvara åtminstone det basala energibehovet som hos en frisk vuxen individ uppgår till ca 30 kcal/kg kroppsvikt/d.

S.k. immunonutrition kan reducera såväl morbiditet bl.a. i form av lägre infektionsfrekvens som antal vårddagar och kan övervägas i samband med stor gastrointestinal kirurgi [168, 169].

Övriga behandlingsalternativ

Endoskopisk behandling av dysfagi

Tumörer i esofagus/cardia och ventrikel kan debutera med dysfagi eller ventrikelretention, vilket i många fall kan hanteras med modifierad kost. Om ett tillräckligt näringsintag inte kan uppnås trots nutritionellt stöd, kan endoskopisk behandling med stent i esofagus eller pylorus övervägas (se separat avsnitt). Idag har preoperativ kemoterapi eller radiokemoterapi blivit allt vanligare vid både esofagus/cardia- och ventrikelcancer. I många fall krymper tumören efter att onkologisk behandling påbörjats och man kan då undvika insättning av stent trots att kurativ kirurgi planeras längre fram i tiden. Insättning av perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) i annat än rent palliativa situationer bör undvikas av flera skäl; Vid ventrikelcancer finns risk för penetration av tumören och vid esofagus/cardiacancer finns risk för spridning av tumörceller till insticksstället när PEG-katetern dras igenom tumören och ut ur huden, när så kallad ”pull”-PEG anbringas. Just detta problem kan undvikas om så kallad ”introducer”-PEG istället används [170] . Vid bägge tekniker finns dock risk för att ventrikelns cirkulation skadas, vilket kan ställa till stora problem vid en eventuell framtida esofagektomi, där man använder ventrikeln som esofagussubstitut.

Rökning och alkohol

Rökning och alkoholmissbruk är överrepresenterat bland patienter med skivepitelcancer i esofagus [171]. För patienter som genomgår kirurgi för gallsten, bråck eller artros finns evidens för att rökstopp 4 veckor innan operation minskar frekvensen av postoperativa komplikationer [172]. Strukturerad rökavvänjning är mer effektivt än allmänna råd angående tobak från behandlande läkare [173]. Det finns ingen anledning att tro att detta inte också skulle gälla större ingrepp och därför rekommenderas rökstopp med hjälp av rökavvänjningsterapeut innan kirurgi för esofagus/cardia- eller ventrikelcancer. Pågående alkoholmissbruk innan kirurgi innebär att patienten riskerar att drabbas av abstinens och andra komplikationer då alkoholintaget upphör i samband med kirurgin.
Alkoholavvänjningsterapi 1 månad före elektiv kolorektal kirurgi hos patienter med alkoholöverkonsumtion minskar signifikant risken för postoperativa komplikationer [174]. Därför rekommenderas att man ger sådana patienter stöd till avhållsamhet från alkohol innan kirurgisk behandling för esofagus/cardia - eller ventrikelcancer, gärna i samarbete med beroendespecialist.

Smärta och psykosociala aspekter

Behandling av smärta vid cancer i esofagus/cardia och ventrikel skiljer sig inte nämnvärt från behandling av annan cancersmärta. I första hand rekommenderas paracetamol och vid behov tillägg av lätta eller tunga opiater. Pga. biverkningar rekommenderas inte NSAID vid cancersmärta. Paracetamol och flera starka opiater finns tillgängliga i munlösliga beredningar, vilket kan vara av nytta för patienter med uttalad dysfagi. När det gäller

ARBETSKOPIA

psykosocialt omhändertagande finns inte några uppenbara aspekter som är specifika just för tumörer i esofagus/cardia och ventrikel, men cancerpatienter som behöver psykosocialt stöd bör erbjudas detta.

Faktaruta

- En utvärdering av patientens näringsstatus skall göras vid diagnos och skall ske löpande.
- Undernäring är en oberoende riskfaktor för peri- och postoperativ morbiditet, mortalitet, minskad livskvalitet och medför ökade sjukvårdskostnader vid cancer i esofagus eller ventrikel. (++++)
- Nutritionsbehandling kan minska risk för viktnedgång, komplikationer och ge kortare vårdtid för patienter med sjukdomsrelaterad undernäring. (++++)
- PEG skall ej läggas hos patienter med esofaguscancer och bör som regel undvikas hos patienter med ventrikelcancer.
- Rökstopp och alkoholavvänjning 4 veckor före bukkirurgi minskar risk för postoperativa komplikationer. (+ + +) Patienter med beroendeproblematik bör därför erbjudas professionellt ledd hjälp att klara detta.

ARBETSKOPIA

12. KURATIVT SYFTANDE BEHANDLING

12.1 Neoadjuvant och adjuvant onkologisk behandling

Av Signe Friesland, Stockholm, Pehr Lind, Eskilstuna samt Lars Lundell, Stockholm.

Pre-, peri- och postoperativ adjuvant onkologisk terapi

Bättre tolerans, tidigt insättande av systemisk behandling, som kan leda till elimination av mikrometastaser, och tumörkrympande effekt, som kan leda till ökad resektabilitet och minskade symtom, är potentiella fördelar med preoperativ cytostatikaterapi vid esofagus-ventrikelcancer. En potentiell nackdel kan vara att cytostatikaresistenta tumörer tillväxer och övergår till att bli irresektabla. Ett flertal fas-II studier har genomförts på detta område med främst cisplatinbaserad terapi och på patienter med förhållandevis avancerad sjukdom [175-179]. Dessa har antytt att frekvensen av R_0-resektioner inte påverkas negativt av fördröjningen av det kirurgiska ingreppet och att en nedgradering av tumörstadier kan uppnås. En mindre, randomiserad studie vid ventrikelcancer (n=144; EORTC 40954) stöder dess slutsatser [180].

12.1.1 Esofaguscancer

Postoperativ adjuvant onkologisk behandling har idag ingen plats i arsenalen vid esofaguscancer. Kurativ behandling är primärt kirurgi och preoperativ onkologisk behandling erbjuds till de patienter som bedöms ha tillräcklig funktionsgrad för att klara kombinationsbehandling.

Kemoterapi

Cisplatin i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) anses som standardterapi för cytostatikabehandling vid esofaguscancer. Responsfrekvensen för cisplatin som singelbehandling är cirka 20 % [181]. Kombinationen av cisplatin och kontinuerlig infusion av 5-FU har uppvisat responsfrekvenser mellan 35-65%[182]. Andra kombinationer med cisplatin har också studerats. En fas II-studie rapporterade en responsfrekvens på 40 % med kombinationen paklitaxel och cisplatin [183]. Ilson et al. studerade kombinationen av irinotekan och cisplatin och observerade en responsfrekvens på 36 %, där den dominerande toxiciteten var grad ¾ neutropenia som sågs hos 22% av patienterna[184]. S-1, en peroral beredning innehållande en prodrog av 5-FU, tegafur, har använts framför allt vid ventrikelcancer istället för 5-FU. En fas II-studie inkluderande patienter med obehandlad avancerad ventrikelcancer eller gastro-esofageal cancer visade att behandling med S-1 och cisplatin är en aktiv kombination med acceptabel toxicitet. I en fas III-studie av Ajani et al. jämfördes kombinatonen S-1 och cisplatin med infusionsbehandling med 5-FU och cisplatin hos patienter med avancerad ventrikel- eller gastroesofageal cancer av adenocarcinomtyp. Studien inkluderade 1053 patienter och visade en medianöverlevnad på 8,6 månader för S-1/cisplatin jämfört med 7,9 månader för infusion 5-FU/cisplatin, vilket var en icke signifikant skillnad (p=0,20). Däremot noterades en mer fördelaktig biverkningsprofil för S-1/cisplatin med mindre grad 3/4-neutropenier [185]. V-325-studiegruppen studerade värdet av tillägg med docetaxel (D) till cisplatin/5-FU (CF) och kunde påvisa en ökad progressionsfri överlevnad, totalöverlevnad och responsfrekvens hos patienter med adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången, men man såg även ökade biverkningar. En fördel i livskvalitet observerades dock för DCF jämfört med

ARBETSKOPIA

CF. Fas III-studien REAL-2 undersökte värdet av att ersätta fluorouracil med capecitabin samt cisplatin med oxaliplatin i behandling med ECF (epirubicin, cisplatin och fluorouracil). Studien konkluderade att capecitabin respektive oxaliplatin är lika effektiva som fluorouracil respektive cisplatin i behandling av patienter med esofagogastrisk cancer [186].

I en prospektiv randomiserad studie inkluderande 580 patienter med avancerad esofagogastrisk cancer jämfördes effekten av ECF med mitomycin, cisplatin och fluorouracil (MCF). Det fanns ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad (9,4 månader för ECF och 8,7 månader för MCF, p=0,315) och den progressionsfria överlevnaden var för båda 7 månader.

Utvärdering av livskvalitet visade dock en fördel för ECF-regimen [187]. En tysk fas III-studie av metastatiska gastroesofageala adenocarcinom studerade effekten av fluorouracil, leukovorin och antingen oxaliplatin eller cisplatin. Oxaliplatinarmen uppvisade en fördelaktig toxicitet och hos äldre noterades dessutom en tendens till ökad effektivitet [188]. Irinotekanbaserad behandling utvärderades i en randomiserad fas III-studie där man jämförde effekten av irinotekan kombinerat med 5-FU och folsyra med cisplatin kombinerat med 5-FU hos patienter med obehandlad esofagogastrisk eller gastrisk cancer[189]. Irinotekanregimen gav inte några fördelar i progressionsfri överlevnad eller totalöverlevnad och resultaten i denna non-inferiority-analys var gränsfall. Irinotekan framstår dock som ett rimligt platinumfritt alternativ för behandling av metastatisk gastroesofageal cancer. Sammanfattningsvis kan sägas att även om nya cytostatikakombinationer i vissa fall har uppvisat högre responsfrekvenser så har detta inte resulterat i förbättrad överlevnad hos patienter med avancerad sjukdom.

Tabell 4. Kliniska studier av kemoterapi i esofaguscancer

Ref	***Antal patienter***	***Cytostatikaregim***	***Responsfrekvens***	***Överlevnad***	***Fas***
Ravry et al.[181]		*Cisplatin*	*20 %*	_	*II*
Bleiberg et al.[182]	*92*	*Cisplatin/5-FU*	*35 %*	*OS: 33 veckor*	*II*
Polee et al.[183]	*51*	*Cisplatin/Paklitaxel*	*40 %*	*OS: 9 mån*	*II*
Ilson et al.[184]	*39*	*Cisplatin/Irinotekan*	*36 %*	_	*II*
Ajani et al.[185]	*1053*	*Cisplatin/S-1 vs. Cisplatin/5-FU*	*29,1 % vs. 31,9*	*OS: 8,6 mån vs. 7,9 mån*	*III*
Cunningham et al.[190]	*1002*	*ECF vs. ECX* *och* *EOF vs. EOX*	*40,7% vs. 46,4%* *och* *42,4% vs. 47,9%*	*OS: 9,9 vs. 9,9 mån* *och* *9,3 vs. 11,2 mån*	*III*
Ross et al.[191]	*580*	*ECF vs. MCF*	*42,4% vs. 44,1%*	*OS: 9,4 vs. 8,7 mån*	*III*
Al-Batran et al.[192]	*220*	*FLO vs. FLP*	*>65 år: 41,3% vs. 16,7% (n=94; p=0,012)*	*OS: 10,8 vs. 8,8 mån* *PFS: 5,8 vs. 3,9 mån (p=0,077)*	*III*
Dank et al.[193]	*333*	*IF vs. CF*	*31,8% vs. 25,8%*	*OS: 9,0 vs. 8,7 mån*	*III*

OS: totalöverlevnad ; PFS: progressionsfri överlevnad

ARBETSKOPIA

Kemoradioterapi

För operabla patienter med resektabla tumörer (T2-T3 N0/+) har kirurgi varit förstahandsval de senaste decennierna. Prognoser har förbättrats vartefter pga. bl.a. bättre postoperativ vård. Överlevnaden för patienter som enbart opereras har dock varit låg då många patienter utvecklar metastaserande sjukdom ganska kort tid efter det kirurgiska ingreppet.

För att kunna förbättra den lokala kontrollen och minska sjukdomsåterfall i fjärrmetastaser, har olika strategier använts. Det finns flertal studier där preoperativ kemoterapi har jämförts med kirurgi enbart och studier där preoperativ kemoradioterapi har jämförts med kirurgi enbart. Dessvärre har många av studierna varit små med låg statistisk styrka. Något vetenskapligt stöd för postoperativ kemoterapi [194-197] finns inte, troligen pga. att pat. som genomgått en stor kirurgi som esofagektomi innebär, har risk för många postoperativa komplikationer och ej lämpliga för onkologisk behandling.

Däremot finns det studier som visar på överlevnadsvinst med preoperativ antingen enbart kemoterapi el kombinationsterapi med strålbehandling. Strålbehandling enbart har även använts för patienter som inte kunnat receseras och har visat överlevnadssiffror runt 5-20% [198]. När radioterapi ges preoperativt el postoperativt, ökar den lokala kontrollen, men har vissa nackdelar som sämre sårläkning och ex. operationstekniska svårigheter vid kirurgi. Man har ej heller kunnat visa någon överlevnadsvinst vare sig med pre- eller postoperativ strålbehandling. I en randomiserad studie med 495 patienter [199], kunde författarna dock visa en 20 % överlevnadsvinst för pat. med stadium III sjukdom som fick adjuvant strålbehandling. Man har ej heller kunnat visa på en högre resektabilitetsandel hos pat. som erhållit preoperativ radioterapi. I en meta-analys av studier där preoperativ radioterapi används [200] kan dock en trend mot bättre 5-års överlevnad ses hos patienter med skivepitelcancer. För närvarande används inte preoperativ radioterapi enbart.

I Europa ar det vanligare med preoperativ kemoterapi, i USA preoperativ kemoradioterapi. När preoperativ kemoterapi enbart används, är CR andelen låg, ca 3 %. Detta visades i en Cochrane Syst analyses från 2003 [201], där 11 randomiserade studier med 2051 patienter analyserades. Man redovisade en viss överlevnadsvinst vid 3, 4 och 5-år, men uppnådde en statistiskt signifikant nivå anbart vid 5-år (p=0.02). En 19 % riskreduktion av lokala recidiv kunde ses, men detta uppnådde inte statistisk signifikans. I en randomiserad studie med 802 patienter som redovisades av Allum WH [202], där patienter behandlades med antingen preoperativ Cis/5Fu el enbart kirurgi såg man endast 5-års överlevnad som ökade från 17.1% till 23 % för både pat. med adenocarcinom och skivepitelcancer och dessa resultat ändrades inte även vid en längre uppföljningsperiod, median 6 år. Preoperativ kemoterapi är således standard för patienter med resektabla esofaguscancrar.

Preoperativ kemoradioterapi ökar andelen patienter med pCR och R0 resektioner, men även toxiciteten ökar, vilket är visat i flertal studier. I en metaanalys av Gebski [203], jämfördes 10 randomiserade studier med kemoradioterapi vs kirurgi enbart (1209 pat. totalt) med 8 studier där neoadjuvant kemoterapi gavs mot enbart kirurgi (1724 pat. totalt). En 13 % absolut skillnad i 2-års överlevnad kunde demonstreras för patienter som genomgått kemoradioterapi Hazard ratio 0.81. Skillnaden var statistiskt signifikant för både skivepitelcancer (p=0.04) och för adenocarcinom (p= 0.02). Hazard ratio för neoadjuvant kemoterapi var 0.90, vilket indikerade en 7 % skillnad i 2-årsöverlevnaden. För patienter med skivepitelcancer var det ingen skillnad dock i överlevnaden, men det var en överlevnadsvinst för pat. med adenocarcinom (p=0.014). Således är vinsten med preoperativ kemoradioterapi något högre än med kemoterapi enbart. I en uppdaterad

ARBETSKOPIA

metaanalys [204], har man dock inte kunnat visa en övertygande överlevnadsvinst för kemoradioterapi över kemoterapi preoperativt. Cisplatin och 5Fu har varit och är standardkombination även nu. Denna vinst är jämförbar med andra maligna diagnoser och tilläggsbehandling, ex. vis adjuvant kemoterapi efter kirurgi av lungcancer.

Sammanfattningsvis skall resektabla/operabla patienter inte enbart opereras utan erbjudas preoperativ behandling. För närvarande pågår en nationell randomiserad fas II-studie i Sverige där preoperativ kemoradioterapi jämförs med preoperativ kemoterapi (NeoRes). Den primära effektvariabeln är patologisk komplett remission och den sekundära överlevnaden. Studien startade 2008 och är planerad för fortsatt inklusion tom 2012.

Tabell 5. Kliniska studier av kemoradioterapi i esofaguscancer

Ref	***Antal patienter***	***Behandling***	***Överlevnad***	***Fas***
Herskovic et al.	*121*	*Radioterapi vs. kemoradioterapi*	*Median OS: 8,9 vs. 14,2 mån*	*III*
Stahl et al.	*172*	*Kemoterapi+kemoradioterapi+kirurgi vs.kemoterapi+kemoradioterapi*	*Median OS: 16,4 vs. 14,9 mån*	*III*
Bedenne et al.	*259*	*Kemoradioterapi vs. kemoradioterapi + kirurgi*	*Median OS: 17,7 vs. 19,3 mån*	*III*
Friesland et al.	*54*	*Kemoradioterapi*	*1 år: 55 %* *3 år: 33 %* *5 år: 18 %*	*II*

OS: totalöverlevnad

Faktaruta

- Cisplatin i kombination med 5-FU kan betraktas som standardkombination av cytostatika för esofaguscancer med responsfrekvenser mellan 35-65% (+++).
- Patienter med lokoregional esofaguscancer som inte genomgår kirurgisk behandling men bedöms tolerera onkologisk terapi bör erbjudas radioterapi med samtidig cytostatikabehandling i kurativt syfte. (++)

Onkologisk behandlingsstrategi av cervikal esofaguscancer

Principerna för icke operativ behandling är att man ger extern strålterapi motsvarande en dos av 40-50 Gy över en 4-5 veckors period där man i fälten inkluderar primärlesion och regionala körtelstationer. Strålbehandlingen administreras i s k T-format fält.

Kurativt syftande behandling inkluderar stråldoser upp mot 60-70 Gy. Vid enstaka tillfällen har man prövat intraluminal brachyterapi som komplement i dosering 8-10 Gy fördelat på 2-3 fraktioner. Konkomitant kemoterapi i form av Cisplatin och 5-FU är standardbehandling vid många institutioner.

Patienter som är lämpliga och tål kombinerad behandling med kurativ intension erbjuds följande:

ARBETSKOPIA

Konkomitant radio/kemobehandling, bestående av Cisplatin och 5-FU med 40 Gy över 20 fraktioner, ges i induktionsbehandlings-syfte. Om god tumörrespons övervägs i allmänhet kirurgi men om patienten inte vill opereras –ingreppet innebär ofta förlust av talförmåga går man vidare med en högre stråldos upp till 60 Gy eller mer. Om ingen respons ges enbart palliativ behandling.

12.1.2 Ventrikelcancer

Perioperativ, adjuvant cytostatika

Definitiva resultat av 2 st kontrollerade fas-III studier (MAGIC; n=503, FFCD 9703; n=224), som studerat nyttan med pre- och postoperativ (i.e. perioperativ) ECF/CF-kurer (E=epirubicin/C=cisplatinum/F=5-Fu-infusion) vid resekabel ≥ stadium 2 ventrikel cancer, föreligger [205, 206]. Dessa visar att perioperativ ECF/CF-terapi, förbättrar 5-årsöverlevnaden 13-14%, minskar tumör storlek och stadium, och ökar antal kurativa resektioner jämfört med de obehandlade kontrollarmarna som genomgick direkt resektion. Baserat på REAL-2 studien (n=1002), som påvisat en överlevnadsvinst för ett nyare platinum-preparat vid palliativ terapi [186] så har många svenska centra utbytt cisplatin mot den mer tolerabla drogen oxaliplatin och 5-Fu-infusion mot enklare p.o. capecitabin (Xeloda), i.e. EOX-kurer, också vid adjuvant terapi.

I Storbritannien har nyligen MAGIC-B studien påbörjats (inklusionsmål n=1200), där det ursprungliga MAGIC-konceptet jämförs med motsvarande cytostatikaregim plus angiogeneshämmaren bevacizumab.

Postoperativ, adjuvant cytostatika

Fler än 20 postoperativa, adjuvanta cytostatikastudier har genomförts, där man givit systemisk behandling med ett el. flera cytostatika och också kombinerat med immunoterapi. Sammanfattningsvis så har resultaten i flertalet fall varit nedslående el. inte reproducerbara. Trots skillnader i patienturval och behandlingsstrategier har försök att sammanväga dessa studieresultat i s.k. meta-analyser genomförts [207-210]. Resultaten av dessa har, enl. författarna, antytt att det föreligger en begränsad nytta av adjuvant postoperativ cytostatikabehandling. Både ursprungsstudierna och de efterföljande meta-analyserna har dock varit föremål för kritik avseende forskningsmetodik [211]. Vid meta-analys som begränsats till de studier som genomförts på västerländska populationer föreligger ingen fördel för behandlade patienter [212]. En större japansk studie (ACTS-GC; n=1059) har dock påvisat en adjuvant effekt av 12 månaders p.o. S1-terapi för asiatiska personer som genomgått D2-resektion [213]. Drogen S1 kommer dock inte att registreras i väst, då den i den palliativa situation inte varit effektivare än 5-Fu-tillägg (FLAGS-studien) [214], då biverkningarna är mer uttalade i en västerländsk population och då den inte studerats på kaukasier i den adjuvanta situationen.

Också adjuvant intraperitoneal behandling har studerats med varierande resultat. I de studier där man givit både intraoperativ hypertermt- och postoperativt intraperitonealt cytostatikalavage antyds ev. en positiv effekt [215, 216]. Denna måste dock konfirmeras i ytterligare välkontrollerade studier inkluderande kaukasier innan behandlingsmetoden införs i svensk rutinsjukvården.

Postoperativ, adjuvant kemoradioterapi

ARBETSKOPIA

2001 rapporterades en stor amerikansk studie (INT-0116) rörande nyttan av postoperativ kombinationsbehandling med radioterapi (45 Gy) och cytostatika (5-Fu/leukovorin enl. modifierat Mayoschema) [217]. Patientgruppen, radikalopererade och ≥ stadium 2 fall, som erhöll tilläggsbehandling uppvisade både förlängd medianöverlevnad och färre recidiv än kontrollgruppen. Nedan visas ett SIM-bildsförslag vid 2D-planerad postoperativ strålbehandling av en T3 N+ antrumtumör (Fig. 4).

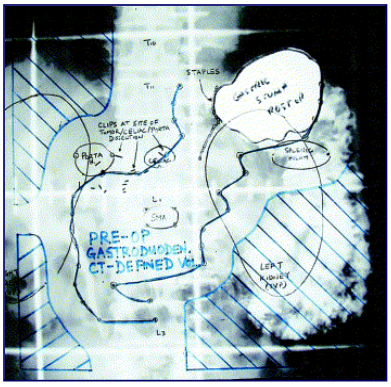


Fig. 4. Från: Smalley, S. R. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 52: 283-93, 2002

Postoperativ adjuvant kemoradioterapi rekommenderas på många centra i USA. Studien har dock i Sverige kritiserats bl.a. för att den kirurgiska tekniken inte varit standardiserad och att flertalet av patienterna genomgått < D1-resektion. Enligt detta resonemang skulle den givna kemoradioterapin enbart ha en kompensatorisk effekt för inadekvat utförd kirurgi. Dock är det fullt möjligt att den relativa effekten av kemoradioterapi är ännu större efter en mer adekvat resektion; ett förhållande som påvisats vid rektalcancer.

Postoperativ kemoradioterapi har hittills använts på ett begränsat antal patienter i Sverige, bl.a. när den preoperativa utredningen underskattat tumörutbredningen. För optimal strålplanering bör: (1) Tumörbädden clipsmarkeras perioperativt, (2) Preoperativ radiologisk utredning föreligga som visar tumörläget. (3) Vid proximala ventrikelcancer bör dessutom perioperativt eftersträvas att anastomosen inte i sin helhet hamnar bakom vänster kammare. Utöver detta krävs att PAD och operationsberättelse studeras i detalj. Vid ovana av behandlingsformen ska targetvolymen inritas tillsammans med GI-radiolog och ansvarig kirurg. Nedanstående bild visar ett exempel på en targetvolym vid 3D-planerad strålbehandling vid distal ventrikelcancer (*Fig. 5*).

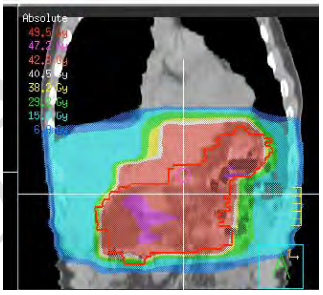


Fig. 5. Frontalsnitt med inritad målvolym (rött) och dosfördelning vid 3-D dosplanering.

I USA har nyligen genomförts en fas-II studie där preoperativ radiokemoterapi studerats [218]. En hög respons- och resektabilitetsfrekvens påvisades.

ARBETSKOPIA

Tillsammans med holländska centra har flertalet regioner i Sverige under 2007 startat CRITICS-studien (inklusionsmål n=788), där MAGIC-koncept jämförs mot preoperativ cytostatika plus postoperativ kemoradioterapi. I USA pågår en RTOG-studie, som utvärderar tillägget av ECF till kemoradioterapikonceptet.

Det har länge diskuterats hur de amerikanska data, rörande postoperativ kemoradioterapi, ska användas inom svensk rutinsjukvård. Vid ≥ stadium 2 resekabel cancer hos välmående patienter bör platinumbaserad perioperativ cytostatikaterapi i första hand rekommenderas (se ovan). Vid preoperativ underskattande av tumörutbredningen, i.e. < stadium 2, kan postoperativ kemoradioterapi övervägas som *salvage*-strategi.

Övriga adjuvanta behandlingsförsök

Ungefär 50 % av alla fall av ventrikelcancer uttrycker receptorer för estrogen. Försök att via hormonell manipulation reducera återfallsfrekvensen har utförts, t ex via tamoxifen. Ingen effekt har påvisats [219]. Också histamin-2 blockerare, ranitidin, har studerats som adjuvans, utan belagd effekt [220]. I Japan och Korea har ett flertal försök med immunokemoterapi utförts [221]. Antalet patienter har varit begränsat i dessa studier och i avsaknad av stora, positiva fas-III studier rekommenderas inte behandlingsmetoden i Sverige. Prostaglandiner kan ha en betydelse för utvecklingen av gastrointestinal cancer [222]. Försök med cox-2-hämmare som adjuvans efter kirurgi pågår i Västra Regionen och vid vissa centra i övriga landet. På försöksstadiet befinner sig också adjuvant cytostatikalavage vid serosagenombrott samt peritonektomi följd av cytostatikalavage vid carcinos [223]. Intraoperativ radioterapi har använts främst i Japan. Fördelen med denna metod är att en hög stråldos erhålls lokalt på platsen för tumörbädden utan att omgivande normalvävnad skadas. I en tidig, icke-randomiserad studie påvisades en ökad överlevnad i den bestrålade gruppen jämfört med en kontrollgrupp [224]. Detta kunde dock inte konfirmeras i en uppföljande liten kontrollerad amerikansk studie [225]. Dock förelåg en lägre frekvens av lokalrecidiv i den bestrålade patientgruppen också i den senare studien. Data från ytterligare fas-II studier föreligger, men dessa är svårtolkade avseende överlevnadsvinst pga. avsaknad av kontrollgrupper. Eftersom det saknas konklusiva fas-III data rekommenderas intraoperativ strålbehandling inte rutinmässigt i Sverige.

Sammanfattning

- Perioperativ platinumbaserad cytostatikabehandling ska övervägas till alla patienter med gott AT och där resekabel ≥ stadium 2 cancer föreligger.
- Preoperativ cytostatika- alt. kemoradioterapi kan, i tumörkrympande syfte, övervägas när lokalt avancerad sjukdom med primärt tveksam resektabilitet föreligger. I Sverige är den rådande uppfattningen att det inte är vetenskapligt belagt att enbart adjuvant/postoperativ cytostatikabehandlig ska rekommenderas utanför studier. Vid preoperativt underskattande av tumörutbredningen, i.e. < stadium 2, kan postoperativ kemoradioterapi övervägas som salvage-strategi. Centra/patienter bör uppmuntras/tillfrågas att delta i pågående fas-III studier för att ytterligare öka kunskapen om optimal adjuvant terapi vid magcancer.

ARBETSKOPIA

12.2 Resektionskirurgi: Anestesiologiska aspekter

Av Johan Lundberg, Lund

Det perioperativa omhändertagandet av patienter som genomgår esofagektomi eller gastrektomi har, vid sidan av kvalitén på det kirurgiska ingreppet, betydelse för omfattningen av postoperativ mortalitet och morbiditet. Viktiga anestesiologiska faktorer att ta hänsyn till är preoperativ bedömning, thorakal epiduralanestesi, mekanisk ventilation, vätskebehandling, inotropa läkemedel, lungkomplikationer samt arytmier.

Preoperativ bedömning

Esofagektomi-patienter har ofta en hög grad av interkurrenta sjukdomar. Dessutom är esofagektomi ett mer 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 [226]. Hög ålder, kronisk obstruktiv lungsjukdom och rökning ökar riskerna för såväl postoperativ pneumoni som högre mortalitet [227]. Preoperativ konditionstestning kan även prediktera uppkomst av postoperativa komplikationer efter esofagektomi [228]. Perioperativ s k fast-track behandling och standardiserade vårdplaner kan reducera vårdtider och komplikationer vid esofagektomi genom kontroll av bl.a. extubation, smärtbehandling, vätsketillförsel, mobilisering och enteral nutrition [229-231].

Thorakal epiduralanestesi

Abdominell gastrektomi kan innebära 6-10 timmars generell anestesi, medan motsvarande tid för två- eller trestegs thorako-abdominell esofagektomi kan pågå i upp till 8-16 timmar. Någon skillnad i postoperativt utfall beroende på typ av generell anestesi är inte påvisad. Däremot resulterar tillägg av thorakal epiduralanestesi (TEA) i bättre postoperativ smärtlindring och färre opioidrelaterade biverkningar än intravenös morfintillförsel [232, 233]. Det har också påvisats att TEA förbättrar mikrocirkulationen i ventrikeltuben efter esofagektomi [234]. TEA reducerar även förekomsten av postoperativ pneumoni [235] och uppkomsten av anastomosläckage [236].

Mekanisk ventilation

Vid abdominell gastrektomi intuberas patienten med endotrakeal singellumentub för kontinuerlig två-lungsventilation. I samband med esofagektomi används istället ofta endotrakeal dubbellumentub för att möjliggöra tillfällig en-lungsventilation under thorakotomi-fasen. Alternativt används singellumentub i kombination med ballongförsedd kateter som är fiberoptiskt nedlagd i höger huvudbronk, en s.k. bronkblockare. En-lungsventilation kan vara lika säker som två-lungsventilation vid esofagektomi [237]. Visserligen ökar en-lungsventilation det inflammatoriska svaret [238, 239], men med en skonsam en-lungsventilation med låga tidalvolymer och luftvägstryck minskas det inflammatoriska svaret och risken för lungkomplikationer i efterförloppet till esofagektomi [240]. Även prostaglandin E_1 minskar det inflammatoriska svaret vid en-lungsventilation [241]. Profylaktiskt givet metylprednisolon kan möjligtvis påverka det inflammatoriska svaret [242]. Extubation omedelbart postoperativt är rutin efter gastrektomi. Efter esofagektomi överförs de flesta patienterna fortsatt sövda och intuberade till intensivvården. Omedelbar postoperativ extubation efter esofagektomi är också möjlig

ARBETSKOPIA

[243]. Intensivvårdstiden förkortas därmed och TEA kan bidra till en tidig extubation [244].

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 [245]. En liberal vätskesubstitution, med hög kumulativ vätskebalans, under de två först dygnen efter esofagektomi leder dessutom till en högre morbiditet/moralitet [246].

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, kan kräva tillfälligt inotropt stöd i form av dopamin-, dobutamin-, noradrenalin- eller adrenalin-infusion 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.

Lungkomplikationer

ARDS-utveckling kan vara associerad med rökning, låg kroppsvikt, en-lungsventilation och anastomosläckage [247]. Avsaknad av epiduralanestesi och förekomst av atelektaser i det postoperativa skedet är oberoende prediktorer för uppkomst av pneumoni [235]. Vid postoperativ respiratorisk svikt reducerar non-invasiv mekanisk ventilation risken för reintubation utan att öka risken för anastomosläckage [248].

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 [249]. En rubbning av kardiell autonom nervfunktion har påvisats i samband med esofagektomi [250]. Supraventrikulära arytmier är korrelerade till hög ålder, preoperativ användning av teofyllamin och låg diffusionskapacitet för kolmonoxid [251]. Profylaktisk perioperativ behandling med amiodarone i fyra dygn reducerar förekomsten av postoperativt förmaksflimmer från 40 till 15 % [252]. Däremot reducerar inte TEA förekomsten av arytmier [253].

Sammanfattning

Flera evidensbaserade anestesiologiska åtgärder kan påverka resultatet efter omfattande abdominell och thorako-abdominell kirurgi. Detta är oftast dokumenterat i samband med esofagektomi. Tidig extubation, thorakal epiduralanestesi för effektiv postoperativ smärtlindring, optimerad perioperativ vätskebehandling, skonsam en-lungsventilation, och tidig extubation bidar till att minska postoperativ morbiditet/mortalitet vid esofagektomi.

ARBETSKOPIA

Faktaruta

- Patienter som planeras för gastrektomi eller esofagusresektion bör genomgå preoperativ riskbedömning. ASA klassifikation kan användas för gradering.
- Preoperativ konditionstestning indikerar morbiditetsrisk. (+++)
- Patienter som opereras med gastrektomi eller esofagusresektion skall smärtlindras med thorakal epidural anestesi. (+++)
- Kontinuerlig två-lungsventilation bör tillämpas under gastrektomi, medan patienter som genomgår esofagektomi bör intuberas med dubbellumentub så att en-lungsventilation kan tillämpas under den thorakala delen av ingreppet.
- Vätskebehandling vara noggrant optimerad intra- och postoperativt, för att minska morbiditet och mortalitet. (+++)

ARBETSKOPIA

12.3 Resektionskirurgi: Operativa strategier vid tumör i cervikala esofagus

Av Lars Lundell, Stockholm och Hasse Ejnell, Göteborg

Inledning

Tumörer i den cervikala delen av esofagus är lokaliserade inom ett anatomiskt område där de terapeutiska utmaningarna och förutsättningarna är speciella. Med hänvisning till de allmänna epidemiologiska incidens- och riskfaktoranalyser som finns angivna för skivepitelcancer i esofagus, har dessa naturligtvis också sin bärighet på cancer i proximala esofagus. Det finns dock några speciella terapeutiska och anatomiska förutsättningar vid denna tumörlokal som kräver speciella överväganden. De anatomiska förutsättningarna i proximala esofagus, dvs. i övergången mellan esofagus och hypofarynx skapar dels klassifikationsproblem, dels också terapeutiska problem då exempelvis kurativt syftande resektion ofta innebär att larynx måste samtidigt exstirperas. I övrigt kan man dock konstatera att många av de patofysiologiska-etiologiska faktorerna, liksom de diagnostiska och terapeutiska övervägandena är väsentligen desamma här som för esofaguscancer i mellersta och proximala delen av organet.

En annan mycket viktig förutsättning för utvärderingen av de olika terapeutiska strategierna är att området helt saknar vetenskaplig kvalitativ information i form av randomiserade kontrollerade kliniska studier.

Specifika bakgrundsförutsättningar

Cervikal esofaguscancer representerar cirka 5 % av alla esofageala cancrar 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 skivepitelcells typ.
Cervikalt belägna cancertumörer i esofagus diagnostiseras oftast i sen fas och presenterar sig med körtelmetastaser. Det mycket omfattande lymfatiska nätverket i huvud-halsområdet bidrar sannolikt till benägenheten för tidig regional metastasering. Tumörer inom det här området befinner sig oftast (3/4) i stadium III eller IV vid diagnostillfället. Femårsöverlevnaden är mycket låg, kring 20 %, och till detta kommer en klar trend mot minskad total överlevnad över tid, vilket då skall jämföras med den mer positiva trend som ses kring övriga esofaguscancer.

Utredning

Efter en noggrann symtomanalys, där patientens dysfagi och viktreduktion ofta är anamnestiskt framträdande, följer fysikaliskt statustagande med palpation av framför allt de lokala lymfkörtelstationerna. Endoskopisk utvärdering av tumörutbredningen sker både i longitudinell liksom i cirkumferentiell riktning. Båda dessa dimensioner är av betydelse för att värdera den kirurgiska behandlingsstrategin (se nedan). Många väljer att göra s.k. stel esofagusskopi för att få en noggrann och bra biopsitagning men det finns inga bevis för att videobaserad flexibel endoskopi teknik skulle vara underlägsen. Samtidigt med den endoskopiska undersökningen bör man också genomföra en komplett faryngo/laryngoskopi och även bronkoskopi. Av den anledningen bör undersökningarna genomföras i full narkos för att erbjuda bästa möjliga förutsättningar för en lokal utvärdering av tumörväxten. Övrig stadieindelning av tumören genomförs dels genom

ARBETSKOPIA

ultraljudsundersökning över halsen, dels CT-undersökning av huvud, hals, thorax och buk. Evidens för att PET-CT skulle vara av värde för stadieindelning finns för närvarande inte.

Man bör vara observant på att sekundära maligniteter inte sällan föreligger hos denna typ av patienter varför man bör vara noggrann med att komplettera med en ordentlig utvärdering av status i munhåla och svalg. Dessa patienter har också en översjuklighet i lungcancer, ventrikelcancer och malignt lymfom.

I övrigt skiljer sig dessa patienter utredningsmässigt inte åt från övriga esofaguscancer patienter när det kommer till den kirurgisk och/eller onkologisk behandling.

Behandling

På grund av de anatomiska förutsättningarna kan man i allmänhet inte behandla dessa patienter med stent i palliativt syfte. Cancer i proximal delen av esofagus erbjuder stora terapeutiska utmaningar, inte minst mot bakgrund av den mycket omfattande kirurgiska behandlingen som av många uppfattas som också stympande i och med att laryngektomi, med permanent tracheostoma, ofta är nödvändig. Växer tumören cirkumferentiellt måste, för att uppnå R0 situation, också thyroidektomi med reimplantation av parathyreoidea göras. Skulle enbart ena delen av den esofageala omkretsen vara tumörengagerad kan man överväga en hemithyroidektomi exempelvis. Till detta kommer dock möjligheten att göra larynxbevarande kirurgi för mer begränsade tumörer, framför allt dem som är lokaliserade till den posteriora PEJ väggen.

Mot denna bakgrund är behandlingsstrategierna kontroversiella och det finns väsentligen tre behandlingsstrategier som har en internationell förankring. Den ena är kirurgi enligt ovan, den andra är multimodal behandlingsstrategi med neoadjuvant radiokemobehandling till vilken adderas kirurgi och den tredje är enbart kurativt syftande radiokemobehandling.

Kirurgisk behandlingsstrategi

Den kirurgiska strategin vid cervikal cancer är speciellt utmanande. I modern tid är neoadjuvant behandling inkluderad i de flesta behandlingsprotokoll för patienter som erbjuds kurativt syftande behandling. En fråga som då uppstår är om en larynxbevarande operation kan genomföras och i så fall vilken typ av rekonstruktion som skall genomföras? Det finns ett antal olika resektions- och rekonstruktionstekniker beskrivna i litteraturen men det finns ingen konsensus kring när och hur de olika teknikerna skall användas.

Konservativa plastikkirurgiska rekonstruktionstekniker, i form av hudlambåer och deltoideus-pektoralislambåer, används knappast inte längre. Detta beror på hög morbiditet och dålig funktion med nekros- och ischemi problem. Bruket av ventrikeltub har varit populärt sedan länge men nackdelar som rapporteras, är hög andel patienter med postoperativa regurgitations och aspirationsproblem. Dessa problem är mycket ovanliga när ex. fritt jejunumtransplantat (figur 6) eller colon-graft används.

Incidensen av klinisk betydelsefullt anastomosläckage har konstant sjunkit under senare år och är nu nere under 10 %. Fistelproblem är dock vanligt speciellt om patienten erhållit fulldos strålterapi (se nedan). Rapporter finns om hög komplikationsfrekvens efter fritt jejunumtransplantat jämfört med ventrikeltub, men andra rapporterar istället strålande resultat då man använt mikrovaskulär anastomosteknik för det fria jejunum transplantatet (tabell).

ARBETSKOPIA

Det finns inga absoluta regler för hur man skall selektera patienten för respektive kirurgisk strategi. En pragmatisk sådan är relationen av tumören till cricofaryngeus och 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 man gör en laryngektomi. Den distala begränsningen av tumören är ett mindre problem då man antingen kan göra en total esofagektomi, alternativt göra en partiell sternumklyvning för att få bättre access till distala resektionsranden.

Som väntat är de prognostiska faktorerna för gynnsamt kort- och långtidsresultat; R0-resektabilitet, förekomst av lymfkörtelmetastaser, postoperativa komplikationer, kön (män), T-stadium, intramural intravaskulär och lymfatisk växt samt tumörstorlek (> 5 cm diameter).

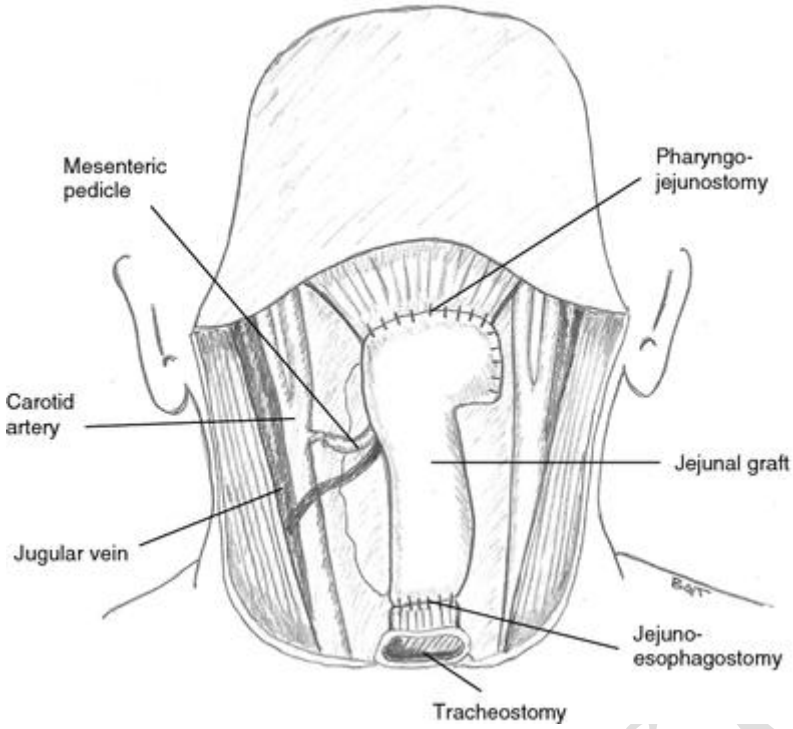
Tabell 6. Litteraturöversikt över de kirurgiska resultaten av kurativ behandling av proximal cancer i esofagus

H=hypofarynx; E=proximal esofagus; Sto=stomach; Jej=jejunum; Col=colon;

Ref	***No pat***	***Main Site***	***Recon-struction***	***C/RT***	***Postop mortality***	***Graft failure***	***Stric-tures***	***Fistula***	***1 yr surv***	***3 yrs surv***	***5 yrs surv***
Timon	*51*	*H+E*	*Sto/Col*	*Mix*	*25%*				*36%*		*8%*
Triboulet	*209*	*H+E*	*Sto/Jej/Col*	*Mix*	*5%*	*6%*	*8%*	*22%*	*62%*	*32%*	*24%*
Nakatsuka	*70*	*H+E*	*Jejunum*	*RT*	*2%*	*7%*	*9%*	*4%*			
Shilling	*18*	*H*	*Stomach*	*RT*	*11%*			*6%*	*82%*	*72%*	*60%*
Ullah	*26*	*H+E*	*Stomach*	*-*	*12%*		*19%*	*15%*	*65%*	*35%*	*26%*
Oniscu	*20*	*H*	*Jejunum*	*Mix*	*0%*	*0%*	*30%*	*5%*	*52%*	*33%*	*18%*
Laterza	*167*	*H+E*	*Sto/Jej/Col*	*Mix*	*9%*	*2%*		*18%*			*17%*
Jones	*90*	*H*	*Jejunum*	*RT*	*4%*	*19%*	*12%*	*11%*	*70%*	*50%*	*42%*
Ferguson	*18*	*H+E*	*Jejunum*	*RT*		*6%*	*11%*	*33%*	*22%*	*11%*	*0%*
Shirakawa	*54*	*H+E*	*Jejunum*	*-*	*0%*	*9%*					*47%*
Bergquist	*16*	*H+E*	*Jejunum*	*RT*	*0%*	*0%*	*10%*	*20 %*	*70%*	*30%*	*30%*
Diako	*74*	*E*	*Sto/Jej/Col*	*-*	*4 %*	*10%*	*?*	*5%*	*70%*	*42%*	*33%*
Wang	*41*	*H+E*	*Sto/Col*	*Mix*	*9,8 %*	*2,4%*	*?*	*22%*	*70%*	*-*	*35%*
Ott	*109*	*H+E*	*Jejunum*	*RT*	*2,8 %*	*24%*	*25%*	*26%*	*84%*	*47%*	*47%*

C/RT=chemo/radiotherapy; Surv=survival

ARBETSKOPIA



Figur 6. Principerna för rekonstruktion med fritt jejunumtransplantat

Faktaruta

- Cervikalt belägen cancer skall alltid utredas med avsikt att försöka behålla larynxfunktionen i samband med kurativt syftande behandling.
- Neoadjuvant behandling skall alltid erbjudas inför kurativt syftande behandling av cervikal esofaguscancer. (++-+++)
- Rekonstruktion med fritt jejunumtransplantat har flera teoretiska fördelar och har visats fungera även i praktiken. (+)
- Då sjukdomen kräver högspecialiserad multidisciplinär kompetens, skall patienten remitteras till sådan enhet för radikalt syftande, multimodal behandling.

ARBETSKOPIA

12.4 Resektionskirurgi: Operativa strategier vid tumör i thorakala esofagus, distala esofagus eller ventrikeln

Av Bruno Walther, Lund

Inledning- Preoperativa överväganden

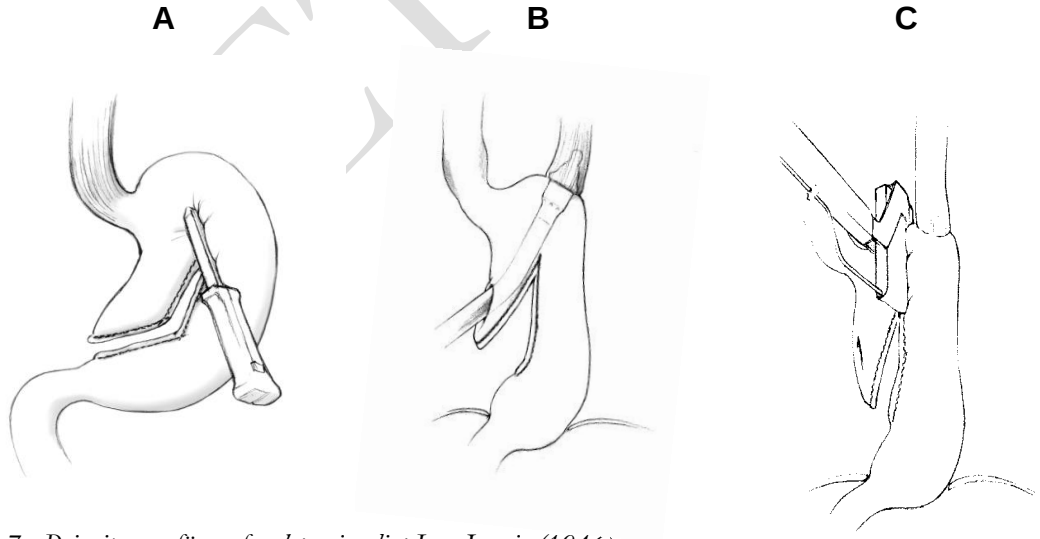
Patienten bör preoperativt informeras om att esofagektomi är en operation som kommer att förändra hans/hennes liv. Det gäller särskilt ätandet och därmed också det sociala umgänget. Inför såväl esofagus- som ventrikelresektionskirurgi bör patienten motiveras till rökstopp så fort det bestämts om operation ty ett par dagars rökstopp har visat sig klart bättre än inget alls vad gäller den postoperativa lungfunktionen. Patienter som står på β-blockad, lipostatiner och ASA efter hjärtkärlsjukdom bör behålla dessa fram till operationen och även fortsätta med dem direkt postoperativt. Antibiotikaprofylax rekommenderas mot gramnegativa och anaeroba mikroorganismer.

Esofagusresektion

Esofagusresektion (i dagligt tal esofagektomi) har den högsta mortaliteten av all elektiv gastrointestinal kirurgi med sjukhusmortalitet runt 10 % globalt sett. Nu är mortaliteten under 5 % i stora material från högspecialiserade centra.

Transthorakal resektion

Esofagektomi via ett övre medellinjesnitt följt av en högersidig thorakotomi med uppdragning av ventrikeln till pleuratoppen beskrevs 1946 av Ivor Lewis (Fig. 7). Detta är fortfarande den vanligaste metoden för esofagektomi och reserveras för tumörer i den distala tredjedelen av esofagus eller mindre tumörer högre upp i thorakala esofagus där man bedömer att resektabiliteten inte är ett problem.



Figur 7. Principerna för esofagektomi enligt Ivor Lewis (1946).
a). Mot slutet av operationen i buken och när pleuradrän har lagts i vänster pleura görs ventrikeln om till en tub med linjärt skärande instrument. Tubeleringen görs parallellt med majorsidan upp till i nivå ungefär 5 centimeter proximalt om kärlfria luckan. Kateterjejunostomin anlägges och buken slutes.

b). När esofagusresektionen är färdig i höger torax görs en esofagogastrostomi ända till majorsida genom att föra in den cirkulära staplern genom den sedermera resekerade minorsidan.

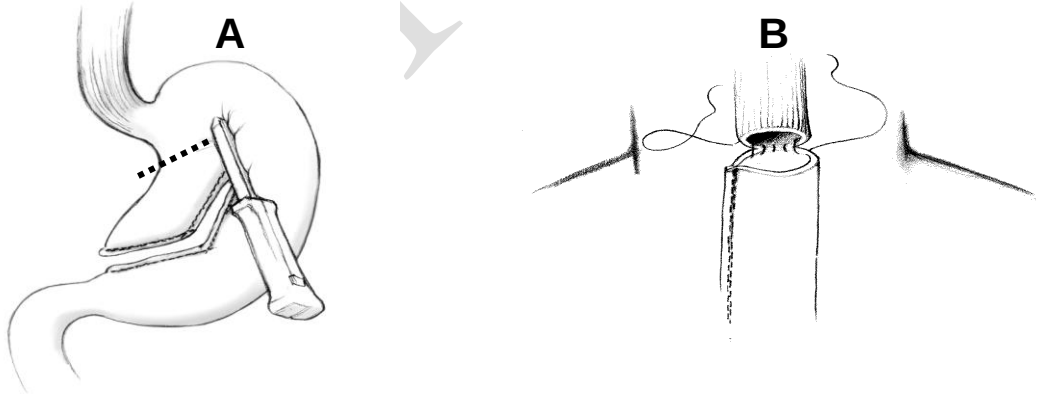
c). När esofagogastrostomin är färdig resekeras med en linjär icke skärande stapler kvarvarande minorsida. Med denna teknik, beroende på den everterade stapleraden, kan cirkulationen evalueras i den mest kritiska delen av substitutet.

Operationen börjar med ett övre medellinjesnitt och buken exploreras för att utesluta metastatisk sjukdom. Mjälten sparas vilket underlättas av dissektionen runt fundus och delning av gastricae brevis kärlen med ultraljudsdrivna dissektionsinstrument. Duodenum och pancreashuvudet mobiliseras för att få pylorus att nå till hiatusnivå. För att undvika reflux av duodenalinnehåll utföres pylorusplastik endast vid en stenotisk eller ulcusdeformerad pylorus. Vi bevarar arteria gastroepiploica, som tillsammans med arteria gastrica dextra utgör kärlförsörjningen till ventrikeln. När ventrikeln är helt mobiliserad och befriad från omentum majus görs frenotomi. Dissektionen fortsätter därefter paraaortalt upp i mediastinum med resekerande av ett centimeterstort muskelbräm runt hiatus, medtagande fett och körtlar. Båda pleura öppnas och undre lungligamenten resekeras.

Ventrikeln omformas i detta läge till en tub med upprepade avfyringar med en linjär skärande staple-maskin parallellt med och med ett avstånd av 6 centimeter från curvatura major [254]. Alternativ är s k fullventrikel där endast gastroesofageala övergången resekeras. Pleuradrän i vänster pleura och kateterjejunostomi avslutar bukdelen av operationen. Patienten vändes nu till rent sidoläge och vi gör högersidig thorakotomi i femte interstitiet. Mediastinum dissekeras från diafragma till apex av höger toraxhåla utefter aorta, vänster pleura, pericardiet och uppåt utefter vena cava superior och trachea med borttagande av fett, körtlar, esofagus, vena azygos samt ductus thoracicus en bloc. Anastomosen förfärdigas i pleuratoppen ända - till- majorsida manuellt eller maskinellt, (fig. 7).

McKeowns 3-stegs esofagektomi

Vid tumörer i övre tredjedelen av esofagus eller vid tveksamhet om tumören är resekabel är en modifikation på McKeowns operation från 1976 att föredra.



Figur 8.
När hela esofagus med mediastinalt fett och körtlar är dissekerad via den högersidiga thorakotomin lägges 2 pleuradrän varefter thorakotomin slutes. Patienten vändes till rygläge. a). Via ett övre medellinjesnitt tubeleras ventrikeln som vid Ivor Lewis, se under 1A. b). Ett vänstersidigt halssnitt görs utefter sternocleidomastoideus. Preparatet dras upp på halsen, delas (den streckade linjen) och utförskaffas. Vid behov kan preparatet, med livlina efter delning av halsesofagus, istället dras nedåt varefter substitutet fästes i livlinan och dras upp på halsen för anastomos. Anastomosen som lätt handsys förfärdigas med en fortlöpande enradig end-to-end teknik omfattande alla vägglager. Dubbelarmerat 4-0 monofilt material är att rekommendera.

Operationen tar då sin början med en högersidig thorakotomi för att avgöra resektabiliteten. Vid resekabel tumör dissekeras mediastinum från diafragma upp till thoraxaperturen enlig samma kriterier som vid Ivor Lewis esofagektomi. När thoraxdelen är avslutad och dränerad med två pleuradrän lägges patienten på rygg och via ett övre medellinjesnitt dissekeras bukhålan och omformas ventrikeln på samma sätt som när en intrathorakal anastomos planeras. Ett snitt till vänster på halsen utefter musculus sternocleidomastoideus och vidare ned till halskotpelaren är nästa steg. Via halssnittet fattas den från thorax fridissekerade esofagus och preparatet med vidhängande ventrikel dras försiktigt upp till halsen där esofagus och ventrikel delas och preparatet utförskaffas. Anastomosen handsys här med lätthet oftast ända – till – ända,
[254] , (fig. 8). Även stapletekniker finns beskrivna.

Transhiatal esofagektomi

Den transhiatala esofagektomin utan thorakotomi används framförallt vid tumörer i nedre tredjedelen av esofagus hos patienter med nedsatt allmäntillstånd och/eller respiratoriska problem där man vill undvika den respiratoriska belastning en thorakotomi medför. Med patienten i ryggläge mobiliseras ventrikeln och dissekeras abdominella lymfkörtlar på liknande sätt som vid transthorakala metoder. Med hiatus ordentligt öppnat dissekeras under ögats kontroll mediastinum upp till undre lungvenerna. Dissektionen sker därefter nära esofagus blint upp till övre mediastinum med kirurgens ena hand i mediastinum. Via halssnittet möter den andra handens pekfinger som lösgör esofagus från den membranösa delen av trachea och drar av de små artärerna mot esofagus. När hela esofagus är lösgjord dras preparatet ut nedåt eller uppåt beroende på tumörläge. Substitutet föres på plats och en anastomos på halsen förfärdigas mot ventrikel, colon eller sällsynt jejunum. Orringer summerade 2007 sin erfarenhet av 2000 transhiatala esofagektomier. Han rapporterade då 3 % mortalitet och 12 % anastomosläckage [255]. Ventrikel och colon är här de vanligaste substituten.

Vänstersidig torakoabdominell esofagektomi

Detta tillvägagångssätt används särskilt vid tumörer begränsade till den gastroesofageala övergången och benämns ofta cardiaresektion. Med patienten i sidoläge och vänster sida 45° upp öppnas vänster pleura via en thorakotomi i 7:e interstitiet. Diafragma delas circumferentiellt och bukens övre del dissekeras. Utmärkt åtkomst då man samtidigt får tillgång till nedre mediastinum och övre delen av buken. Ventrikel, colon eller jejunum kan användas som substitut.

Superradikala esofagektomier

Den superradikala lymfkörtelutrymningen som också benämns esofagektomi med trefälts lymfkörtelutrymning omfattar förutom buk och thoraxutrymningen även utrymning av thoraxaperturens och halsens lymfkörtlar som en ”radical neck”. Den enda randomiserade studie som finns är en japansk [256], och den visar ingen överlevnadsvinst men däremot signifikant ökad frekvens av tracheostomi och nervus phrenicusskador postoperativt i den utökade armen. Vid tvåfältsutrymningen bör 30-40 körtlar med, enligt WECC’s (World Esophageal Cancer Committee) som rekommenderar (>30 körtlar) för avancerad esofaguscancer [257].

Transtorakal kontra transhiatal esofagektomi

Den transhiatala esofagektomin ger sämre möjlighet till körteldissektion men har potentialen att minimera respiratoriska påfrestningar, vilket den enda prospektiva

ARBETSKOPIA

randomiserade studien jämförande transthorakal (n = 114) och transhiatal (n = 106) esofagektomi vid adenocancer i esofagus också visar. Femårsöverlevnaden skilde sig inte åt, [258].

Minimalinvasiv esofagektomi

De första försöken med minimalinvasiv esofagektomi gjordes i början på 1990-talet och flera av pionjärerna har lämnat metoden, varför bara ett ytterst fåtal centra i världen har någon större erfarenhet. Operationen görs antingen som McKeown med början i höger torax eller som Ivor Lewis med början i buken och avslutning i höger torax. Med patienten i rent sidoläge och höger sida upp sätts med avstängd höger lunga fyra portar. Kameraporten (30°, 10mm) sätts i 7:e interstitiet något ventralt om medioaxillarlinjen. Ytterligare en 10 mm port sättes i 8:e interstitiet ett par centimeter bakom bakre axillarlinjen för ultraljudsdissektorn. Två 5 mm portar, en vid skapulaspetsen och en i 4:e interstitiet i främre axillarlinjen, behövs för mobiliseringen av esofagus.

Det senaste tillskottet i minimalinvasiva tekniker är den robotassisterade esofagusresektionen. Jämfört med traditionell titthålskirurgi har kirurgen, som sitter vid en konsol utanför det steriltvättade området, en tredimensionell bild i HD- kvalitet (*high definition*). Med hjälp av robotens armar instuckna via troakarer i torax kan kirurgen med hjälp av tum-pekfingergreppet bimanuellt resekera esofagus. Endast enstaka fallrapporter föreligger varför robotassisterad esofagektomi är omöjlig att utvärdera.

Öppen kontra minimalinvasiv esofagektomi

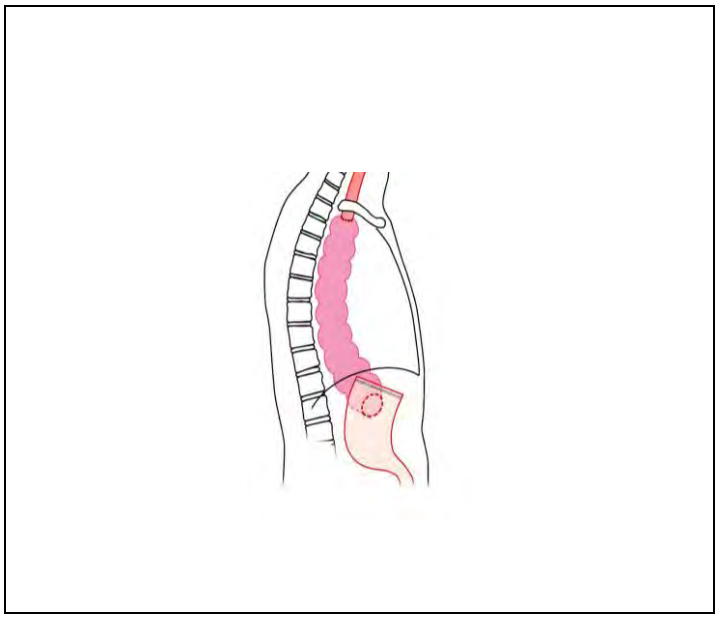
Minimalinvasiv esofagektomi har förutsättningar för såväl reducerad postoperativ smärta som reducerad respiratorisk svikt. Den postoperativa smärtan mätt i dagar patienten behöver sin epiduralkateter förefaller färre men vare sig postoperativa komplikationer, vårdtid, mortalitet, antal utdissekerade lymfkörtlar eller överlevnad skiljer sig från den öppna kirurgin.

Sammanfattningsvis kan sägas att ingen metod för esofagektomi är den andra överlägsen när det gäller esofaguscancer vare sig på kort eller lång sikt. Val av metod beror på den enskilde patientens förutsättningar samt kirurgens vana och preferens.

Esofageala substitut

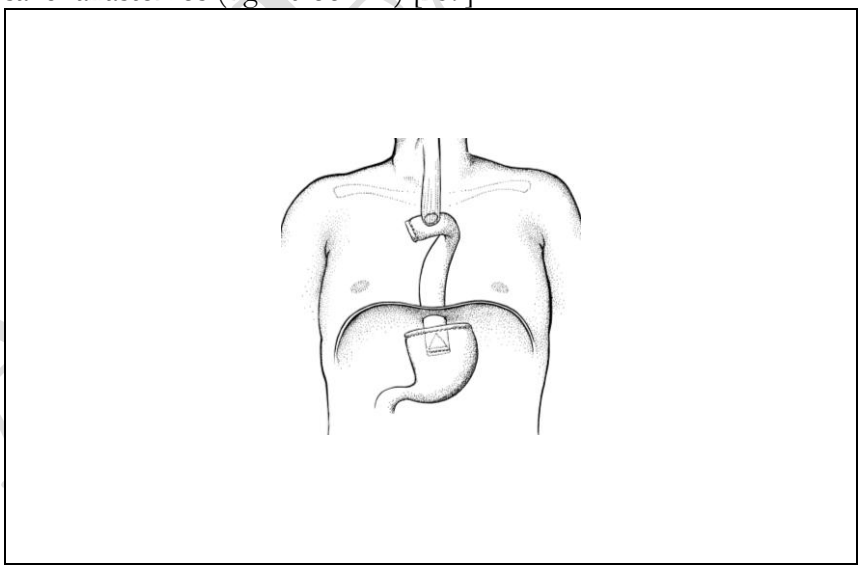
Ventrikeln är det vanligaste substitutet för esofagus efter esofagektomi för cancer. Fördelar är att den är lätt att omforma, lätt att få tillräckligt lång och är väl vaskulariserad. När patienten tidigare är totalt eller partiellt ventrikelresekerad eller ventrikeln använd vid tidigare esofagusresektion som misslyckats är alternativen att använda colon eller jejunum som substitut. Colonutredning med coloskopi eller röntgen liksom tarmförberedelse är ett måste vid coloninterposition, (fig. 9). Mortaliteten vid esofagektomi och coloninterposition varierar mellan 5 och 10 %.

ARBETSKOPIA



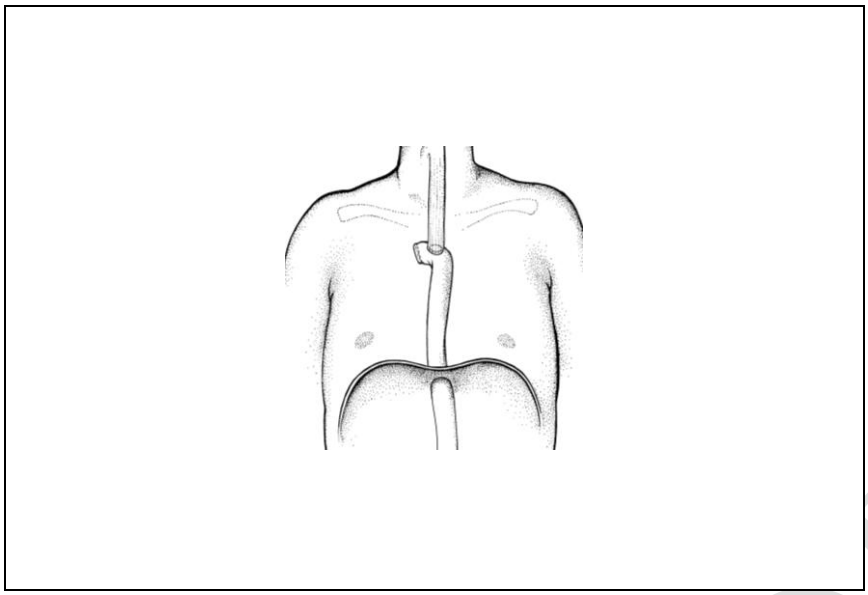
Figur 9. Vid coloninterposition används ofta vänstercolon som försörjes på arteria colica sinistra. Arteria colica media kan också delas om det behövs för tillräcklig längd. Vänstercolon är det substitut som räcker längst och kan fås helt rakt upp till tungbasen vid behov.

Jejunuminterposition används ofta vid submukosal cancer i en Barretts esofagus. Vid kortare Barrettsegment kan operationen genomföras helt och hållet via buken, (fig. 10). Vid avancerad cancer i gastroesofageala övergången med engagemang framförallt av den gastriska sidan (Siewert III) är den långa Roux-slyngan efter total gastrektomi och distal esofagusresektion ett bra alternativ och ger en helt refluxresistent rekonstruktion vilket åtminstone teoretiskt är korrekt vid en Barrettcancer där ju reflux tvivelsutan spelat en roll för uppkomsten av tumören. Dissektionen och senare anastomosen kan här göras från buken via en rejäl frenotomi, då man utan större problem når till undre lungvenerna. Då Rouxslyngan behöver upp till vena azygosnivå föredrar vi en högersidig thorakotomi för en säker anastomos (fig. 10 och 11) [259].



Figur 10. Vid jejunuminterposition räcker cirka 15 cm intraabdominell jejunum för att erhålla tillräckligt refluxskydd. Interponatet sys distalt in i ventrikelns baksida cirka 5 cm nedom den proximala ventrikeldelningen varefter ventrikeln proximalt om anastomosen vikes över interponatet som en främre fundoplicering.

ARBETSKOPIA



Figur 11. För att få tillräcklig längd på Rouxslyngan kan man med fördel börja i det kärlnätverk som finns helt proximalt, cirka 2 dm från flexura duodenojejunalis för att därefter kunna utnyttja de mer lättdissekerade bågformade kärlarkaderna längre distalt på jejunum. En lång rak Rouxslynga som räcker ovan vena azygos nivå är inte helt lätt att konstruera.

Man måste då åter till buken för enteroanastomos och kateterjejunostomi. Vid samtidig hiatusresektion bör hiatusluckan försnävas efter resektionen om den är större än 5 tvärfingrar; detta för att sedermera undvika herniering av viscera, oftast colon.

Tidig esofaguscancer

Tidig esofaguscancer definieras som en cancer som tillåts växa in i men ej djupare än submukosan. Europeiska centra rapporterar idag (2008) upp till 40 % tidig esofaguscancer. Endoskopiskt ultraljud är ett måste för att kunna handlägga ytlig esofaguscancer då denna undersökning är den enda icke invasiva med vilken man kan fastställa tumörens växtdjup. Tidig esofaguscancer behandlas om den omfattar enbart mukosan med endoskopisk ablation. Detta innebär endoskopiskt avlägsnande eller destruerande av neoplasier och kan göras mekaniskt (endoskopisk mukosaresektion = EMR), termiskt (laser, argonplasmakoagulation = APC, radiofrekvensablation = RFA eller med extrem kyla, Cryoterapi) eller fotokemiskt (photodynamic therapy = PDT). Vid misstanke om en ytlig esofaguscancer bör djupväxten verifieras med EMR (endoskopisk mukosaresektion, se även kapitel 13). Vid växt ner i submukosan, resektion då lymfkörtelmetastasering vid tumör som engagerar submukosan ses i upp till 70 % vid engagemang av de djupare skikten och i cirka 20 % då tumören endast penetrerar ytligare submukosaskikt. Vid enbart mukosapenetration endoskopisk abladering enligt den metod som är klinikens preferens då flera randomiserade studier visserligen finns, men hittills är för små för att kunna avgöra vilken metod som kan rekommenderas [260]. Laser och PDT är omständliga och dyra. En praxis som blir allt vanligare är att som första steg resekera förändringen med EMR, som ger ett bra preparat för PAD, men som ofta inte ger en fullständig resektion, för att i en andra seans komplettera med en RFA – ballong och bränna bort resterna.

Resultat, morbiditet och mortalitet

Mortaliteten vid esofagektomi har minskat påtagligt senare år och på flera centra är den nu nere på 5 % nivån. Morbiditeten däremot kvarstår hög med en komplikationsfrekvens på

ARBETSKOPIA

44 % i en nyligen genomförd prospektiv svensk populationsbaserad studie. Särskilt bekymmersamt är detta då det har visat sig att både livskvalitet och långtidsöverlevnad försämras av postoperativa komplikationer.

Faktaruta

- Esofagusresektion har den högsta mortaliteten av all elektiv gastrointestinal kirurgi.
- För tumörer i distala delen av esofagus rekommenderas resektion enligt Ivor-Lewis och rekonstruktion med staplad ventrikeltub (++).
- Vid tumörer i övre tredjedelen av esofagus eller vid tveksamhet om tumören är resekabel rekommenderas modifierad McKeowns operation som resektionsmetod.
- För patienter med nedsatt andningsfunktion eller som ejbedöms klara thoracotomi, och som har tumör i gastroesofageala övergången, kan transhiatalt ingrepp göras.
- Hiatusluckan bör försnävas efter transhiatal dissektion, för att undvika herniering. (+)
- Hos patienter som tidigare genomgått ventrikelkirurgi kan colon eller jejunum användas som substitut.
- Evidens för värdet av minimiinvasiv esofagektomi jämfört med öppen kirurgi saknas. Minimiinvasivt ingrepp kan i teorin ha morbiditetsmässiga fördelar, men också möjliga nackdelar ur radikalitetssynvinkel. (-)

Ventrikelcancer

Preoperativa överväganden

Den sjukdomsrelaterade undernäringen är lägre vid ventrikelcancer än vid esofaguscancer men utgör alltjämt en riskfaktor för ökad postoperativ morbiditet och mortalitet [261] . År 2009 diagnostiserades 882 nya fall av ventrikelcancer i Sverige (Cancerregistret, Socialstyrelsen, 2010), att jämföra med 2176 fall 1970. Incidensen är i minskande i hela västvärlden. Kurativ behandling innefattar alltid kirurgisk resektion av tumören med subtotal eller total gastrektomi vid avancerad cancer. Minskningen av antalet patienter med ventrikelcancer är glädjande men talar för koncentrering till allt färre kirurger då kirurgin vad gäller lymfkörtelutrymningen blir mer omfattande.

Ventrikelresektionens omfattning – distal ventrikelcancer

Det föreligger två randomiserade studier som jämför total gastrektomi och subtotal sådan vid distal ventrikelcancer [262, 263]. I Gouzis studie från 1989 omfattande 169 patienter (76 totalt gastrektomerade och 93 opererade med B II resektion) stannade mortaliteten vid 2,4 %, (1 respektive 3 patienter). Komplikationsfrekvensen var likartad på 1/3 liksom 5-årsöverlevnaden på 48 %. Tio år senare kom Bozettis studie med 624 patienter (total gastrektomi, n=304 och subtotal gastrektomi n=320). Här sågs heller ingen skillnad i vare sig postoperativ mortalitet (1,76 %), morbiditet (13 % respektive 9 %) eller femårsöverlevnad, 65,3 % respektive 62,4 %. I en icke randomiserad studie från 1998, J. Davies et al. fann man bättre livskvalitet hos de subtotalt gastrektomerade (n = 21) än hos de totalt gastrektomerade (n = 26), [264].

ARBETSKOPIA

Total gastrektomi medför alltid en viktförlust som bör kompenseras med tilläggsnutrition, ett sätt är via en vid operationstillfället inlagd kateterjejunostomi. Det är tveksamt om denna åtgärd förbättrar livskvaliteten postoperativt men den förbättrar nutritionsmässigt den postoperativa perioden som ofta präglas av anorexi och viktnedgång i åtminstone 3 månader. Vid en läckande esofagojejunostomi underlättas vården högst påtagligt av tillgång till magtarmkanalen med en kateterjejunostomi för både medicinadministration och nutrition. Altervativt kan TPN ges.

I valet mellan total gastrektomi och begränsad resektion vid distal ventrikelcancer finns inga klara riktlinjer så länge åtminstone 20 mm resektionsmarginal åstadkommes [265]. Äldre patienter tolererar total gastrektomi nutritionsmässigt sämre medan en BII resektion, vilken sannolikt utgör den säkraste ventrikelrekonstruktionen av alla, oftast går bra även på sikt.

Vid total gastrektomi börjar resektionen vid vänster colonflexur och förs medurs medtagande omentum majus från tvärcolon. Bursektomin underlättas av att vänster colonflexur mobiliseras helt och i denna seans är det också görligt att mobilisera pancreassvans och mjälte oavsett om den skall tas bort eller ej. Vid högerflexuren rensas pancreashuvudet från fett och körtlar och bulben delas efter en rejäl Kochermanöver som möjliggör dissektion av periduodenala körtlar. Dissektionen fortsätter nu i hepatoduodenala ligamentet som rensas från fett och körtlar. Omentum minus frias så levernära som möjligt. Därefter vidare utefter arteria hepatica till truncus coeliacus som likaså rensas. Det är nu lämpligt att dela arteria gastrica sinistra och följa arteria lienalis mot mjälthilus med sin dissektion. Genom att i detta läge mobilisera ventrikeln proximalt och dissekera hiatus samt fundusregionen är det bara esofagus och de förankringar som håller pancreassvans och mjälte mot vänster njurloge kvar at dissekera. Genom den initiala dissektionen bakom pancreas, i samband med mobiliseringen av vänstra colonflexuren, är det oftast ganska enkelt att mobilisera resten av pancreas och mjälte. Man kan nu med mjälte och pancreassvans väl uppe ventralt om snittet med lätthet dissekera mjälthilus och utefter mjältartären eller splenektomera patienten vid en fundus eller corpustumör. Lymfkörtelmetastaser till mjälthilus ses i över 10 % vid T3-T4 tumörer i corpus fundus enligt National Cancer Center i Tokyo, vilket varit vägledande för denna vår behandlingsstrategi [266]. Esofagus delas och en esofagojejunostomi förfärdigas manuellt eller maskinellt. Innan preparatet utförskaffas kan de olika lymfkörtellokalerna lätt identifieras och dissekeras samt läggas i på förhand märkta preparatburkar. Detta underlättar identifikationen av de olika lymfkörtelstationerna jämfört med att dissekera ut dessa på ett flera timmar gammalt preparat.

När en ventrikelresektion istället för en total gastrektomi beslutats avslutas operationen med att ventrikeln delas proximalt ofta med ett 90 mm staplinginstrument varvid en liknande lymfkörteldissektion som beskrivits i föregående stycke kan utföras.

Rekonstruktion efter total eller partiell gastrektomi

Den helt dominerande rekonstruktionen efter total gastrektomi är Roux-slyngan sannolikt beroende på att den är robust och ofta ganska ofarlig vid ett mindre läckage då endast saliv och tarmsekret kontaminerar. Detta under förutsättning att Roux-slyngan gjorts tillräckligt lång, cirka 60 cm, för att undvika reflux av duodenalinnehåll. Vid partiell ventrikelresektion som ofta görs på äldre patienter är B II en mycket säker rekonstruktion då både läckage och tömningssvårigheter är sällsynta.

ARBETSKOPIA

Det finns idag inga övertygande belägg för att en reservoar, med eller utan bevarad duodenalpassage, efter total gastrektomi ger bättre livskvalitet jämfört med en rekonstruktion med esofagojejunostomi på Roux-slynga [267, 268]. Den teoretiskt mest tilltalande reservoaren är i så fall en interposition av ileocekalområdet med bevarad duodenalpassage, som genom cekum ger både en stor reservoar och genom ileocekalvalveln ett antirefluxskydd.

Vid ventrikeltumörer som växer nära den gastroesofageala övergången kan förutom total gastrektomi även distala esofagus behöva resekeras. Rekonstruktion kan då ske med en lång Roux-slynga till i nivå med vena azygos, se ovan beträffande esofagusrekonstruktioner.

Lymfkörtelutrymning vid ventrikelcancerkirurgi

Den stora diskussionen vid resektion för ventrikelcancer är ej hur ventrikeln skall rekonstrueras utan hur omfattande lymfkörteldissektionen skall utföras (se figur). Den mest citerade studien är en holländsk sådan från 1999, där D1 dissektion jämförs med D2 dissektion, [269]. Åttio sjukhus deltog med 11 instruktörer som övervakade operationerna men där de olika kirurgerna tränat tre D2 resektioner med instruktör innan studiestart. Ingen överlevnadsvinst med D2 dissektion sågs däremot en dubblerad mortalitet och signifikant högre komplikationsfrekvens (se tabell). I en uppföljande studie som publicerades 5 år senare [270] såg man i en subgruppsanalys att de som hade nytta i form av längre överlevnad var de med positiva N2 körtlar. För ”Overall survival” sågs fortfarande ingen nytta med D2 dissektion. Resultaten från Bonenkamps studie konfirmeras av den brittiska studien och dess uppföljare där 32 kirurger deltog [271, 272], se tabell. I en studie 2006 från Taiwan [273], se tabell visas dock D2 dissektionens överlägsenhet. Tre kirurger utförde de 221 operationerna utan mortalitet med en femårsöverlevnad på 53,6 % D1, respektive 59,5 % D2, p=0,041. I en stor japansk studie [274] jämförande D2 med D2 plus paraaortal lymfkörtelutrymning ger den ytterligare körtelutrymningen ingen överlevnadsvinst. I en Cochraneanalys från 2003 [275] som alltså publicerades innan de två senaste studierna ses ingen överlevnadsvinst med D2 dissektion. Idag utför de flesta kirurger dock D2 dissektion vid ventrikelcancerkirurgi sannolikt beroende på att dissektionen är klart lättare med mindre blödning som följd i de embryonala skikten som man följer vid D2 dissektionen. Detta är vår rekommendation pga. de två senaste publikationerna samt den otvetydiga internationella trenden. (Ett tjugotal ingrepp årligen rekommenderas i en alltmer sjunkande frekvens av ventrikelcancer, också detta en internationell men arbiträr rekommendation.) Det är i sammanhanget viktigt att poängtera att vilka stationer som skall utrymmas vid D2 resektion beror på tumörens anatomiska position i ventrikeln, detta kan vara en delförklaring till varierande resultat mellan olika studier och regioner.

Pankreatektomi och splenektomi vid kirurgi för ventrikelcancer

Den ökade mortaliteten och morbiditeten vid D2 dissektion som sågs i Bonenkamps studie skylles den signifikant ökade frekvensen pankreassvansresektion och splenektomi [269]. I de fall tumören växer över på pankreas och mjälte skall man ej tveka att resekera dessa. Risken för komplikationer med pankreasresektion minskar med ökande kompetens hos den opererande enheten [276]. Körtlarna i mjälthilus särskilt de dorsalt om pancreas kan vara svåra att nå utan samtidig resektion av mjälte och pankreassvans. Vid fundus-corpuscancer stadium T3 – T4 är mjälthiluskörtlar positiva mellan 7 och 15 % [266]. Vetenskapligt underlag för värdet av splenektomi vid distal ventrikelcancer saknas.

ARBETSKOPIA

Bursektomi

Det är framför allt japanska kirurger som rekommenderar s.k. bursektomi, vilket innebär att det spindelvävstunna peritoneala bladet som täcker mesocolon transversum och pancreas ovansida exstirperas. Skälet till rekommendationen är att bursektomi möjliggör att eventuella tumörceller i bursa omentalis kan fås med vid resektionen. Det är emellertid en svår dissektion som lättast påbörjas mitt på colontransversum i gränsen mot mesot och sedan förs försiktigt ut över pancreas för att avslutas över pancreashuvudet medtagande periduodenala körtlar. Randomiserade studier som entydigt utvärderar riskerna med och värdet av bursektomi saknas.

Faktaruta

- Vid distal ventrikelcancer kan BII resektion göras förutsatt att minst 20 mm marginal till tumör kan åstadkommas.
- Vid total eller partiell gastrektomi rekommenderas rekonstruktion med lång Roux-slynga.
- Vid gastrektomi eller ventrikelresektion bör lymfkörtelutrymning enligt D2 dissektion utföras. (+++)
- Vilka stationer som definierar D2 utrymning avgörs av tumörens position.
- Evidens för någon överlevnadsvinst med splenektomi vid distal ventrikelcancer saknas.
- Morbiditetsrisker såsom pankreasfistlar är mindre vid ventrikelkirurgi som utförs på enheter med hög kompetens och operationsfrekvens.

ARBETSKOPIA

13. ENDOSKOPISK BEHANDLING AV HÖGGRADIG DYSPLASI OCH INTRAMUKOSAL CANCER

Av Anders Edebo, Göteborg

Endoskopiska resektioner/ablationer av slemhinna

Vid utformandet av denna behandlingsöversikt för endoskopisk behandling av höggradig dysplasi och intramukosal cancer i esofagus och ventrikel har ej några prospektiva randomiserade och kontrollerade studier mellan endoskopisk och kirurgisk behandling kunnat påträffas vid litteraturgenomgång. Nedanstående behandlingsöversikt baseras därför huvudsakligen på retrospektiva och fall-kontroll studier.

Neoplastiska förändringar i gastrointestinal kanalen anges som ytliga när det endoskopiska utseende talar för att invasivitetsdjupet är begränsat till mukosa eller submukosa. Initialt utvecklade the Japanese Gastric Cancer Association en klassificering mellan typ 1-5 för avancerad cancer i magsäcken. Senare kompletterades denna med typ 0 för ytlig cancer. Typ 0 är ytterligare indelad i upphöjda (0-I), flacka (0-II) och nedsänkta (0-III) förändringar. Typ 0-I och 0-II är ytterligare subindelade i 0-Ip och 0-Is respektive 0-IIa, 0-IIb och 0-IIc. Endoskopisk klassificering av en förändring kan bestå av en kombination av ovanstående beroende på dess utseende. 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.

Endoskopisk behandling av tidiga neoplastiska förändringar i övre GI-kanalen kan utföras på principiellt 2 olika sätt dvs. resektion eller ablation. Vid resektion avlägsnas ett ytligt slemhinnestycke medtagande slemhinna ned till submukosanivå genom s.k. endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD) och medför därför även möjlighet till PAD. De ablativa teknikerna innebär istället destruktion av de ytliga slemhinnelagren genom tillförsel av energi av olika modaliteter. Gemensamt för bägge teknikerna är att om läkningsprocessen därefter sker i en syrafri miljö restitueras ordinarie slemhinnetyp som dock i esofagus är ett enklare skivepitel utan förekomst av körtelstrukturer.

Endoskopisk behandling av höggradig dysplasi (HGD) eller intramucosal cancer (IMC) i esofagus

Vid Barrett esofagus med svår dysplasi eller intramukosal cancer har esofagektomi varit den behandlingsmetod som allmänt rekommenderats. Esofagektomi är dock ett ingrepp som medför betydande morbiditet och även viss mortalitet och nyligen publicerade data talar för en mer nyanserad bild. De patienter som diskuterats i litteraturen avseende lokal endoskopisk behandling har varit höggradig dysplasi och intramukosal cancer (T1m1-m3). Det kan vara svårt eller omöjligt att särskilja dem i en initial tångbiopsi men de förefaller bete sig biologiskt lika med låg risk för utveckling av lymfkörtel metastaser (1,3%) [277]. Vid ytlig submukosal invasion (T1sm1) uppskattas lymfkörtel metastas risken till 0-8% medan vid djupare invasion (T1sm2-3) är denna betydligt högre (26-67%). Andra histopatologiska faktorer av betydelse för lymfkörtelmetastas risk är även differentieringsgrad samt invasion av lymfkärl.

Tidigare studier har visat förekomst av synkront adenocarcinom i esofagusresektat om ca 40 % hos patienter som preoperativt erhållit diagnosen HGD [278, 279], men dessa siffror

ARBETSKOPIA

förefaller övervärderade utan frekvensen submukosalt invaderande cancer uppfattas enligt nyligen publicerade data vara ca 12,7% [280].

Även vid höggradig dysplasi eller ytlig cancer av skivepitel typ förekommer såväl synkron som metakron cancer. (Urabe 2009) Endoskopisk behandling av mukosala cancrar har uppvisat 5-års överlevnad på upp till 95 % med mycket ringa lymfkörtelmetastas risk för T1m1-2 cancer (Shimizu 2002)

Esofagektomi har tidigare uppfattats erbjuda möjlighet till komplett avlägsnande av metaplastisk slemhinna men nyligen påvisades recidiv av metaplastisk slemhinna efter resektion hos ca 18 % [281].

Endoskopisk behandling i esofagus kan ske genom resektion eller ablation. Endoskopisk mukosaresektion där slemhinnestycken upp till drygt 2 cm diameter avlägsnas med diatermislynga kan utföras på flera olika sätt. För utbredda neoplastiska lesioner utan invasivitet har man i Japan även utvecklat en endoskopisk submukosal dissektionsteknik (ESD). Det recesserade materialet som erhålles vid EMR eller ESD innebär bättre möjlighet till stadieindelning av den neoplastiska förändring avseende såväl lokal utbredning som invasivitet baserat på det större och oftast mindre skadade material som en sådan makro biopsi innebär. Ingreppet är ej heller särskilt invasivt och utesluter inte heller andra möjligheter till definitiv behandling [282]. Ell et al har publicerat resultatet av 100 konsekutiva EMR genomförda pga. höggradig dysplasi, intramukosal eller låg-risk Barrett cancer. Man redovisar i denna artikel fullständig lokal remission i 99 % med uppföljningstid på 36,7 månader samt enbart 11 fall med lindrigare komplikation i form av blödning [283].

Ablativa endoskopiska tekniker innebär att slemhinna destrueras lokalt. Deras säkerhet vid avlägsnande av höggradig dysplasi eller tidig cancer är avhängigt penetrationsdjupet. Vid ablativa åtgärder för tidig cancer i Barrett slemhinna har man sett att under det restituerade skivepitelet har djupa körtlar funnits kvar ur vilka adenocarcinom utvecklats. Det finns principiellt 3 olika former av ablativa metoder: 1.Termisk destruktion med laser, multipolär elektrokoagulation (MPEC), argon plasma koagulation (APC) och radiofrekvens ablation (RFA) 2.Kryoterapi 3.Fotodynamisk terapi (PDT).

Frekvensen kvarvarande metaplasi efter endoskopiska behandlingsalternativ varierar dock betydligt mellan de olika metoderna enligt tillgängliga uppföljningsserier. Eradikationsfrekvensen är särskilt betydelsefull då patienter som redan påvisats med HGD eller tidig cancer har en ökad risk för ytterligare malign transformation i kvarvarande metaplastisk slemhinna. Schnell har visat att risken för cancerutveckling från HGD efter ett år var 16 % i en grupp på 75 patienter som följdes under 7 år [284]. May har också visat att i en grupp av 115 patienter med HGD eller tidig cancer utvecklade 30 % metakron cancer efter endoskopisk lokalbehandling utfört med EMR, PDT eller APC under 34 månaders uppföljning [285]. I flera rapporter diskuteras risken för att särskilt PDT medför ökad risk för kvarvarande djup körtel vävnad (buried glands) under det nybildade skivepitelet och invasiv cancer utveckling finns rapporterad. I senare rapporter anses dock dessa begravda körtlar vara förenad med låg malign potential och kan atrofiera med tiden [286]. I en sham-kontrollerad och randomiserad multicenterstudie mellan radiofrekvensablation eller sham behandling visade Shaheen att RFA var associerat med en hög frekvens komplett avlägsnande av både metaplasi och dysplasi samt minskad risk för progress av sjukdomen och dessutom med endast ett fåtal allvarliga biverkningar [287].

Flera författare har därför föreslagit kombinationsbehandling med EMR för korrekt stadieindelning och därefter uppföljande ablation för minskande av risk för metakron cancer utveckling [288].

ARBETSKOPIA

Endoskopisk terapi har huvudsakligen rapporterats vara effektiv och säker. De vanligaste komplikationerna vid EMR består av smärta, blödning och perforation men även strikturering av esofagus. Smärtan som oftast är av molande karaktär kan dämpas genom potent syrahämning när ingreppet har skett i övre GI-kanalen. Blödning kan vara fördröjd och uppstå upp till 12 timmar postoperativt men stillas oftast genom diatermi eller applicering av clips. Stora perforationer kan kräva operativ åtgärd men mindre har även kunnat slutas med anbringande av klipps eller stent [289, 290]. Strikturrisken beskrivs vara störst vid cirkumferentiell EMR men om behandling utförs i flera seanser där ej hela cirkumferensen tas vid samma tillfälle beskrivs risken som låg [291, 292]. Ablativa tekniker är också förenade med samma komplikationsbild där dock strikturrisken synes vara den övervägande om än i låg frekvens. Vad gäller PDT finns det visat att det ablativa djupet kan variera avsevärt i olika lokaler hos samma individ och samma behandling vilket således kan vara en källa till utveckling av strikturer (djup ablation) och kvarstående djupa körtlar (ytlig ablation). RFA beskrivs också associerat med strikturrisk om än i låg frekvens [287]. Uppkomna strikturer har generellt kunnat behandlas endoskopiskt med gott resultat. PDT har också rapporterats vara förenat med fotosensitisering.

Sammanfattningsvis för alla olika typer av ablativa terapier i esofagus, men sannolikt även vid behandling av dysplasier eller tidiga cancrar i andra organ, är att kvarvarande slemhinna kan innehålla dysplastisk vävnad samt körtelslemhinna kan kvarligga under restituerat epitel varför dessa patienter ändå måste fortsätta i kontroll program innan prospektiva studier kunnat motivera ett annat förhållningssätt [293].

Greenstein har i en register studie på 166 patienter jämfört sjukdomsspecifik överlevnad med hjälp av Kaplan-Meier och multivariat Cox-regression hos patienter som erhållit endoskopisk behandling med obehandlade patienter och funnit förbättrad 4-års överlevnad avseende esofaguscancer i den endoskopiskt behandlade gruppen på 84 % jämfört 64 % [294].

Dessvärre finns i nuläget ej några randomiserade och kontrollerade studier publicerade som jämför endoskopisk behandling med kirurgi för behandling av tidig cancer eller höggradig dysplasi i esofagus. Det finns enbart sex retrospektiva och icke randomiserade studier som jämför överlevnad efter esofagektomi med endoskopisk behandling (PDT, PDT+EMR, kryo, APC) uppföljning 17 – 60 månader utan signifikant skillnad i överlevnad trots selektions bias. De som behandlats endoskopiskt i dessa studier har uppvisat en tendens till högre ålder och man har i en studie även angivit att endoskopisk behandling initialt reserverades för patienter som är dåliga kirurgiska kandidater [279, 295-299].

Endoskopisk behandling av tidig cancer i ventrikel

Endoskopisk behandling av tidig cancer i ventrikeln har utförts i Japan under drygt 30 år och tillgängliga behandlingsresultat härstammar företrädesvis från studier utförda i Asiatiska länder. Trots denna långa behandlingstradition föreligger ej några randomiserade kontrollerade studier mellan endoskopisk och kirurgiskt resektiv behandling som stöd för detta förhållningssätt. Nedanstående sammanställning baseras därför på publicerade restrospektiva undersökningar och fall-kontroll studier.

Histopatologiska data från resektionsmaterial vid tidig ventrikel cancer har visat på låg förekomst av metastatiska förändringar vilket tolkats som att gastrektomi för avlägsnade av regionala lymfkörtelstationer inte alltid är nödvändigt [300]. I en studie på resektionsmaterial från 1196 patienter med pre-operativ förekomst av endast en enskild intramukosal cancer fann man med multivariat analys att risken för lymfkörtel

ARBETSKOPIA

metastasering var 0,36 % om riskfaktorerna <57 års ålder, makroskopiskt nedsänkt tumörtyp, tumör >30 mm diam, lågt differentierad grad, histologisk ulceration av tumören och histologisk lymfkärlsinvasion undveks [301].

The Japanese Gastric Cancer Association fastställde 1998 baserat på tumörens utseende och utbredning kriterier för endoskopisk behandling av tidig cancer i ventrikeln [302, 303]. 1. Högt till medelhögt differentierad cancer. 2. Tumör <20 mm diameter vid upphöjd typ. 3. Tumör <10 mm diameter vid flack typ. 4. Ej förekomst av ulceration. 5. Invasion begränsad till mukosa [303]. Dessa strikta kriterier har dock börjat ifrågasättas baserat på resultat från en studie av Gotoda där man studerat förekomsten av lymfkörtel metastaser hos 5265 patienter som genomgått gastrektomi med lymfkörtel dissektion. Man fann i denna studie att inga lymfkörtel metastaser kunde ses hos någon av de 1230 patienterna med högt differentierad intramukosal cancer och <30 mm diameter oberoende av om ulceration förelåg samt ej heller hos någon av de 929 patienterna utan ulceration oberoende av storlek. Lymfkörtel metastaser sågs ej heller vid de adenocarcinom med <30 mm diameter som invaderade <500 μm i submukosan[300]

I en retrospektiv studie av Uedo på 124 patienter som genomgått endoskopisk resektion inkluderade enligt kriterierna från the Japanese Gastric Cancer Association sågs en sjukdomsspecifik fem- och tioårs överlevnad på 99 % [304].

I en fransk studie från 1999 rapporteras att frekvensen av komplett recesserade små intramukosala tumörer varierar mellan 70-90% medan vid större diameter (21-40 mm) var den kompletta resektionsfrekvens endast ca 46 % [305] även om man med kompletterande resektion och uppföljande endoskopi med biopsi ej kunde fastställa någon kvarvarande tumörsjukdom. På senare år har sedermera rapporterats att ESD minskar risken för lokal kvarvarande eller recidiverande tumörförekomst jämfört med EMR [306].

Femårs överlevnaden vid tidig ventrikel cancer i Japan rapporteras vara ca 90% oberoende av om gastrektomi och fullständig utrymning av primära och sekundära lymkörtelstationer eller om endoskopisk mukosa resektion utförts [282].

Efter genomförd endoskopisk behandling rekommenderas till skillnad från efter kirurgisk resektion fortsatt endoskopisk surveillance för upptäckt av metakron cancerutveckling var 6:e månad under 5 år eller var 3:e-6:e månad första året och därefter årligen upp till 5 års tid [307, 308].

Komplikationer i samband med EMR i ventrikeln anses låga och består av blödningar eller perforation. Blödningsfrekvens respektive perforationsfrekvens i samband med ingrepp rapporteras mellan 1,2–20,5% respektive 0,4-5,2 % med ökande frekvens vid större förändringar och piecemeal resektioner. En RCT jämförande pre-operativ behandling med och utan PPI indikerade minskad blödningsfrekvens och snabbare sår läkning efter EMR under pågående behandling [309]. I en 10 års uppföljning av 1832 behandlade patienter hade inga terapiassocierade dödsfall rapporterats [302].

Retrospektiva uppföljningsstudier jämförande EMR och kirurgisk behandling har visat liknande resultat. I en retrospektiv studie av Fukase rapporteras Kaplan-Meier beräknad överlevnad initialt efter 10 års uppföljning och senare även efter 20 års uppföljning. Man beskriver där 5-års överlevnad hos patienter yngre än 65 år i EMR-gruppen på 92,8% jämfört med kirurgi på 100 % medan 10-års överlevnaden var 92,8% respektive 91,7%. Hos patienter äldre än 65 år var 5-års överlevnaden i EMR-gruppen 80,8% jämfört med kirurgiskt opererade på 100% medan 10-års överlevnaden var 80,8% respektive 75,0%. Vid

ARBETSKOPIA

20-års uppföljning kvarstod samma trend. Liknande resultat har beskrivits även av Kim et al Nishida [310] har visat att endoskopisk behandling har uppvisat bättre resultat hos patienter äldre än 75 år jämfört med kirurgisk behandling efter 2 år men närmast identiska resultat efter 3 års uppföljning [311].

Faktaruta

- De indikationer för endoskopisk behandling vid höggradig dysplasi och intramukosal cancer i esofagus och ventrikel som rekommenderas är:

Esofagus	Ventrikel
• Paris 0-I, 0-IIa & 0-IIb	• Paris 0-I, 0-IIa <20mm & 0-IIb <10mm
• M1-M3 adenocarcinom • M1-M2 skivepitelcarcinom	• M1-M3 adenocarcinom
• Höggradig dysplasi och intramucosal cancer i Barretts esofagus	• Högt eller medelhögt differentierad cancer
• Högt eller medelhögt differentierad cancer	• Avsaknad av lymfkärlsinvasion
• Avsaknad av lymfkärlsinvasion	

ARBETSKOPIA

14. POSTOPERATIVT OMHÄNDERTAGANDE OCH MOBILISERING

Av Jan Johansson, Lund och Michael Hermansson, Göteborg

Evidensläge

Större evidensbaserade sammanställningar om postoperativt omhändertagande efter esofagektomi eller gastrektomi saknas.

Peroralt intag

Traditionellt har det efter större bukkirurgi funnits oro för att tidigt oralt intag skulle kunna resultera i kräkningar och svår paralytisk ileus med efterföljande aspirationspneumoni, sårruptur och anastomosläckage. Vetenskapliga bevis för denna traditionella praxis saknas och det finns potentiella fördelar med tidigt postoperativ oralt intag. Evidensbaserade sammanställningar har visat att tidig oral nutrition vid gynekologisk och annan bukkirurgi är en säker regim men associerat till en ökad risk för illamående. En vinst är kortare sjukhusvistelse, men däremot finns det ingen fördelar jfr med traditionell enteral upptrappnnig då det gäller postoperativt ileus, kräkningar, uppblåsthet i buken, tid till första postoperativa gasavgången från rektum, första postoperativa avföringen, behov av nasogastrisk sond, feber, sårrelatede problem och lunginflammation [312].
Valet av traditionellt eller tidigt peroralt intag vid esofagus- och ventrikelcancerkirurgi styrs även av oro för mekanisk belastning av anastomoser och substitut med läckage som följd och därvidlag skiljer sig esofagus- och ventrikelkirurgi från tarmkirurgin.
Patientkontrollerad start av peroralt intag efter distal ventrikelresektion visade att flytande kost från dag 2 och fast föda från dag 6 tolererades väl jfr med start av fast födointag dag 10 samt resulterade i ett högre dagligt intag av kalorier [313].

Fast track – Eras

Fast track-konceptet inkluderar oftast återhållsamhet med i.v. vätska perioperativt, inga buk drän, ingen sond vid gastrektomi och tidig avveckling av sond efter esofagusresektion, extubation på operationssal, adekvat smärtlindring (oftast EDA), tidig mobilisering, tidig peroral näringsintag och noggrant definierad scheman dag för dag postoperativt.

Fast track surgery efter esofagektomi har studerats i mindre populationer och kan framgångsrikt genomföras med medelvårdtider på sju dagar. Bäst resultat nås hos väsentligen friska patienter under 65 år [230] utan neoadjuvant behandling [314]. I en studie jämförde man effekten av en ”written clinical pathway” hos 74 patienter efter thorako-abdominell esofagusresektion med en historisk kontroll. Man konkluderar att denna strategi minskade såväl antalet lungkomplikationer som postoperativ mortalitet och vårdtid. Genom att avstå från peroralt intag och försörja patienterna enbart via kateterjejunostomi kunde den postoperativa vårdtiden efter esofagektomi kortas från 9 till sju dagar [315].

Fast-track konceptet har testats efter gastrektomi i två RCT (Wang et al 2010, Liu et al 2010). I studien av Wang et al rapporterar man kortare period med feber, kortare tid till flatus, kortare vårdtid, lägre kostnader och högre QoL vid utskrivning i fast-track gruppen. Liu et al noterade kortare tid till flatus och kortare vårdtid i gruppen som fick ett fast-track liknande omhändertagande. Morbiditet och mortalitet var lika mellan grupperna i bägge studierna.

ARBETSKOPIA

Mindre serier har visat att kombinationen ERAS och laparoskopisk kirurgi kan utföras vid partiell eller total gastrektomi med medianvårdtider på fyra dagar [316] postoperativa komplikationerna minskade inte av ERAS konceptet.

Sammanfattningsvis så tyder befintlig litteratur på att fast track-liknande koncept kan användas vid esofagusresektioner och gastrektomier utan att riskera ökad morbiditet och mortalitet och att det sannolikt kan medföra snabbare mobilisering och kortare vårdtider.

Postoperativ sond

I en metaanalys från fem RCT fann man ingen fördel med rutinmässig avlastande nasointestinal sond efter gastrektomi. Totalt inkluderades 717 patienter. Tid till oral diet var kortare utan nasogastrisk sond , men tid för första flatusavgång efter operation, anastomosläckage, lungkomplikationer, vårdtid, morbiditet och mortalitet var lika [317] . I en Cochrane analys från 2007 studerade man tillgänglig litteratur kring användande av profylaktisk nasogastrisk sond vid abdominell kirurgi. Man konkluderar att patienter där sond inte användes hade kortare tid till flatus och färre lungkomplikationer. Frekvensen av anastomosläckage påverkades inte av sond användning. I denna Cochrane studie fanns endast ett arbete som enbart inkluderade patienter som genomgått esofagus resektion. I denna studie randomiserades 40 patienter till sond eller inte sond. Man noterade signifikant fler anastomosläckage i gruppen med sond men i övrigt var det ingen skillnad mellan grupperna.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att det finns goda belägg för att sond bör undvikas efter gastrektomi pga. ökad risk för lungkomplikationer och obehag för patienten. När det gäller profylaktisk sondbehandling efter esofagusresektion så finns för lite data för att lämna någon rekommendation. Inom ramen för ERAS kan man efter esofagektomi utan komplikationer dock avveckla ventrikelsond efter tre dagar [230].

Ischemi och Anastomosinsufficiens

Anastomosläckage och substitutnekroser är associerade till ischemi i rekostruktionen. Små studier med laser dopplermätningar har visat korrelation mellan sämre flöde upp till tre dagar postoperativt och anastomosläckage. Prevention mot ischemi med prostaglandinbehandling förbyggde inte ischemi [318].

Anastomosröntgen

Värdet av rutinmässig anastomosröntgen är begränsat och sensibiliteten för att upptäcka anastomosläckage efter gastrektomi är låg [319].

När det gäller esofagusresektion finns ett par studier som jämfört vanlig kontrast röntgen med CT för rutinmässig kontroll av anastomosen. Sammanfattningsvis kan man konstatera att CT har bra sensitivitet men specificiteten är sämre, ffa för att det är svårt att tolka betydelsen av gas vid eller i närheten av anastomosen. Det är bara när man ser ett tydligt kontrast läckage som diagnosen är säker. Bägge studierna rekommenderar CT om man vill göra rutinmässig kontroll, men kliniska nyttan är tveksam. Den mest rimliga strategin är sannolikt att driva utredningen först när klinisk misstanke föreligger och då använda sig av en kombination av klinik, lab, CT och endoskopisk bild för att ställa diagnosen.

Genom att undvika anastomosröntgen och enbart försörja esofagektomerade patienter via kateterjejunostomi i fyra veckor postoperativt kunde man dels minska det kliniskt

ARBETSKOPIA

signifikanta anastomosläckaget, dels undvika komplikationer till röntgenundersökningarna i form aspirationer och effekten av falskt negativa undersökningar [315].

Faktaruta

- Den postoperativa handläggningen efter gastrektomi och esofagektomi är i stor utsträckning grundad på beprövad erfarenhet och evidensgraden är därför låg rent generellt:
- Rutinmässig anastomosröntgen har låg sensibilitet och begränsat värde för att upptäcka anastomosläckage. Vid klinisk misstanke rekommenderas CT med peroral vattenlöslig kontrast och endoskopi vid behov. (++ - +++)
- Det kan finnas vinster med att använda någon form av systematisk per- och postoperativ handläggningsrutin (++).
- ERAS, fast track, respektive written clinical pathway är exempel på strukturerade peri-och postoperativa behandlingsrutiner där tidig mobilisering ingår som en viktig del.

ARBETSKOPIA

15. UPPFÖLJNING OCH REHABILITERING

Av Thomas Zilling, Varberg och Torbjörn Myrnäs, Umeå

Vetenskapliga studier avseende nyttan av uppföljning och kontroller efter operation för esofagus- eller ventrikelcancer är få. Våra rekommendationer grundar sig därmed på beprövad klinisk erfarenhet förutom där källhänvisningar anges.

Någon evidensbas som motiverar regelbundna kontroller för att upptäcka tidiga recidiv med skiktröntgen (CT), tumörmarkörer eller gastroskopi finns inte [320-322]. Stora förväntningar ställdes mot positronemissionstomografi (PET/CT) som ett nytt instrument för att hitta recidiv. Dessa har inte kunnat infrias med nuvarande teknik [323].

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori infektion har i epidemiologiska studier visat sig stå i relation till ventrikelcancer. Därför har det funnit sig naturligt att eradikera patienter som genomgått subtotal ventrikelresektion och stöd för detta finns i litteraturen vid uppföljning av patienter endoskopiskt behandlade för early gastric cancer (EGC) [324].

Gastroskopikontroll

Vid resektion av tidiga stadier av ventrikelcancer har man i Japan rekommenderat gastroskopikontroller med 2-3 års mellanrum [325]. Behandlingstradition av ventrikelcancer mellan Japan och Sverige skiljer sig stort och lokalrecidiv i Sverige i en kvarlämnad ventrikelrest är sällsynta. Däremot finns indikation för gastroskopi för att förebygga och behandla eventuell strikturutveckling i anastomoserna hos opererade patienter.

Det finns starkt vetenskapligt stöd för att patienter som genomgått esofagusresektion och rekonstruerats med ventrikeltub och esofagogastrostomi har signifikant minskad risk för anastomosstriktur vid profylaktisk behandling med protonpumpshämmare, vilket rekommenderas [326].

Substitution

I de flesta fall räcker det att följa patienten kliniskt och inrikta uppföljningen på nutrition och livskvalitet. Vid gastrektomi behöver patienten livslång B12 substitution med B12 injektioner var 3:e månad. Upplever patienten en klar förbättring avseende trötthet efter injektionen, är det ett tecken på att injektionerna ges för sällan. En del patienter kan behöva t o m månatliga injektioner. Förutom järnbrist finns det rapporterat ett flertal bristtillstånd efter gastrektomi och ventrikelingrepp överhuvudtaget [327-329]. Den enda multivitamin tabletten tillgänglig enligt FASS är Dulcivit comp och för tillägg av spårämnen finns Mitt Val 55.

Efter splenektomi

Injektion av vaccin mot pneumokocker senast vid en månadskontrollen. Ytterligare vaccination kan övervägas efter 5 år.

Nutritionsstöd

Samtliga patienter ska träffa dietist innan utskrivning och noga följas avseende näringsstatus under den postoperativa perioden då förlust av hunger- och mättnadskänslor

ARBETSKOPIA

och tidig mättnad är ett mycket vanligt postoperativt fenomen. Patienterna har ofta svårt att klara adekvat nutrition utan hjälp.

Det finns visst evidens för att enteral tilläggsbehandling med näring via peroperativt inlagd nutritiv jejunostomi kan vara av värde de första veckorna efter kirurgi. Syftet är att bromsa upp den viktnedgång som vanligen följer på en esofagus- eller ventrikelresektion. Enteral tilläggsnutrition ges under ca 1-3 månader efter utskrivning. Initialt tillförs vanligen 1000 ml (1000 kcal) med 100-125 ml/ timme nattetid. Sondnäringen minskas sedan successivt. För patienter som inte önskar jejunostomi eller där sådan behandling av olika skäl ej kan ges, kan tillägg av näringsdrycker och/eller parenteral nutrition i hemmet vara ett alternativ.

Sammanfattning

Sammantaget saknas starkare vetenskapliga evidens för hur dessa patienter ska följas upp men livskvalitet och nutritionsparametrar går att påverka till patientens fördel. Denna uppföljning kan mycket väl ske med specialintresserad sjuksköterska. I en Holländsk studie från 2009 har man jämfört standarduppföljning hos kirurg på sjukhus och hembesök av specialist sköterska och funnit att det senare alternativet inte är sämre utan snarast bättre vad gäller t ex viktutveckling postoperativt. Dessutom är detta sannolikt mer kostnadseffektivt [330].

Förslag till uppföljning

Tabell 7. Förslag till uppföljningsprogram efter esofagus- eller ventrikelcancerkirurgi.

Postoperativ uppföljning efter esofagektomi och gastrektomi	*1 mån*	*3 mån*	*6 mån*	*12 mån*	*24 mån*	*årligen*
Läkarbesök - mottagning	x		x	x	x	*Primärvård/husläkare*
Dietist (se ovan)	x	x	*Vb*			
*Gastroskopi**						
Vikt, Hb, Alp, ASAT, ALAT, Bil, Folat, B12, Fe, TIBC, albumin, Ca, Mg, fosfat		x	x	x	x	x

*Kommentar: Någon generell rekommendation om rutinmässig uppföljning med gastroskopi kan ej ges, men skall göras om patienten företer symptom tydande på möjlig anastomosstriktur.

Faktaruta

- Patienter som genomgått subtotal ventrikelresektion eller som behandlats endoskopiskt för early gastric cancer bör få eradikeringsbehandling mot *Helicobacter pylori*. (+++)
- Om patienten splenektomerats skall denne vaccineras mot pneumococcer.
- Patienter opererade för esofagus- eller ventrikelcancer ska erhålla diestistkontakt. Under de första 3 månaderna efter utskrivning bör nutritionsstöd ges vid behov (+++), ett sätt är via perioperativt inlagd jejunostomi (+-++).
- Efter gastrektomi skall pat ha livslång vitamin B12-substitution.

ARBETSKOPIA

- Behandling med PPI rekommenderas postoperativt efter esofagusresektion, då detta minskar risken för anastomosstriktur. (+++)
- Opererande klinik skall ha en rutin för strukturerad postoperativ uppföljning och kvalitetskontroll.

ARBETSKOPIA

16. OMVÅRDNAD, REHABILITERING OCH PSYKOSOCIALA ASPEKTER

Av Monika Fagevik Olsén och Pernilla Lagergren

Evidensläge

Stora prospektiva kohortstudier har publicerats inom området hälsorelaterad livskvalitet samt viktutveckling efter kirurgi vid cancer i esofagus och ventrikel. Det finns nationella riktlinjer som inkluderar evidensläget för olika former av andningsträning efter övre abdominell kirurgi. Större evidensbaserade sammanställningar inom rehabilitering efter gastrektomi och esofagektomi saknas.

Omvårdnad

Omvårdnad innan behandling

Innan eller i samband med inneliggande behandling träffar patienten en sjuksköterska för ett inskrivningssamtal då information ges om den planerade vården och behandlingen på avdelningen. Samtidigt görs bedömning av patientens nuvarande och kommande vårdbehov. Sjuksköterskan bör vara särskilt uppmärksam på patientens nutritionsstatus då detta som regel är nedsatt. Kontakt med dietist bör initieras i ett tidigt skede i vårdkedjan då flertalet patienter är i behov av nutritionshjälp redan under utredningsfasen, *se kapitel 11*. Det är viktigt att patienten får medverka i att bedöma sina omvårdnadsbehov. Ett standardiserat formulär kan vara till hjälp vid inskrivningssamtalet för att minska risken att information missas. Beroende på patientens allmänna status och planerade behandling kan flertalet vårdåtgärder behöva ges innan huvudbehandling utförs t.ex. optimering av nutritionsstatus och lungfunktion. Sjuksköterskans bedömning av patientens omvårdnadsbehov, åtgärder och uppföljning skall dokumenteras i patientjournalen [331]. Det är en fördel om närstående är delaktiga i vården samt är med när patienten får information.

Omvårdnad efter behandling

Efter behandling sker dygnet-runt-vård på vårdavdelning och vårdtiden kan variera beroende på behandlingsform. Viss onkologisk behandling ges i öppen vård och patienten kan gå hem samma dag. Om patienten opereras för sin cancer så kan vårdtiden (genomsnittligt ca 2 veckor) variera mycket beroende på återhämtning och om komplikationer tillstöter. Som ett resultat av sjukdomen och behandlingen kommer patienten att behöva ändra sin kosthållning till att äta mindre portioner men oftare. Många patienter forsätter att gå ner i vikt efter behandlingen, var 5:e patient går ner mer än 20 % av sin preoperativa vikt [332]. Dietisten hjälper patienten med anpassade kostråd. Ofta får patienten en näringskateter (jejunostomi) inopererad för att få näring enteralt till dess att patienten kan försörja sig helt per os. Smärta är ett vanligt förekommande symtom efter behandling och skall regelbundet registreras med hjälp av VAS-skala (Visuell Analog Skala). Smärtlindring skall ges närhelst behov finns. I samband med att patienten skall skrivas ut från sjukhuset sker ett utskrivningssamtal där patient, anhörig, sjuksköterska och läkare deltar. Vid utskrivningssamtalet planeras för eventuella remisser till hemsjukvård, distriktssjuksköterska, sjukgymnast etc. Återbesök till läkare sker regelbundet upp till 3 år efter behandling [333]. Det tar lång tid för patienter att återhämta sig efter en stor operation. Bland de patienter som överlever 5 år postoperativt återhämtar sig större delen av patienterna till en funktionsnivå jämförbar med motsvarande bakgrundsbefolkning. Dock finns det en subgrupp av patienter (15 %) som överlever esofaguscancer som

ARBETSKOPIA

försämras över tid efter operation och mår avsevärt sämre än en motsvarande bakgrundsbefolkning fortfarande 5 år efter operationen [334]. I samband med återbesök är det viktigt att efterfråga om eventuella symtom som till exempel viktnedgång, smärta, diarré', reflux har uppkommit eller om patienten upplever sig allmänt försämrad funktionsmässigt. Detta för att tidigt kunna sätta in eventuella åtgärder och intensifiera och individ anpassa den fortsatta uppföljningen av patienten [334, 335]. Patienten bör när behov finns kunna kontakta sin kontaktsjuksköterska (se nedan). Det är viktigt att patienten är delaktig i sin vård genom hela vårdkedjan och undervisas till att klara sin situation efter avslutad behandling.

Rehabilitering

Fysisk aktivitet/träning under pågående radio- och kemoterapi

Även vid radio- och kemoterapi är det viktigt att vara fysisk aktivt framför allt för att minska risken för funktionsnedsättning och cirkulationskomplikationer. Dock bör aktivitet såväl som intensitet anpassas efter patientens tillstånd särskilt de första dagarna efter cellgiftsbehandling och vid dåligt nutritionsstatus.

Fysisk aktivitet/träning inför kirurgi

Inför operationen bör patienten uppmanas att vara fysiskt aktiv dagligen. När anpassad träning behövs kan sjukgymnast konsulteras.

Vid inskrivning inför kirurgi

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 [336]. Dessutom påverkar patientens preoperativa andningsfunktion risken där faktorer som lungsjukdom, rökning, hög ålder och malnutrition sänker funktionen och ökar komplikationsfrekvensen [337].
För att förbereda patienten och därigenom minska riskerna för lungkomplikationer, bör preoperativ information ges av sjukgymnast. Denna information baseras på patientens preoperativa status och vilken typ av kirurgi som skall genomföras. Informationen innehåller information om respiration i samband med kirurgi, vikten av andningsträning, cirkulations-befrämjande övningar, samt betydelsen av lägesändringar och mobilisering. De bör dessutom få någon form av andningshjälpmedel, se nedan [338].

Postoperativ andningsträning

Postoperativt sänker faktorer som smärta, typ av smärtlindring, immobilisering, rädsla, och trötthet andningsfunktionen. Det finns för närvarande inga studier som utvärderat någon form av andningsträning för patienter som genomgår gastrektomi. Däremot finns ett flertal studier som fokuserat på större övre gastrointestinal kirurgi och som visar på vikten av profylaktisk andningsträning. När det gäller personer som genomgår esofaguskirurgi 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) och att kontinuerlig CPAP har bättre effekt än intermittent. CPAP behandling i den postoperativa fasen förutsätter dock att patienten har ventrikelsond, så att inte anastomosen riskeras.

ARBETSKOPIA

Följande rekommendationer är hämtade från Riktlinjer för andningsvårdande behandling inom sjukgymnastik för patienter som genomgår buk- och thoraxkirurgi [339]:

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 H_2O)10 andetag x 3 varje vaken timme *eller* CPAP *(*≥30 minuter varannan vaken timma, tryck 5-12 cm H_2O)**.** Om patienten inte klarar av att upprätthålla en adekvat ventilation pga. uttröttad inandningsmuskulatur kan BilevelPAP ges. När patienten är fullt mobiliserad och när saturationen återtar normal värden avslutas behandlingen.

Fortsatt rehabilitering efter hemgång efter gastrectomi

Det finns inga studier kring fortsatt rehabilitering efter gastrektomi. Dock är det av stor betydelse för patientens återhämtning att vara så fysiskt aktiv som möjligt och sträva efter att återgå till preoperativ fysisk funktionsnivå. Det enda patienten bör avrådas från under de första veckorna är aktiviteter som höjer buktrycket mycket, såsom tunga lyft och träning på hög intensitet. Efter 6-8 veckor är alla vävnader läkta och patienten kan därefter återgå till normala aktiviteter.

Fortsatt rehabilitering efter hemgång efter esofaguskirurgi

På grund av de komplexa problem som ofta drabbar patienterna och som kvarstår efter utskrivning finns ofta behov av multidisciplinär rehabilitering efter hemgång från kirurgkliniken. Gällande specifik behandling:

Den lungvolymsnedsättning som ingreppet, smärtan, dränen mm ger gör att det tar tid att återfå preoperativt funktion och många patienter får en kvarvarande nedsättning [340, 341]. Orsaken till detta är förmodligen muskeloskelettala skador i thorax och adherenser efter ingreppet. Det finns idag inga studier som undersökt någon form av långvarig träning för att minska funktionsnedsättningen men patienten bör under läkningsperioden fortsätta att andningsträna till exempel med maximala andetag för att öka lungvolymen så mycket som möjligt. För utvärdering av funktion och behov/förändring av behandling kan spirometri användas.

Efter ett thoracoabdominellt ingrepp finns risk för nedsatt rörlighet i bröstkorg och axlar. För närvarande finns inga studier där man utvärderat någon form av träning men alla patienter bör få information om fysisk aktivitet efter utskrivning, ett allmänt träningsprogram samt individuella råd för att minska risken för permanent rörelseinskränkning.

Efter thoracotomin utvecklar cirka 50 % av patienterna smärta i axlar, thorax eller övre delen av ryggen. Vissa får svår kronisk smärta efter ingreppet. Orsaken till denna smärta är inte helt klar men skulle kunna förklaras med revbensfrakturer/fissurer, skador i costosternal/costovertebral-leder, på intercostalmuskulatur och på intercostalnerver. Det finns inga studier som utvärderat någon form av behandling mot denna smärta efter esofagusresektion. Dock kan man prova smärtbehandling i form av TENS, akupunktur, kyla samt värme. Rörlighetsträning och mobilisering kan också övervägas.

Psykosociala aspekter

Information

ARBETSKOPIA

Det är viktigt att patienten är väl informerad om sin sjukdom, dess diagnostik och behandling. Informationen skall vara saklig och bör ges både muntligt och skriftligt vid upprepade tillfällen. Information av en sjuksköterska om omvårdnad kan behöva komplettera information given av läkare. Kontakt med kurator bör erbjudas, även till patienter som inte aktivt efterfrågar detta.

Kontaktsjuksköterska

Så snart som möjligt bör patienten få kontakt med en kontaktsjuksköterska [333, 342]. Kontaktsjuksköterskan kan ges ett koordinerande ansvar för att vårdkedjan löper smidigt och se till att alla undersökningar utförs i rätt inbördes ordning och med rätt förberedelser från patientens sida. Kontaktsjuksköterska kan tillsammans med patientens läkare följa upp patienten efter behandlingen. I kontaktsjuksköterskans uppgifter ingår även att ge adekvat information, undervisa, ge stöd och rådgivning till patienten. Särskilt viktigt är tillgängligheten så att patienten har en förtrogen kontaktperson verksam på sjukhuset att vända sig till med sina frågor och problem. Kontaktsjuksköterskan kan stå för kontinuitet och tillgänglighet i vården och därigenom ge en ökad trygghet och hjälp för både patient och närstående. Ett nära samarbete sker med läkarna, personalen på kirurgavdelningen, personalen på mottagningen, dietister, sjukgymnaster och kuratorer såväl som med personal vid andra kliniker på sjukhuset som röntgen, endoskopi, patologi, anestesi, onkologi, operation samt med olika vårdgivare utanför sjukhuset som hemsjukvård, distriktsläkarmottagningar och andra sjukhus. Sammantaget kan kontaktsjuksköterskan med fördel fungera som ”spindeln i nätet” i vårdkedjan [333, 342, 343].

Faktaruta

- Patienter och anhöriga skall ges upprepad information om sjukdomen och dess behandling, så att de får möjlighet till delaktighet.
- Kontinuitet i vårdkedjan skall eftersträvas, patienten bör få en kontaktsjuksköterska med ansvar för att koordinera vårdförloppet och vara till stöd för patienten. (+++)
- Vid återbesök ska pat tillfrågas om tillkomst/försämring av symtom, så att snabb intervention och intensifierad samt individanpassad vidare uppföljning av patienter med problem kan komma till stånd. (+++)
- Pre- och postoperativ sjukgymnastik skall erbjudas patienter i samband med såväl ventrikel- som esofaguscancer. Särskilt intensiva insatser för skall ges de som genomgår thoracoabdominellt ingrepp för att minska morbiditet. (++)
- Postoperativ uppföljning av sjukgymnast bör göras efter esofagusresektion.

ARBETSKOPIA

17. BEHANDLING AV ÅTERFALL, PALLIATIVA INSATSER

17.1 Målsättning

Målsättningen vid all palliationsbehandling är att förbättra livskvalitet genom symtomlindring av framförallt dysfagi, säkra nutritionstillförsel och vid tidigt recidiv att om möjligt bromsa sjukdomsutveckling. Behandlingen skall vara individualiserad och brett fokuserad på patientens behov, symtombild och egna önskemål. Här utgör, liksom vid all cancervård, behandling av eventuellt illamående och smärta en grundbult, vilket därför inte närmare avhandlas i detta vårdprogram. Istället ligger fokus på specifika insatser som berör just patienter med dessa definierade tumörformer. Majoriteten av patienterna som diagnostiseras med avancerad cancersjukdom i esofagus eller ventrikel har en förväntad överlevnad på mindre än 12 månader. Strategier för att behandla avancerad sjukdom inkluderar extern radioterapi, brakyterapi, kemoterapi, dilatation och stentning. I detta avsnitt avhandlas för esofagus- respektive ventrikelcancer specifika palliativa insatser. Liksom alla cancerpatienter med spridd sjukdom skall dessa patientgrupper givetvis erbjudas bästa understödjande vård (*Best Supportive Care*, BSC), och vi hänvisar till de rekommendationer för detta som ställts upp av Svensk förening för palliativ medicin www.sfpm.se och Socialstyrelsens riktlinjer för palliativ vård Nationella riktlinjer för palliativ vård

17.2 Endoskopisk stentbehandling och palliativ kirurgi

Av Erik Johnsson, Göteborg

Mer än hälften av patienter med esofagus- cardia- och ventrikelcancer har en icke botbar sjukdom redan vid diagnos, och detta på grund av avancerad tumörsjukdom eller ett allmäntillstånd som inte tillåter kurativt syftande behandling. Detta gör att palliation spelar en stor roll vid omhändertaget av dessa patienter. Förutom allmän palliation så som smärtstillning, ångestdämpning och så vidare, finns hos patienter med tumörsjukdomar i övre magtarmkanalen också en mer specifik problematik relaterad till obstruktion, blödning eller överväxt på närliggande strukturer med exempelvis luftvägsobstruktion esofagorespiratorisk fistel eller ikterus som följd. I följande kapitel kommer aspekter på endoskopisk och kirurgiska åtgärder i den palliativa situationen beröras. Endoskopisk stentbehandling har under de senaste 20 åren revolutionerat omhändertagandet av komplikationer till ickebotbara tumörsjukdomar som affekterar övre magtarmkanalen och mycket ny kunskap har genererats - därför kommer stor vikt läggas på att beskriva indikationer samt för- och nackdelar med denna teknik.

Esofagusstentning

De vanligaste behandlingsindikationerna med självexbanderbara metallstent (SEMS) vid esofagus- och cardiacancer är:

- Dysfagi vid icke botbar tumörsjukdom (+++)
- Esofagorespiratoriska fistlar (++)
- Behandling av svår dysfagi i avvaktan på kurativt syftande kirurgi och under neoadjuvant behandling (-)
- Behandling av postoperativa läckage (+)

ARBETSKOPIA

Esofagustentning vid dysfagi hos patient med icke botbar tumörsjukdom

Obstruktion av esofagus och området kring gastroesofageala övergången ger upphov till dysfagi och detta är det enskilda symtomet som påverkar livskvaliteten mest hos patienter med icke botbar esofagus- och cardiacancer. Detta, tillsammans med att höggradig dysfagi också är associerat med luftvägsproblematik och aspirationsrisk, gör att lindring av dysfagi är den enskilt viktigaste målsättningen vid palliation av dessa patienter [344, 345]. Historiskt har behandlingsstrategier så som kirurgisk by-pass, rigida plastproteser, upprepad dilatation och laserablation förekommit men dessa är i dag i det närmaste helt utsorterade ur den terapeutiska arsenalen, detta då de att de är associerade med hög morbiditet och/eller kräver upprepade behandlings sessioner [346-352].

SEMS och endoluminal brachyterapi är idag de två palliativa behandlingsstrategier mot dysfagi som dominerar. Randomiserade studier har visat att brachyterapi är att föredra hos patienter med en lång förväntad överlevnad, detta då sväljningsförmåga såväl som livskvalitet mer än tre månader efter behandling är bättre efter brachyterapi, jämfört med stentbehandling [353-355]. Stentbehandling har dock en snabbare initial lindring av besvären. Överlevnaden hos patienter i denna patientkategori är dock begränsad och svårbedömd. I randomiserade studier avlider hälften av patienterna i denna patientpopulation inom cirka tre månader från diagnos, oavsett vilken behandlingsregim som används. Tillgången till brachyterapi i Sverige idag är begränsad. Här av följer att stentbehandling är förstahandsalternativet för lindring av malign dysfagi hos majoriteten av patienter med icke botbar esofagus- och cardiacancer, men att brachyterapi bör ges till patienter med förväntad lång förväntad överlevnad.

Den huvudsakliga indikationen för stentbehandling vid esofaguscancer är behandling av dysfagi hos patienter med tumörstadium T4 eller M1 eller att patienten har ett allmäntillstånd som ej 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 Karnovsky 20 är inte aktuella för stentbehandling.

Stentningsproceduren innebär en endoskopisk terapeutisk åtgärd som utförs i kraftig sedering eller generell anestesi och kan ofta göras dagkirurgiskt. I korthet innebär proceduren att tumörstrikturen lokaliseras endoskopiskt och att en ledare placeras igenom strikturen varefter endoskopet avlägsnas med ledaren på plats. Stenten, som är applicerad på en introduktionskateter, nedförs i esofagus över ledaren och positioneras i strikturen innan det slutligen utlöses. Positioneringen sker vanligen med hjälp av röntgengenomlysning men en teknik där ett tunt endoskop läggs på plats i esofagus vid sidan om introduktionskatetern, kan också användas. Vanligen eftersträvar man att stentet går minst 2 cm omlott om tumören både distalt och proximalt men vid stentning över cardia bör överlappningen minimeras för att minska risk för migration. Likaledes kan det vara nödvändigt att minska överlappet vid proximalt belägna tumörer i anslutning till övre esofageala sfinktern och detta för att undvika besvär med främmandekropps-känsla. I samband med stentning bör samtidig dilatation undvikas för att minimera risken för perforation.

Efter stentning kommer 90-100% av patienterna att bättras i sin dysfagi och vanligen till en nivå där de tolererar fast föda även om det förekommer upphaknings besvär [356-358]. Kostråd efter esofagusstentning bygger på empiri och innebär att patienten uppmanas undvika så kallade ”trådiga livsmedel” exempelvis svamp, sparris, apelsin och råkost. Vidare

ARBETSKOPIA

uppmanas patienten dricka mycket i samband med måltid. Tillfälliga stopp sägs kunna lösas med hjälp av kraftigt kolsyrad dryck.

En korrekt utförd stentningsprocedur är i sig är 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 så som perforation och fistulering (<5%), blödning (5-10%), stentmigration (5-25%), gastroesofageal reflux (6-30%) och re-obstruktion (10-50%). Nytillkommen bröstsmärta är ett mycket vanligt symtom initialt efter stentning men försvinner oftast då stenten dilaterat sig till sin fulla diameter, vilket sker inom 1 vecka [359]. 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 [360, 361].

Esofagusstentar finns i en mängd olika utföranden och de skiljer framför allt i material, design, och om de är otäckta eller helt eller delvis täckta med plast eller silikonfilm. Det finns ingen skillnad i initial lindring av dysfagi mellan olika typer av stentar [358, 362]. Det finns skillnader i frekvens av, och tid till re-obstruktion och detta är kopplat till om stenten är helt eller delvis täckt eller otäckt [358, 363]. Otäckta stentar har en oacceptabel re-obstruktionsfrekvens och bör ej primärt användas. Nackdelen med helt täckta stentar är en ökad risk för stentmigration. Någon evidensbaserad rekommendation i valet mellan partiellt eller helt täckt stent vid palliation av dysfagi vid esofagus och cardiacancer kan idag inte ges. Självexbanderbara plaststentar har visat sig ha en hög frekvens stentmigration och är svårare att placera och rekommenderas inte vid palliation av esofaguscancer [356, 358].

Vid stentning av strikturer i anslutning till den gastroesofageala övergången där stenten behöver läggas med distal ända ner i ventrikeln får patienterna ofta reflux besvär och ibland till den grad, att luftvägs och aspirations problematik uppkommer. För detta ändamål har stentar med en ventilmekanism utvecklats. Det kliniska värdet av denna typ av antirefluxstentar är omtvistat och antirefluxeffekten har i studier varit begränsad men verkar skilja något mellan olika design av antirefluxmekanism. Man kan således inte rekommendera att denna typ av stentar används generellt vid stentning över cardia [357, 364, 365]. På empiriska grunder brukar patienter som stentas över cardia erbjudas högdos protonpumpshämmare och denna behandling har visat samma kontroll av refluxsymtom som vissa typer av antirefluxstentar [357].

Stentning 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 2/3 delarna av esofagus. Fisteln innebär att peroralt födointag omöjliggörs samt att patienten får invalidiserande luftvägsproblematik med hosta, pneumoni och aspirationsbekymmer. Historiskt var dessa patienter vanligen utanför all möjlighet till terapi, då det som stod till buds var kirurgisk by-pass, ett ingrepp med mycket hög morbiditet och en mortalitet på 30 % trots att endast de patienter med bäst allmäntillstånd kom i fråga. Helt eller partiellt täckta SEMS kan sluta esofagorespiratoriska fistlar i mellan 80-100% av fallen och är förstahandsbehandling vid dessa fistlar [366]. I avsaknad av striktur bör stentar med stor diameter (25-30mm) användas för bästa resultat och minsta risk för stentglidning. Hos ca 10-20 % av patienterna kommer fisteln att återkomma. Man kan därför överväga att anlägga en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) redan i samband med den primära stentbehandlingen, detta då en stent på plats kan interferera med anläggandet av PEG i senare skede.

ARBETSKOPIA

Stentning inför kirurgi och vid neoadjuvant behandling

Patienter med esofagus- eller cardiacancer har ofta redan vid tiden för diagnos betydande sväljnings och nutritions bekymmer. Detta innebär inte bara påverkad livskvalitet utan också malnutritionen vilket är riskfaktor för komplikationer till kirurgi och neoadjuvant behandling. Ett förbättrat nutritionsstatus inför och under pågående kurativtsyftande behandling kan åstadkommas på flera sätt exempelvis med stent, total parenteral nutrition eller enteral nutrition via nasogastrisk sond, PEG eller jejunostomi. Det kan i detta sammanhang påpekas att anläggande av PEG med så kallad pull teknik, det vill säga att gastrostomikatetern dras på plats från insidan via passage genom tumörområdet i esofagus, ur tumörbiologiskt hänseende, är olämpligt hos potentiellt kurabla patienter. Detta då det föreligger risk för implantation av tumörceller med uppkomst av metastas i bukvägg eller ventrikel på platsen för PEG katetern [367].

Temporär stentbehandling med självexbanderbar plaststent har provats inför kirurgi eller innan och under neoadjuvant behandling. Resultat från en enstaka studie som har jämfört stentbehanling med nasogastrisk sond och oral tilläggsnutrition har visat mindre viktnedgång och högre genomförande frekvens av neoadjuvant onkologisk behandling samt ökning av albumin nivåer hos patienter som fått stent [368]. Litteraturen är dock begränsad och generella rekommendationer kring stentbehandling på denna indikation kan för närvarande ej ges, även om det finns flera mindre fall studier som talar för att behandlingsregimen är säker och vältolererad.

Stentning av postoperativa läckage

Läckage från läckande anastomoser efter esofaguskirurgi är en fruktad komplikation. Under det senaste årtiondet har temporär stentbehandling med täckta eller partiellt täckta esofagusstent på många håll förändrat handläggandet av denna komplikation. En strategi med tidig intervention efter misstänkt eller påvisat anastomosläckage med täckt esofagus stent över den läckande anastomosen samt dränage av infekterade vätskeansamlingar har visat goda resultat vad gäller behov av re-operation och mortalitet [369].

Stentning vid utfödesproblematik i ventrikeln

Tumörer som obstruerar utflödet från ventrikeln och övre magtarmkanalen ger upphov till illamående, kräkningar och nutritionsbekymmer på grund av retention av föda proximalt om stenosen. Detta brukar gå under benämningen gastric outlet obstruction syndrom (GOOS). Det klassiska sättet att åtgärda GOOS är med kirurgisk gastroenteroanastomos, och detta kan åstadkommas med såväl öppen som laparoskopisk teknik. GOOS kan också behandlas med SEMS och stentning är idag en vedertagen behandlingsstrategi med samma resultat vad gäller återgång till peroralt födointag som efter gastroenteroanastomos [370-373]. Stentning innebär ett mindre invasivt behandlingsalternativ än kirurgisk by-pass och är associerat med kortare tid till återgång av födointag, kortare sjukhusvistelse och mindre kostnader för sjukvårdssystemet. Stentbehandling är dock associerat med en ökad frekvens re-obstruktion och sämre födointag på längre sikt. Patienter med en lång förväntad överlevnad lämpar sig därför sämre för stentstrategin [371]. 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 ej aktuella för stentbehandling.

Innan stentning kan det vara lämpligt att avlasta ventrikeln med v-sond under något dygn detta för att minska risk för aspiration och underlätta proceduren. Stentningsproceduren genomförs med fördel i kraftfull sedering. Liksom vid esofagusstentning lokaliseras

ARBETSKOPIA

proximala delen av strikturen endoskopiskt varefter en ledare placeras igenom det trånga området. Det är sällan möjligt att passera området med endoskopet utan den distala ändan av strikturen får visualiseras genom att kontrastmedel sprutas i en kateter som förts över ledaren och distal begränsning lokaliseras med hjälp av röntgengenomlysning. Stenten som är applicerat på introduktionskateter förs på plats genom gastroskopet, positioneras och utlöses sedan under pågående genomlysning.

Vid ventrikelcancer kommer 80 % av patienterna få ett förbättrat födointag efter stentningsproceduren och de flesta kommer att få i sig passerad eller mjuk kost [374-376]. Även här rekommenderas att undvika så kallade ”trådiga livsmedel”.

Mortaliteten på grund av stentningsproceduren är endast någon procent är oftast relaterad till aspiration. Komplikationer till stentningbehandling av GOOS är framför allt perforation (<5%), blödning(<5%), stentmigration (5-20%) och re-obstruktion(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. Re-obstruktionsfrekvensen 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 [375, 377]. Rekommendationer kring den kliniska nyttan av täckta stentar vid GOOS kan idag ej ges.

Övrig stentbehandling vid esofagus och ventrikelcancer

Luftvägsobstruktion kan uppkomma pågrund av överväxt på trachea eller huvudbronker av esofaguscancer. Sådan obstruktion kan ge upphov till respiratorisk insufficiens eller infektions problematik 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 re-obstruktion med sekretstagnation och infektioner förekommer och denna luftvägsstentning görs därför endast hos patienter med påtagliga symtom och där man inte har möjlighet att ge eller invänta effekt av extern strålbehandling [378, 379]. 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 [379]. Man bör överväga att avlägsna esofagusstenten i denna situation och angripa dysfagiproblematiken på annat sätt.

Palliativ kirurgi

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, och avancerat tumörstadium och icke radikal kirurgi är riskfaktorer för morbiditet och mortalitet efter esofagusresektion [380, 381]. Palliativ kirurgi vid esofaguscancer kan i exceptionella fall vara av värde i form av resektion vid akut tumörblödning eller by-pass operation vid svårbehandlad esofagorespiratorisk fistel. Vid by-pass operation kopplas ett retrosternalt ventrikelsubstitut (operation enligt Kirschner) eller coloninterponat till cervikala esofagus som delas och försluts distalt. I fall där ventrikel används, kopplas distala

ARBETSKOPIA

esofagus till jejunum med Roux-en-Y rekonstruktion. By-pass ingrepp hos denna patientkategori är förknippat med hög morbiditet och mortalitet. Det finns dock rapporter som talar för att by-pass procedurer kan göras med acceptabla risker om irresektabilitet upptäcks peroperativt hos patient som exploreras i syfte att genomföra kurativt syftande resektion [382].

Ventrikelcancer

Fjärrmetastaser, peritoneal carcinos, tumörväxt i icke regionala lymfkörtlar samt lokalt avancerad tumör där all tumörvävnad ej kan avlägsnas, innebär att prognosen för ventrikelcancersjukdomen är så dålig att den får anses vara icke botbar. Värdet av resektiv kirurgi vid icke botbar ventrikelcancer är omdebatterat och litteraturen svårvärderad. Det kan dock slås fast är att morbiditeten är ökad efter palliativa resektioner jämfört med kurativa resektioner och icke resektiv palliativ kirurgi. Dessutom har hög ålder(>70-80 år), behov av total gastrektomi och utbredd peritoneal carcinos i olika studier har visat sig vara riskfaktorer för morbiditet och mortalitet [383-385]. Vidare är överlevnad det mest studerade utfallsmåttet efter palliativ kirurgi för ventrikelcancer. Hos patienter med icke botbar tumörsjukdom är livskvalitet minst lika viktigt eller viktigare och information kring detta förekommer sparsamt i jämförande litteratur. En generell bedömning av värdet och evidensen för eller emot palliativkirurgi går ej att göra utan detta måste göras i förhållande den kliniska beslutssituation som föreligger. Tre tänkbara situationer är:

- Fynd av icke botbar ventrikelcancersjukdom vid kirurgisk exploration i syfte att genomföra kurativt syftande resektion.
- Icke botbar ventrikelcancersjukdom identifierat vid utredning innan terapibeslut hos patient med obstruktiva besvär (dysfagi, GOOS) eller anemiserande blödning.
- Icke botbar ventrikelcancersjukdom identifierat vid utredning innan terapibeslut hos patient utan obstruktiva besvär eller anemiserande blödningar.

I den första situationen har upprepade fallserier visat att patienter som genomgått resektiv kirurgi har en förlängd överlevnad jämfört om enbart exploration eller palliativ omkoppling gjorts [383-385]. Denna överlevnadsvinst minskar eller försvinner vid förekomst av mer än ett inkurabilitetstecken, ökad grad av peritoneal carcinos, hög ålder (> 70-80 år) och comorbiditet eller dåligt ”performance” status [383, 386, 387]. Sålunda finns en grupp av patienter där palliativ resektion kan rekommenderas, om irresektabilitet upptäcks peroperativt. Någon generell rekommendation kan dock ej ges, utan överlevnads- och livskvalitetsvinst, samt morbiditets- och mortalitetsrisk måste bedömas hos den enskilde individen. De patienter som lämpar sig bäst för palliativ resektion är yngre patienter med begränsad tumörspridning och där distal resektion kan genomföras emedan äldre patienter med stor tumörbörda, comorbiditet, dåligt ”performance” status och där total gastrektomi krävs, lämpar sig sämst.

Vid icke botbar ventrikelcancersjukdom identifierat vid utredning innan terapibeslut hos patient med obstruktiva besvär eller blödning är palliativ kirurgi en tänkbar behandlingsmodalitet som kan avhjälpa symptomen i 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 tänkbara lösningen även om angiografisk embolisering kan prövas. Vid kronisk blödningsproblematik med behov av upprepade blodtransfusioner trots optimal medikamentel behandling har historiskt sett resektion varit förstahandsåtgärd. Resektion har fortfarande en framskjuten plats i den terapeutiska strategin om risker med kirurgin ej bedöms för stora, men andra mindre eller icke invasiva strategier får idag allt större utrymme. Endoskopisk behandling med laser eller argonplasmakoagulation har prövats och kan stanna akuta blödningsepisoder, men det

ARBETSKOPIA

finns ingen litteratur annat än fall rapporter som visat att det påverkar transfusionsbehov på sikt. Däremot har extern strålbehandling visats kunna minska blödning från ventrikelcancer [388]. 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 (3mån). Vad gäller val mellan resektion och by-pass procedur kan resonemanget kring resektion eller ej vid laparotomi tillämpas. Gastroenteroanastomos kan också göras laparoskopiskt och har färre komplikationer och tidigare postoperativt födointag än öppen gastroenteroanastomos men skiljer sig inte väsäntligt vad gäller för och nackdelar gentemot stentbehandling [373, 389].

Litteraturen kring val av terapeutisk strategi hos patienter med staging upptäckt icke botbar ventrikelcancersjukdom hos patient utan komplikationer till sin tumörsjukdom är begränsad. Rekommendationer kring profylaktisk palliativ resektion bygger på litteratur från tiden innan terapeutisk endoskopi och modern palliv onkologisk behandling. Rationalen för palliativ resektion hos dessa patienter är 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% utvecklat obstruktion, 7-8 % blödningsproblematik samt 1-2% perforation, under förutsättning av ett brett användande av palliativ cytostatika [390-392]. Den övervägande majoriteten av dessa komplikationer kan pallieras endoskopiskt och behovet av öppna kirurgiska åtgärder mot primär tumören är ovanligt. Medianöverlevnaden skiljer sig ej heller märkbart mellan serier där patienter med staging upptäckt icke botbar ventrikelcancer fått palliativ kemoterapi och serier där palliativa resektioner gjorts med efterföljande kemobehandling [391, 392]. Mot profylaktisk palliativ resektion talar också att ca 10 % kommer behöva re-intervention mot primärtumörlokalen trots tidigare resektion, ökad morbiditet efter palliativa resektioner, gastrointestinala seneffekter efter resektiv ventrikelkirurgi samt att denna typ av kirurgi fördröjer insättandet av palliativ cytostatika [393]. Då jämförande litteratur helt saknas på området kan ingen evidensbaserad rekommendation ges kring palliativ resektion hos staging-upptäckt icke botbar ventrikelcancersjukdom hos patienter utan påtagliga symtom på obstruktion eller blödning. Litteratur från senare år pekar dock allt mer mot fördelar för en icke-resektiv palliativ strategi [391, 392].

Faktaruta

- Patienter med ej botbar cancer i esofagus eller cardia och som har dysfagi som innebär att de endast kan inta flytande eller passerad kost bör erbjudas SEMS behandling för palliation (+++).
- Patienter med ej botbar strikturerande tumör i ventrikeln och gott allmänstillstånd men med kort förväntad överlevnad kan behandlas med SEMS (++) i palliativt syfte att avlasta ventrikeln.
- Värdet och behovet av palliativ kirurgi hos patienter med känd spridd eller icke resektabel esofaguscancer är mycket begränsat.
- Hos patienter med icke botbar ventrikelcancersjukdom är värdet av palliativ resektion begränsat mot bakgrund av hög mortalitet och morbiditetsrisk.
- Palliativ kirurgi vid icke botbar ventrikelcancer kan övervägas i vissa situationer såsom vid kirurgisk exploration i syfte att genomföra kurativt syftande resektion eller om patienten före terapibeslut får obstruktiva besvär (dysfagi, GOOS) eller anemiserande blödning.

ARBETSKOPIA

17.3 Onkologisk palliation

Av Simon Ekman, Uppsala, Pehr Lind, Södertälje och Signe Friesland, Stockholm

17.3.1 Onkologisk terapi vid avancerad esofaguscancer

Lindring av dysfagi

Vid avancerad och spridd sjukdom är lindring av dysfagi den enskilt viktigaste palliativa åtgärden. Stentning har visats vara effektivare än extern radioterapi och kemoterapi i att snabbt få en effekt på tumörorsakad dysfagi [394] (se kapitlet ovan). Radioterapi används också i behandling av dysfagi [395]. Sväljningsfunktionen förbättras hos majoriteten av patienterna behandlade med radioterapi och förbättringen har rapporterats ha en duration på cirka 10 månader. Intraluminal brakyterapi ha visats ha lika god effekt på dysfagi som extern radioterapi [396]. Värdet av kombinationsbehandling med brakyterapi och extern radioterapi är något oklart. I en studie av internationella atomenergiorganet IAEA gav tillägg av extern radioterapi efter brakyterapi inte någon tilläggseffekt i symptomlindring [397]. En annan randomiserad studie utvärderade effekten av extern radioterapi 3-30 Gy som tillägg efter brakyterapi 8 Gy x 2 och kunde påvisa en signifikant skillnad i dysfagisymtom till fördel för kombinationsbehandlingen [398]. I ytterligare en studie av IAEA genomfördes brakyterapi med fraktionsdoserna 6 Gy x 3 alternativt 8 Gy x 2 och författarna fann att fraktionerad högdosrad (HDR) brakyterapi som enda behandling är en effektiv metod i palliationen av avancerad esofaguscancer [399]. Brakyterapi har visats ha en mer långvarig effekt på dysfagi än stentning medan stentning ger en snabbare effekt[400]. En holländsk randomiserad studie med 209 patienter visade också en fördel för brakyterapi jämfört med stent med avseende på sväljningsfunktion samt livskvalitet[401]. I den pågående norska studien fas III-studien PACO, där svenska centra förväntas inkludera inom kort, randomiseras patienter mellan behandling med enbart brakyterapi 8 Gy x 3 eller stentning följt av brakyterapi 8 Gy x 3. Primära effektmått är ändringar i dysfagigrad samt smärta 2 veckor efter start av behandling.

Patienter med avancerad sjukdom har i allmänhet ett nedsatt allmäntillstånd som begränsar möjligheterna till palliativ kemoterapi. Det föreligger endast ett fåtal små randomiserade studier som jämför kemoterapi med bästa understödjande vård (BSC). De har inte kunnat påvisa någon överlevnadsvinst för kemoterapi medan toxiciteten ökade. Någon skillnad i förmågan hos patienterna att nutriera sig peroralt sågs inte heller. Två studier jämförde monoterapi av cytostatika med kombinationsterapi (cisplatin vs. cisplatin/5-FU samt 5-FU vs.mitomycin/5-FU). I bägge studierna noterades en trend till ökad responsfrekvens men detta var inte statistiskt signifikant. Ingen skillnad fanns i medianöverlevnad men toxiciteten ökade med kombinationsterapi. En systematisk genomgång av randomiserade studier med jämförelse av olika kombinationsterapier av cytostatika hos patienter med metastatisk sjukdom kunde inte påvisa någon entydig fördel för någon kombinationsterapi, där variationer i patientpopulationer och cytostatikaterapier försvårade bedömningen [402]. De mest använda cytostatika i detta sammanhang var 5-FU, cisplatin samt olika antracykliner. I fas II-studier har också taxaner uppvisat lovande responssiffror i kombination med 5-FU och cisplatin eller med cisplatin enbart. Oxaliplatin och capecitabin framstår som tänkbara alternativ. Nyligen stängdes den nordiska studien TaxXel för inklusion, där man studerade effekten av kombinationsterapi med capecitabin (Xeloda) och docetaxel (Taxotere) vid metastaserad esofaguscancer, och data från utvärdering förväntas inom relativt snar framtid.

ARBETSKOPIA

Sammanfattningsvis kan sägas att strategier för att behandla avancerad sjukdom inkluderar extern radioterapi, brakyterapi, kemoterapi men även icke-onkologisk sådan, såsom dilatation och stentning. Det finns ett behov av ytterligare studier av cytostatikabehandling vid metastaserad esofaguscancer för att påvisa positiva effekter på livskvalitet och/eller överlevnad. Behandling av patienter med metastaserad sjukdom ska därför om möjligt ske inom ramen för studier.

Några kliniska studier av palliativ behandling i esofaguscancer

Ref	***Antal patienter***	***Palliativ åtgärd***
Boyce et al.	_	*Stent*
Thompson et al.	*948*	*Stent*
Caspers et al.	*127*	*External radiotherapy*
Sur et al.	*232*	*Brachytherapy*
Sur et al.	*60*	*Brachytherapy+external radiotherapy*
Rosenblatt et al.	*219*	*Brachytherapy 8 Gy x 2 vs. brachytherapy 8 Gy x 2 + external radiotherapy 3-30 Gy*
Sur et al.	*50*	*Brachytherapy 6 Gy x 3 alt. 8 Gy x 2*
Homs et al.	*209*	*Stent vs. brachytherapy*

Faktaruta

- Vid avancerad esofaguscancer är möjligheterna till palliativ kemoterapi begränsade då patienterna ofta har ett alltför nedsatt allmäntillstånd för att tolerera behandling.
- Då få studier finns är evidensvärdet lågt, varför palliativ kemoterapi vid avancerad esofaguscancer bara rekommenderas inom ramen för kliniska studier.
- Vid avancerad esofaguscancer och längre förväntad överlevnad är även strålterapi att rekommendera som en palliativ behandlingsmodalitet mot dysfagi. (++-+++)

17.3.2 Onkologisk terapi vid avancerad ventrikelcancer

Palliativ strålbehandling/lokalbehandling

Radioterapi är en lokoregional behandling och vid avancerad sjukdom är syftet oftast att lindra symtom lokaliserade till ett el. ett fåtal områden. Smärtande skelettmetastaser, tumörsår och hotande tumörgenombrott är exempel på lämpliga behandlingsindikationer för palliativ radioterapi.

Palliativ cytostatikabehandling

Det föreligger fyra publicerade, mindre studier där palliativ cytostatikabehandling jämförts mot enbart bästa understödjande vård (BSC) bland patienter med spridd tumörsjukdom [403-406]. Sammanfattningsvis antyder dessa studier att cytostatikaterapi för utvalda patienter förlänger medianöverlevnaden med i storleksordningen 6 mån och förbättrar livskvaliteten jämfört med bara BSC [403, 406]. I Sverige har tidigare i första hand ELF (etoposid/leukovorin/5-Fu) erbjudits patienter med gott AT [403]. Till äldre och mer påverkade patienter har nordiskt FLV använts. Internationellt sett har cisplatinbaserade cytostatikakombinationer med 5-Fu infusion rekommenderats, t ex ECF [407], (epirubicin/cisplatinum/5-Fu-infusion) el. CF (cisplatinum/5-Fu-infusion). Responstal i

ARBETSKOPIA

storleksordningen 30-50% har rapporterats från nyligen genomförda fas-II studier med kombinationer inkluderande nyare cytostatika (t ex docetaxel, irinotekan, oxaliplatin, capecitabin). Också resultat från kontrollerade studier med nya regimer föreligger nu. Exempelvis har i randomiserade fas-II studier irinotekan/5-Fu-infusion /lv (AIO-schemat) (ILF) uppvisat högre svarsfrekvens än ELF (35% *vs.* 17 %) (n=104) [408] samt ILF uppvisat bättre respons (34% *vs.* 26 %) och medianöverlevnad (skillnad 4 mån) än cisplatin/irinotekan (n=146) [409]. ILF har också jämförts mot CF i en fas-III studie av Dank *et al* (n=342) [410] (Fig. 6). Nyligen har cisplatin i kombination med taxotere och 5-Fu-infusion (DCF) i en fas-III studie (TAX 325) rapporterats leda till förlängd medianöverlevnad (10,2 mån *vs.* 8,5 mån) och ökad responsfrekvens (39% *vs.* 23 %) jämfört med CF (n=460) [411] (Fig. 6). Frekvensen av grad 3-4 toxicitet var dock hög i trippel-kombinationsarmen.

I den stora, engelska 2X2 designade REAL-2 studien testades också nyare droger (n=1002) [186](Fig 6). Denna 4-armade studie belägger att oxaliplatin (O) kan ersätta cisplatin och capecitabin (X) 5-Fu-infusionsdelen i ECF. Regimen EOX är sålunda en ny referensregim inom magcancerfältet. Kang *et al* har också påvisat att capecitabin kan ersätta 5-Fu-infusiondelen i CF [412].

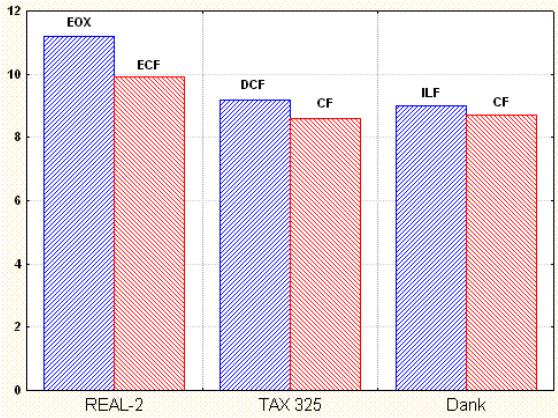


Fig. 12 Jämförelse av medianöverlevnaden (månader) av tre nyare cytostatikaregimer mot tidigare referenskombinationer.

Resultat från den i Sverige genomförda GATAC-studien (randomiserad fas II) publicerades 2010 [413]. Studien jämför en Taxotere mot irinotekanbaserad 5-Fu-regim givet som sekventiell behandling. Medianöverlevnad motsvarande ovan angivna fas-3 studier påvisades och strategin kan alltså övervägas i kliniken. Single drogterapi med perorala capecitabin kan, enl. fas-II data, vara ett alt. till det traditionella Nordiska FLV bland äldre, skörare patienter som kan inta tabletter. Sammanfattningsvis så har fyra nya preparat bevisat värde vid behandlingen av magcancer sedan nationella vårdprogrammet version 2005; oxaliplatin, capecitabin, irinotekan och docetaxel Preparat- och kombinationsval kan nu baseras på resultat av kontrollerade studier och på biverkningsprofil och syfte med terapi, i.e. tumörkrympning *vs.* ren palliation. Sedan förra versionen av vårdprogrammet har också en Cochrane meta-analys genomförts som anger att antracykliner har eget, oberoende av platinum, värde vid behandlingen av magcancer [414]. Dessutom har försök med andra linjesterapi med irinotekan, efter svikt på cisplatinbaserad terapi, visat klinisk relevant överlevnadsvinst jämfört med enbart BSC [415](suppl; abstr 4540). Därutöver har S-1 utvärderats på en västerländsk befolkning, utan att fördelar uppvisats jmf med standardterapi (FLAGS-studien)[214].

I Sverige pågår inom GOF förberedelser för en ny studie vid avancerad sjukdom, som förväntas inkludera s.k. targeted therapy. Angiogeneshämmaren bevacizumab har redan

ARBETSKOPIA

utvärderats vid ventrikelcancer och tillägget till cytostatika resulterade inte i förlängd överlevnad (AVAGAST-studien) [214]. Cirka 20 % av ventrikelcancer överuttrycker Her-2, och tillägget av trastuzumab till cytostatika för dessa patienter förbättrar medianöverlevnaden med c:a 3 mån (TOGA-studien)[416, 417]. Utvärdering av tillägg med EGFR-1-inhibitorer (panitumumab/cetuximab/TKIs) vid sjukdomen pågår.

Peritonektomi och HIPEC

Värdet av peritonektomi och HIPEC är under utvärdering i Sverige. Strategin kan ev. övervägas inom ramen för studier på yngre, pigga patienter som tydligt responderat på systemisk terapi och vars tumörspridning är begränsad till peritoneum. De preliminära resultaten är dock nedslående vad gäller morbiditetsgrad i relation till mortalitetsförbättring.

Sammanfattningsvis, patienter med spridd sjukdom och gott AT bör erbjudas palliativ cytostatikaterapi (Evidensgrad 1), vilken bör väljas beroende på syfte och utifrån biverkningsprofil för de olika preparaten. Deltagande i kontrollerade studier för att ytterligare förbättra behandlingsresultaten bör uppmuntras. Data föreligger nu som visar att nyare kombinationer, t ex EOX, ILF, DCF, kan utgöra alternativ till den i Norden tidigare använda kombinationen ELF och äldre referensregimer såsom CF och ECF (Evidensgrad 1) Andra linjens behandling kan övervägas för patienter med fortsatt gott AT (Evidensgrad 2) Antitumoral effekt, biverkningar och livskvalitet ska dock regelbundet följas vid behandling med palliativa cytostatika. Targeted therapies är under utvärdering vid sjukdomen. I dagsläget kan trastuzumab-tillägg övervägas vid Her-2 överutryckande tumörer.

Faktaruta

- Vid avancerad ventrikelcancer ger palliativt syftande kemoterapi förlängd medianöverlevnad och förbättrad livskvalitet jämfört med bästa understödjande vård.
- Vid avancerad ventrikelcancer kan strålterapi vara av värde mot lokala metastaser, såsom skelettmetastaser eller tumörsår.
- Trazumab kan medföra övervägas vid Her-2 överuttryckande ventrikeltumörer vilket ses hos cirka 20 % av patienterna. (+ +)

ARBETSKOPIA

17.4 Nutritionsbehandling i palliativt syfte

Av Pauline Djerf och Ulrika Smedh

Vid progressivt växande tumörsjukdom från esofagus eller ventrikel är avmagring och aptitlöshet ett kliniskt problem av hög omfattning. Patienterna upplever aptitlöshet som en viktig livskvalitetsbegränsande faktor. 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 orsakade systemiska inflammationen leder till hypermetabolism, vilket i sin tur medför ökad nedbrytning av muskelprotein. Dessutom ses insulinresistens, ökad lipolys och ökad produktion av akuta fasproteiner. Före diagnos har patienterna ofta tappat signifikant i vikt. Viktförlusterna innebär, att patientens fysiologiska marginaler minskar med försämrat immunförsvar, minskad ork, försämrad livskvalitet och eventuellt sämre resultat av onkologisk (inklusive palliativ) behandling som följd [418].

De patienter som tidigare behandlats i kurativt syfte, och drabbas av recidiv, är dessutom ofta underviktiga som resultat av behandlingen. Något som ytterligare bidrar till avmagring vid cancer i esofagus och ventrikel är att cancern ofta växer strukturerande och därmed bidrar till det minskade födointaget. Det innebär att patienterna tidigt är underviktiga och undernutrierade. En nutritionsbedömning är därför viktig att få till stånd så tidigt som möjligt. Det viktiga att som rutin efterfråga och notera viktförlust, patientens aktuella BMI har däremot mindre betydelse. Med nutritionell risk avses viktnedgång 5-10% under de senaste 3-6 månaderna, eller om patienten förväntas ha ett energiintag på mindre än 60-70% av sina behov de kommande veckorna. Om nutritionell risk bedöms föreligga ska en åtgärdsplan läggas upp i samråd kirurg och/eller onkolog, dietist och kontaktsjuksköterska. Syftet är att med en individuell plan utifrån patientens grad av kakexi, förväntad överlevnad och eventuell palliativ onkologisk behandling sätta in lämplig nutritionsbehandling.

Idag finns ingen effektiv varaktig kausal behandling som kan reversera cancerutlöst kakexi vid progressiv sjukdom. Däremot kan tidigt insatta behandlingsinsatser bromsa förloppet och medföra förbättrad livskvalitet för patienten. Enbart traditionell näringsbehandling har i studier inte visat ge adekvat effekt på viktutvecklingen trots tillförsel som täckt energi- och proteinbehovet [419, 420]. Den traditionella näringsterapin verkar bevara fettväv och vätskemängd hos cancerpatienter men enbart i mindre mängd öka lean body mass (muskelmassan). Detta tolkas som ett resultat av de metaboliska störningarna som ses i samband med cancerkakexi med ökad proinflammatorisk cytokinproduktion med påföljande ökad nedbrytning av muskelprotein som följd. En multimodal approach är därför nödvändig vid behandling av cancerkakexin [421].

Säkra tillförsel av nutrition

Tumörens lokal kan i sig leda till svårigheter att äta på grund av passagehinder och/eller smärtor vilket minskar energiintaget. Endoskopisk nedläggning av stent alternativt brachytherapi kan då vara aktuellt- (se tidigare avsnitt). Strålbehandling kan orsaka mucosit varför man om möjligt bör överväga anläggande av nasogastrisk sond, gastrostomi eller en centralvenös port (PAC) innan strålbehandling påbörjas.

Vid förväntad överlevnad på minst 2-3 månader hos en patient som är motiverad och vid acceptabelt allmäntillstånd är tilläggsnutrition indicerad enteralt och/eller parenteralt (ESPEN guidelines) såvida inte adekvat energiintag kan uppnås med anpassad kost och tillägg.

ARBETSKOPIA

Enteral nutrition kan ges via en gastrostomi som antingen anläggs via endoskopisk teknik, eller via en liten laparotomi. Om tumören eller patientens rekonstruktion omöjliggör anläggande av en gastrostomi kan en kateterjejunostomi läggas in, vilket även den kräver en liten laparotomi. Om enteral nutrition ej är möjlig kan parenteral nutrition ges via en central venös port (exempelvis PAC). Tidigt insatt parenteral nutrition har i studier visat ge en förbättrad energibalans, ökad fysisk förmåga med förbättring av livskvaliteten och även en förlängd överlevnad [422, 423].

Anti-inflammatorisk behandling

Cyklooxygenashämmare

Genom att bromsa den inflammationsdrivna nedbrytningsprocessen och minska förlusten av muskelvävnad som följer på den, kan en god palliativ support uppnås med ökad aptit och positiv viktutveckling med ökad fysisk aktivitetsnivå och påföljande förbättrad livskvalitet. I ett flertal studier på olika cancerformer har man funnit att COX-2 hämmare har positiva effekter. Det finns även studier som indikerar en förlängd överlevnad på patienter med avancerad cancer vid behandling av COX-hämmare, eventuellt via förbättrad energibalans och immunfunktion [424, 425].

Fiskolja

Eikosapentaensyra (EPA), omega-3 fettsyra som finns i fiskolja, har vid inflammatoriska tillstånd visats ge en nedreglering av produktionen av proinflammatoriska cytokiner. Nedregleringen kan förklaras av att EPA inkorporeras i cellmembran på bekostnad av arakidonsyra (AA) och dessutom metaboliseras i samma enzymsystem. Metaboliterna till EPA har mindre inflammatoriska och kemotaktiska effekter än substrat från AA.

Det är alltså teoretisk tilltalande att EPA skulle kunna lindra cancer kakexi.

I en Cochrane analys från 2007 [426] slog man dock fast att det att det inte fanns tillräckliga data för att kunna visa att oralt tillskott av EPA var bättre än placebo vid behandling av cancer kakexi. I ESPEN guidelines ifrågasätts Cochraneanalysens slutsats då studierna var heterogena med ibland otillräckliga doser och behandlingslängd. Colomer et al. bedömer vid en genomgång av litteraturen att det finns underlag för att rekommendera substitution med omega-3 (EPA) för patienter med avancerad cancer i övre gastrointestinal kanalen samt i pankreas med samtidig viktnedgång [427]. Doser på minst 1.5 g/dag under en längre tid (veckor) ger enligt dem vinster i form av ökad vikt och aptit samt förbättrad livskvalitet.

Övrig läkemedelsbehandling

Kortikosteroider har visats ge ökad aptit och minskat illamående med förbättrad livskvalitet som följd. Effekterna har dock begränsad duration och steroidbehandling bör endast användas en begränsad tid (veckor) pga. de negativa bieffekterna (ESPEN guidelines).

Progesteronanalog (Megestrol) förbättrar aptit och vikt hos cancerpatienter enligt en Cochrane rapport från 2009. Effekten kan troligtvis delvis förklaras genom en minskning av cytokinnivåerna (Il-6) [428]. Viktökningen består dock i ökad mängd kroppsfett och inte av fat-free mass [429]. Vid långtidsbehandling måste risken för trombos beaktas.

Anemi kan vara en anledning till trötthet hos palliativa cancerpatienter och bör förebyggas. Anemi kan i vissa fall förklaras med blödning från tumören men kan också vara en

ARBETSKOPIA

konsekvens av det av tumör inducerade inflammatoriska svaret. I en svensk studie kunde man påvisa att behandling av cancerpatienter med erytropoetin i tillägg till cyklooxygenashämmare förbyggde anemiutveckling och förbättrade patienternas fysiska kapacitet vilket man förklarade med förbättrad metabol kontroll [430]. Även tillförsel av insulin tillsammans med parenteral nutrition medför förbättrad metabol kontroll och förlängd överlevnad [431] och kan övervägas enligt ESPEN guidelines.

Sammanfattning

Behandlingsfokus ska vara att lindra negativa symtom och förbättra livskvaliteten hos palliativa cancerpatienter. I tidig palliativ fas görs det bäst genom att behandla och förbygga malnutrition och bromsa den systemiska inflammationen vilket förbättrar aptiten och minskar muskelnedbrytningen med förbättrad livskvalitet som följd. Nutritionen kan gärna vara energität med högt fett-glukos ratio och ges företrädesvis enteralt, men kan även kombineras med parenteral tillförsel.

I sen palliativ fas ska man överväga om insatt nutritionsstöd ska ändras eller till och med sättas ut. Fettrik och proteinrik föda kan ge illamående och försämrad livskvalitet. Förändrad smakupplevelse är vanligt. När patienten är i terminal sjukdomsfas krävs ofta enbart minimala mängder föda och lite vatten för att lindra törst och eventuell hunger.

Faktaruta

- Patienter skall regelbundet och rutinmässigt följas vad gäller näringsstatus och aptit.
- Undernäring och progressiv viktsförlust skall förebyggas och lindras hos patienter i palliativ sjukdomsfas (+++).
- COX-2 hämmare bör erbjudas patienter med förhöjda inflammationsparametrar (CRP, SR) i palliativ sjukdomsfas, om inte kontraindikationer föreligger (+++).
- Anemi skall behandlas och förebyggas i förekommande fall. EPO kan kombineras med COX-2 hämmare (+++).

ARBETSKOPIA

18. INDIKATORER-LEDTIDER

Av Anders Winbladh, Linköping och Mats Lindblad, Stockholm

Socialstyrelsens har av regeringen fått uppdraget att utarbeta nationella kvalitetsindikatorer som ska spegla olika aspekter av kvalitet inom hälso- och sjukvården. Indikatorerna ska vara tydliga, pålitliga, mätbara, accepterade och möjliga att registrera kontinuerligt i ledningssystem såsom register och andra datakällor. Uppdraget ska genomföras i samråd med Sveriges Kommuner och Landsting.

Den goda hälso- och sjukvården utmärks av att den är kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patient- och brukarfokuserad, effektiv, jämlik och förmedlad i rimlig tid. Kvalitetsindikatorer inom cancersjukvården kan identifiera förhållanden som bör studeras närmare när det gäller orsakssamband och möjligheter till förbättring.
Kvalitetsindikatorerna är också avsedda för:

- Lärande
- Kvalitetsförbättring
- Verksamhetsutveckling
- Redovisning och uppföljning på olika nivåer
- Styrning
- Underlag för avtal och ersättning
- Informerade val av vård- och omsorgsleverantör.

De övergripande kvalitetsindikatorer framtagna av SoS, SKL och landstingen för allmän cancersjukvård är:

1. Överlevnad och dödlighet
   Nuläge: Fem år efter att esofaguscancer diagnosticerats lever 10% medan 20-25% lever efter att ha diagnosticerats med ventrikelcancer. Av de som genomgår kurativt syftande kirurgi lever 30-35% efter 5 år. NREV har förutsättningar att öka denna kunskap både på populationsbasis och för subgrupper av patienter. Ett forskningsprojekt med data från NREV är i aktiv planeringsfas.
2. Multidisciplinär bedömning i enlighet med fastställda vårdprogram
   Nuläge: Registerutdrag från NREV 2008 och 2009 visar att 68% av patienter med cancer i esofagus-cardia hade fått sin behandlingsplan utfärdade av ett multidisciplinärt team. Andelen som bedömts av MDT hos patienter med ventrikelcancer var endast 42 %.
3. Täckningsgrad i nationellt kvalitetsregister med tillhörande regionalt/nationellt vårdprogram
   Nuläge: Täckningsgraderna i NREV har varit stabila strax över 90% sedan 2007.
4. Tid från remissutfärdande till första besök hos läkare på specialistmottagning
   Nuläge: Ett registerutdrag från 2008 och 2009 (2268 patienter) visade att väntetiden från diagnos (=biopsi) till behandlingsbeslut var i medel 30 dagar och i median 20 dagar (från 0 -489 dagar). Endast 39 % hade fått sin behandlingsplan inom 14 dagar från diagnos.
5. Tid från diagnostisk åtgärd till besked om diagnos
   Nuläge: Okänt. Parametern finns inte i NREV.
6. Tid från behandlingsbeslut till terapeutisk åtgärd vid nyupptäckt cancer
   Nuläge: Okänt. Tidigare har endast tid till operation varit känt, men då många patienter får neoadjuvant behandling kan inte denna ledtid värderas. Inklusionen av

ARBETSKOPIA

en onkologmodul inom NREV har nyligen startats och inom några år bör denna kvalitetsindikator bedömas.

7. Användning av NRS skala (Numeric Rating Scale, 0–10) för skattning av smärta i det palliativa skedet
   Nuläge: Okänt. Parametern finns inte i NREV.
8. Registrering av dödsfall i Svenska palliativregistret
   Nuläge: Okänt. Parametern finns inte i NREV, men ett samarbete med svenskt palliativvårdsregister har startats.
9. Ordination av opioid parenteralt vid behov mot smärta till patient i livets slutskede
   Nuläge: Okänt. Parametern finns inte i NREV.
10. Tillgång till kontaktsjuksköterska/motsvarande med tydligt definierat uppdrag och koordinerande funktion inom respektive verksamhet
    Nuläge: Okänt. Parametern finns inte i NREV.

Socialstyrelsen har ej berört resultatorienterade kvalitetsindikatorer såsom kirurgens (teamets) kompetens, sjukhusvolymer eller standardiserat omhändertagande av operationspreparat. I den internationella litteraturen hänvisas det ofta till att dessa indikatorer påverkar patientens prognos, dock har jämförelserna endast gjorts mellan olika medicinska centra. NREV har unika förutsättningar att på populationsbasis svara på om dessa indikatorer är relevanta i svensk vård av patienter med esofagus-ventrikelcancer.

En av de viktigaste kunskaperna från registerutdragen är den långa väntetiden från biopsi till behandlingsbeslut. Det finns vissa tolkningsproblem kring hur registreringen av dessa datum ska göras, men enheter som noterar att patienter får vänta längre än de rekommenderade 14 dagarna till behandlingsbeslut, bör bedöma om rutinerna kan förbättras. På sikt kan NREV-registrering användas för att identifiera problem i patientens vårdkedja. En tänkbar åtgärd är att inrätta kontaktsjuksköterska och/eller koordinatorer för att optimera kommunikation inom och mellan enheter/sjukhus som handlägger patienter med cancer i esofagus eller ventrikel.

Sammanfattningsvis är idag många av de viktigaste kvalitetsindikatorerna för en god vård av patienter med esofagus-ventrikelcancer okända. NREV kan idag ej användas för att svara på alla dessa frågor, men med stöd av de ovan framtagna indikatorerna kan registret infoga nya parametrar (t.ex. datum för delgivande av diagnos till patienten). Den nystartade onkologmodulen kommer inom kort kunna ge svar på ledtid från behandlingsbeslut till behandlingsstart, oavsett om behandlingen är kirurgisk eller onkologisk.

ARBETSKOPIA

19. KVALITETSREGISTER

Av Jan Johansson, Lund.

Nationellt kvalitetsregister för Esofagus- och ventrikelcancer startade 2006 efter ett beslut från SFÖAK (Svensk förening för övre abdominell kirurgi) om att förstärka kvalitetsarbetet kring olika kirurgiska verksamhetsområden. Registret är numera av SKL utsett som nationellt kvalitetsregister. I styrgruppen finns representanter för kirurgi, onkologi, patologi, epidemiologi, statistik, systemvetenskap och vårdvetenskap. Representation omfattar alla sjukhusnivåer, läkare, sjuksköterskor och representanter från onkologiskt centrum.

Syfte

Registret med registret skall vara ett stöd för lokalt förbättringsarbete och beskriva utveckling inom de aktuella diagnosområdena med avseende på behandling och komplikationer, utgöra underlag för analys och klinisk forskning inkluderande livskvalitet och hälsoekonomi.

Mål

- Att nå ett rikstäckande register för esofagus- och ventrikelcancer i Sverige. Ovanligare tumörformer som lymfom, sarkom, GIST, malignt melanom och carcinoider som registreras i andra register exkluderas från 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 utföra hälsoekonomiska analyser, utvärdera livskvalitet och underlätta för forskning inom området.

Innehåll

Utredning och behandlingsbeslut registreras för alla patienter. Vid resektionskirurgi registreras operationsdata omedelbart vid operation och efter en månad registreras komplikationer, överlevnad och PAD. Onkologisk behandling registreras i efterhand årligen. Ett år efter diagnosdatum ombeds alla patienter fylla i livskalitetsformulär och ett hälsoekonomiskt formulär.
Vidare innehåller registret väntetider mellan diagnos till behandlingsbeslut, väntetider mellan behandlingsbeslut till kirurgisk eller onkologisk åtgärd, om behandlingsbeslutet är taget i multidisciplinär konferens eller av enskild läkare, vårdtider, 30 dagars mortalitet, komplikationer, långtidsöverlevnad, livskvalitet.

Inklusionskriterier

- Enbart nydiagnostiserade fall med tumörer i esofagus- och ventrikel. Detta gäller oavsett behandling.
- Fall med grav dysplasi (cancer in situ).

ARBETSKOPIA

- Patienter som ej får behandling.
- Patienter utredda i utlandet men behandlade i Sverige

Exklusionskriterier

- Tumörfynd vid obduktion
- Fall då PAD endast anger misstanke om cancer
- Patienter som ej är mantalsskrivna i Sverige
- Från 2009-01-01 registreras inte malignt melanom, GIST, lymfom, sarkom och carcinoider och neuroendokrina cancrar i detta register. Dessa ska däremot canceranmälas.
- Patienter som behandlats utomlands. Om diagnostik skett i Sverige ska detta registreras

ARBETSKOPIA

20. INTERNETLÄNKAR TILL BILAGOR OCH GUIDELINES

The ESPEn guidelines for adult enteral nutrition; Non-surgical oncology. British Journal of Nutrition 2007;98:253-9

The ESPEn guidelines for adult parenteral nutrition Non-surgical oncology. Clinical Nutrition 2009; 28:359-479.

Parisklassifikationen av ytliga neoplasier i esofagus-ventrikel, colon i pdf-format: http://www.worldendo.org/paris-endo-classification.html

Rekommenderad PAD-mall: http://www.vinkcancer.se/Global/Diagnoser/esofagusventrikel/formul%c3%a4r/esofagusventrikel%20PADmall.pdf

Lathund för TNM-klassificering TNM 7 from 2011: http://www.vinkcancer.se/Global/Diagnoser/esofagusventrikel/IncaHelpFiles/NREV_TNM7.pdf

Kvalitetsindikatorer, dokumentering och PAD: KVAST | Svensk förening för Patologi

Socialstyrelsens riktlinjer för lungcancervård: http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-3-2

Socialstyrelsens vägledning Näring för god vård och omsorg. http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18400/2011-9-2.pdf

21. LITTERATURREFERENSER

1. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010.
2. Corley, D.A. and P.A. Buffler, *Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database*. Int J Epidemiol, 2001. **30**(6): p. 1415-25.
3. Enzinger, P.C. and R.J. Mayer, *Esophageal cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(23): p. 2241-52.
4. Cook, M.B., W.H. Chow, and S.S. Devesa, *Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005*. Br J Cancer, 2009. **101**(5): p. 855-9.
5. Devesa, S.S., W.J. Blot, and J.F. Fraumeni, Jr., *Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States*. Cancer, 1998. **83**(10): p. 2049-53.
6. *Cancer Statistics Sweden 1958-2009*. The National Board of Health and Welfare, 2011.
7. Vaughan, T.L., et al., *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): p. 85-92.
8. Lagergren, J., et al., *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): p. 340-6.
9. Chow, W.H., et al., *The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia*. JAMA, 1995. **274**(6): p. 474-7.

ARBETSKOPIA

10. Lagergren, J., et al., *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.* N Engl J Med, 1999. **340**(11): p. 825-31.
11. Farrow, D.C., et al., *Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer.* Cancer Causes Control, 2000. **11**(3): p. 231-8.
12. Gammon, M.D., et al., *Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia.* J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(17): p. 1277-84.
13. Wu, A.H., P. Wan, and L. Bernstein, *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): p. 721-32.
14. Chow, W.H., et al., *An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma.* Cancer Res, 1998. **58**(4): p. 588-90.
15. Ye, W., et al., *Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia.* J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(5): p. 388-96.
16. IARC, *Infection with Helicobacter pylori. In: Shistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*, in *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.*, IARC, Editor 1994, IARC: Lyon. p. 177-202.
17. Sundelof, M., et al., *Improved survival in both histologic types of oesophageal cancer in Sweden.* Int J Cancer, 2002. **99**(5): p. 751-4.
18. Rouvelas, I., et al., *Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study.* Lancet Oncol, 2005. **6**(11): p. 864-70.
19. Sant, M., et al., *EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary.* Eur J Cancer, 2009. **45**(6): p. 931-91.
20. Lepage, C., et al., *Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe.* Br J Surg, 2010. **97**(2): p. 235-9.
21. Lagergren, J. and P. Lagergren, *Oesophageal cancer.* BMJ, 2010. **341**: p. c6280.
22. Lagergren, J., et al., *Utility of endoscopic screening for upper gastrointestinal adenocarcinoma.* JAMA, 2000. **284**(8): p. 961-2.
23. Anderson, L., Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, *Relationship between Helicobacter pylori infection and gastrid atrophy and the stages of the oesophageal infalmmation, metaplasia, adenocarcinom sequence: results from the FINBAR casecontrol study.* Gut, 2008. **57:734-9**.
24. Rokkas, T., et al., *Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(12): p. 1413-7, 1417 e1-2.
25. Stewart, B., Kleihues, P, *World Cancer Report.* Lyon IARC Press, 2003.
26. Fuccio, L., L.H. Eusebi, and F. Bazzoli, *Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors.* World J Gastrointest Oncol, 2010. **2**(9): p. 342-7.
27. IARC, *International Agency for Research on Cancer.* Schistosomes, , 1994.
28. Fock, K.M., et al., *Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention.* J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(3): p. 351-65.
29. Wong, R.H., et al., *Actinomycosis: an often forgotten diagnosis.* Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2004. **12**(2): p. 165-7.
30. Asaka, M., M. Kato, and D.Y. Graham, *Prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication.* Intern Med, 2010. **49**(7): p. 633-6.
31. Malfertheiner, P., *Helicobacter pylori--a timeless source of lessons and research initiatives.* Helicobacter, 2007. **12 Suppl 2**: p. 85-9.
32. Rubenstein, J.H., et al., *Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans.* Gastrointest Endosc, 2008. **68**(5): p. 849-55.
33. Okines, A., et al., *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v50-4.

ARKTIKOPIA

34. Tentzeris, V., et al., *Poor awareness of symptoms of oesophageal cancer.* Interact CardioVasc Thorac Surg, 2011. **12**(1): p. 32-34.
35. Schwartz, S.I., ed. *Principles of Surgery* 6th edition ed. 1994, McGraw-Hill: Rochester, USA.
36. Gallo, A. and C. Cha, *Updates on esophageal and gastric cancers.* World J Gastroenterol, 2006. **12**(20): p. 3237-42.
37. Gibbs, J.F., et al., *The changing profile of esophageal cancer presentation and its implication for diagnosis.* J Natl Med Assoc, 2007. **99**(6): p. 620-6.
38. Ergul, E. and E.O. Gozetlik, *Emergency spontaneous gastric perforations: ulcus versus cancer.* Langenbecks Arch Surg, 2009. **394**(4): p. 643-6.
39. Fuchs, C.S. and R.J. Mayer, *Gastric carcinoma.* N Engl J Med, 1995. **333**(1): p. 32-41.
40. Riddell, R.H., et al., *Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications.* Hum Pathol, 1983. **14**(11): p. 931-68.
41. Wang, K.K. and R.E. Sampliner, *Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(3): p. 788-97.
42. Shi, X.Y., B. Bhagwandeen, and A.S. Leong, *p16, cyclin D1, Ki-67, and AMACR as markers for dysplasia in Barrett esophagus.* Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2008. **16**(5): p. 447-52.
43. Dorer, R. and R.D. Odze, *AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease.* Am J Surg Pathol, 2006. **30**(7): p. 871-7.
44. Souza, R.F., *Biomarkers in Barrett's Esophagus.* Tech Gastrointest Endosc, 2010. **12**(2): p. 116-1212.
45. Bosman, F.T.C., F. Hruban, RH, Theise, ND, *WHO classification of tumours of the digestive system. 4th Edition.* Lyon IARC Press, 2010.
46. Sobin, L., M. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours. 7 ed.* Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
47. Berger, A.C., et al., *Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival.* J Clin Oncol, 2005. **23**(19): p. 4330-7.
48. Chang, F., et al., *Histopathologic examination and reporting of esophageal carcinomas following preoperative neoadjuvant therapy: practical guidelines and current issues.* Am J Clin Pathol, 2008. **129**(2): p. 252-62.
49. Wu, T.T., et al., *Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome.* Am J Surg Pathol, 2007. **31**(1): p. 58-64.
50. Mansour, J.C., et al., *Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer?* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(12): p. 3412-8.
51. Keulers, B.J., et al., *Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information.* World J Surg, 2008. **32**(6): p. 964-70.
52. Lithner, M. and T. Zilling, *Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish).* Vård i Norden 1998; 18:31-33,39, 1998.
53. Burney, M., M. Purden, and L. McVey, *Patient satisfaction and nurses' perceptions of quality in an inpatient cardiology population.* J Nurs Care Qual, 2002. **16**(4): p. 56-67; quiz 68-9.
54. Jones, K.R., R.E. Burney, and B. Christy, *Patient expectations for surgery: are they being met?* Jt Comm J Qual Improv, 2000. **26**(6): p. 349-60.
55. Lithner, M. and T. Zilling, *Pre- and postoperative information needs.* Patient Educ Couns, 2000. **40**(1): p. 29-37.

ARBETSKOPIA

56. Reiner, B., et al., *The impact of routine CT of the chest on the diagnosis and management of newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck.* AJR Am J Roentgenol, 1997. **169**(3): p. 667-71.
57. Vikgren, J., et al., *Comparison of chest tomosynthesis and chest radiography for detection of pulmonary nodules: human observer study of clinical cases.* Radiology, 2008. **249**(3): p. 1034-41.
58. van Vliet, E.P., et al., *Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis.* Br J Cancer, 2008. **98**(3): p. 547-57.
59. van Vliet, E.P., et al., *Radiologist experience and CT examination quality determine metastasis detection in patients with esophageal or gastric cardia cancer.* Eur Radiol, 2008. **18**(11): p. 2475-84.
60. Hwang, S.W., et al., *Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography.* J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(3): p. 512-8.
61. Lee, I.J., et al., *Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2).* Radiology, 2010. **255**(3): p. 805-14.
62. Moschetta, M., et al., *Preoperative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings.* Eur Radiol, 2010. **20**(1): p. 138-45.
63. Pan, Z., et al., *Determining gastric cancer resectability by dynamic MDCT.* Eur Radiol, 2010. **20**(3): p. 613-20.
64. Vazquez-Sequeiros, E., et al., *Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma.* Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1626-35.
65. Takizawa, K., et al., *Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography.* J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(10): p. 1687-91.
66. van Vliet, E.P., et al., *Detection of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: a diagnostic decision analysis.* Br J Cancer, 2007. **97**(7): p. 868-76.
67. Hanamiya, M., et al., *Frequency and significance of pulmonary nodules on thin-section CT in patients with extrapulmonary malignant neoplasms.* Eur J Radiol, 2010.
68. Quint, L.E., C.H. Park, and M.D. Iannettoni, *Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms.* Radiology, 2000. **217**(1): p. 257-61.
69. Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker, *Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment.* Radiology, 2010. **257**(3): p. 674-84.
70. Riddell, A.M., et al., *The appearances of oesophageal carcinoma demonstrated on high-resolution, T2-weighted MRI, with histopathological correlation.* Eur Radiol, 2007. **17**(2): p. 391-9.
71. Anzidei, M., et al., *Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology.* Radiol Med, 2009. **114**(7): p. 1065-79.
72. Tatsumi, Y., et al., *Preoperative diagnosis of lymph node metastases in gastric cancer by magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10.* Gastric Cancer, 2006. **9**(2): p. 120-8.
73. Nishimura, H., et al., *Preoperative esophageal cancer staging: magnetic resonance imaging of lymph node with ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide.* J Am Coll Surg, 2006. **202**(4): p. 604-11.
74. Cabassa, P., et al., *Liver metastases: Sulphur hexafluoride-enhanced ultrasonography for lesion detection: a systematic review.* Ultrasound Med Biol, 2010. **36**(10): p. 1561-7.
75. Sim, S.H., et al., *The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence.* BMC Cancer, 2009. **9**: p. 73.

ARBEITSKOPIA

76. Kim, S.J., et al., *Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer.* Radiology, 2009. **253**(2): p. 407-15.
77. van Heijl, M., et al., *Diagnostic strategies for pre-treatment staging of patients with oesophageal cancer.* Dig Surg, 2009. **26**(2): p. 149-55.
78. Schreurs, L.M., et al., *Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction.* Eur J Radiol, 2008. **67**(1): p. 105-11.
79. Gabrielsen, T.O., et al., *Esophageal carcinoma metastatic to the brain: clinical value and cost-effectiveness of routine enhanced head CT before esophagectomy.* AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(9): p. 1915-21.
80. Himeno, S., et al., *Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography.* Jpn J Clin Oncol, 2002. **32**(9): p. 340-6.
81. Kato, H., et al., *The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma.* Cancer, 2005. **103**(1): p. 148-56.
82. Mamede, M., et al., *Pre-operative estimation of esophageal tumor metabolic length in FDG-PET images with surgical pathology confirmation.* Ann Nucl Med, 2007. **21**(10): p. 553-62.
83. Zhong, X., et al., *Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(1): p. 136-41.
84. van Westreenen, H.L., et al., *Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer.* J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3805-12.
85. Imdahl, A., et al., *Impact of FDG-PET for staging of oesophageal cancer.* Langenbecks Arch Surg, 2004. **389**(4): p. 283-8.
86. Katsoulis, I.E., et al., *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative staging of thoracic oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer: a prospective study.* Int J Surg, 2007. **5**(6): p. 399-403.
87. Noble, F., et al., *Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study.* Clin Radiol, 2009. **64**(7): p. 699-705.
88. Flamen, P., et al., *The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **120**(6): p. 1085-92.
89. Guo, H., et al., *Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus.* J Nucl Med, 2007. **48**(8): p. 1251-8.
90. Sun, L., et al., *Clinical usefulness of 18F-FDG PET/CT in the restaging of esophageal cancer after surgical resection and radiotherapy.* World J Gastroenterol, 2009. **15**(15): p. 1836-42.
91. Teyton, P., et al., *Use of positron emission tomography in surgery follow-up of esophageal cancer.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(3): p. 451-8.
92. Javeri, H., et al., *The higher the decrease in the standardized uptake value of positron emission tomography after chemoradiation, the better the survival of patients with gastroesophageal adenocarcinoma.* Cancer, 2009. **115**(22): p. 5184-92.
93. Lordick, F., et al., *PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial.* Lancet Oncology, 2007. **8**(9): p. 797-805.
94. Swisher, S.G., et al., *2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma.* Cancer, 2004. **101**(8): p. 1776-85.
95. Smithers, B.M., et al., *Positron emission tomography and pathological evidence of response to neoadjuvant therapy in adenocarcinoma of the esophagus.* Dis Esophagus, 2008. **21**(2): p. 151-8.

ARBETSKOPIA

96. Vallbohmer, D., et al., *[18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer.* Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 888-94.
97. Schmidt, M., et al., *Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(5): p. 735-44.
98. Roedl, J.B., et al., *Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation.* Radiother Oncol, 2008. **89**(3): p. 278-86.
99. Roedl, J.B., et al., *Assessment of treatment response and recurrence in esophageal carcinoma based on tumor length and standardized uptake value on positron emission tomography-computed tomography.* Ann Thorac Surg, 2008. **86**(4): p. 1131-8.
100. Kwee, R.M., *Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review.* Radiology, 2010. **254**(3): p. 707-17.
101. Ngamruengphong, S., et al., *Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: an updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Dis Esophagus, 2010. **23**(3): p. 216-31.
102. Suttie, S.A., A.E. Welch, and K.G. Park, *Positron emission tomography for monitoring response to neoadjuvant therapy in patients with oesophageal and gastro-oesophageal junction carcinoma.* Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(10): p. 1019-29.
103. Westerterp, M., et al., *Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy--systematic review.* Radiology, 2005. **236**(3): p. 841-51.
104. Rizk, N., et al., *Preoperative 18[F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake values predict survival after esophageal adenocarcinoma resection.* Ann Thorac Surg, 2006. **81**(3): p. 1076-81.
105. Sepesi, B., et al., *Does the value of PET-CT extend beyond pretreatment staging? An analysis of survival in surgical patients with esophageal cancer.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(12): p. 2121-7.
106. Shenfine, J., et al., *Prognostic value of maximum standardized uptake values from preoperative positron emission tomography in resectable adenocarcinoma of the esophagus treated by surgery alone.* Dis Esophagus, 2009. **22**(8): p. 668-75.
107. van Heijl, M., et al., *Influence of ROI definition, partial volume correction and SUV normalization on SUV-survival correlation in oesophageal cancer.* Nucl Med Commun, 2010. **31**(7): p. 652-8.
108. Rizk, N.P., et al., *Predictive value of initial PET-SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma.* J Thorac Oncol, 2009. **4**(7): p. 875-9.
109. Pan, L., et al., *Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009. **21**(9): p. 1008-15.
110. Leong, T., et al., *A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer.* Radiother Oncol, 2006. **78**(3): p. 254-61.
111. Moureau-Zabotto, L., et al., *Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(2): p. 340-5.
112. Schreurs, L.M., et al., *Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on computed tomography defined target volumes in radiation treatment planning of esophageal cancer: reduction in geographic misses with equal inter-observer variability: PET/CT improves esophageal target definition.* Dis Esophagus, 2010. **23**(6): p. 493-501.

ARBETSKOPIA

113. Muijs, C.T., et al., *Consequences of additional use of PET information for target volume delineation and radiotherapy dose distribution for esophageal cancer.* Radiother Oncol, 2009. **93**(3): p. 447-53.
114. Dassen, A.E., et al., *FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer.* Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(5): p. 449-55.
115. Kwee, R.M. and T.C. Kwee, *Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer.* Gastric Cancer, 2009. **12**(1): p. 6-22.
116. Hur, H., et al., *The efficacy of preoperative PET/CT for prediction of curability in surgery for locally advanced gastric carcinoma.* World J Surg Oncol, 2010. **8**: p. 86.
117. Yoshioka, T., et al., *Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer.* J Nucl Med, 2003. **44**(5): p. 690-9.
118. Kinkel, K., et al., *Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis.* Radiology, 2002. **224**(3): p. 748-56.
119. Bilici, A., et al., *The role of (1)F-FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent gastric cancer after initial surgical resection: can the results of FDG PET/CT influence patients' treatment decision making?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011. **38**(1): p. 64-73.
120. De Potter, T., et al., *Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(4): p. 525-9.
121. Nakamoto, Y., et al., *Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study.* Jpn J Clin Oncol, 2009. **39**(5): p. 297-302.
122. Park, M.J., et al., *Detecting recurrence of gastric cancer: the value of FDG PET/CT.* Abdom Imaging, 2009. **34**(4): p. 441-7.
123. Di Fabio, F., et al., *The predictive value of 18F-FDG-PET early evaluation in patients with metastatic gastric adenocarcinoma treated with chemotherapy plus cetuximab.* Gastric Cancer, 2007. **10**(4): p. 221-7.
124. Ott, K., et al., *Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial.* J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4604-10.
125. Vallbohmer, D., et al., *[18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer.* J Surg Oncol, 2010. **102**(2): p. 135-40.
126. Chung, H.W., et al., *High FDG uptake in PET/CT predicts worse prognosis in patients with metastatic gastric adenocarcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol, 2010. **136**(12): p. 1929-35.
127. Graham, D.Y. and J.W. Sackman, *Mechanism of increase in steatorrhea with calcium and magnesium in exocrine pancreatic insufficiency: an animal model.* Gastroenterology, 1982. **83**(3): p. 638-44.
128. Sharma, P., et al., *The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria.* Gastroenterology, 2006. **131**(5): p. 1392-9.
129. Mannath, J., et al., *Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis.* Endoscopy, 2010. **42**(5): p. 351-9.
130. Curvers, W.L., et al., *Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus.* Gastroenterology, 2010. **139**(4): p. 1106-14.
131. Curvers, W.L., et al., *Endoscopic trimodal imaging versus standard video endoscopy for detection of early Barrett's neoplasia: a multicenter, randomized, crossover study in general practice.* Gastrointest Endosc, 2011. **73**(2): p. 195-203.
132. Mannath, J. and K. Ragunath, *Era of Barrett's surveillance: does equipment matter?* World J Gastroenterol, 2010. **16**(37): p. 4640-5.

ARBETSKOPIA

133. *Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract.* Endoscopy, 2005. **37**(6): p. 570-8.
134. Dubuc, J., 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): p. 690-5.
135. Muto, M., 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): p. 1566-72.
136. May, A., 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): p. 634-40.
137. Polkowski, M., *Endosonographic staging of upper intestinal malignancy.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. **23**(5): p. 649-61.
138. Pech, O., E. Gunter, and C. Ell, *Endosonography of high-grade intra-epithelial neoplasia/early cancer.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. **23**(5): p. 639-47.
139. Hassan, H., P. Vilmann, and V. Sharma, *Impact of EUS-guided FNA on management of gastric carcinoma.* Gastrointest Endosc, 2010. **71**(3): p. 500-4.
140. Cheifetz, R.E. and P.T. Phang, *Evaluating learning and knowledge retention after a continuing medical education course on total mesorectal excision for surgeons.* Am J Surg, 2006. **191**(5): p. 687-90.
141. Sharma, A., et al., *Colorectal MDTs: the team's perspective.* Colorectal Dis, 2008. **10**(1): p. 63-8.
142. Ruhstaller, T., et al., *The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities.* Eur J Cancer, 2006. **42**(15): p. 2459-62.
143. *Manual for cancer services.* Health LDo, 2004.
144. *Improving outcomes in upper gastro- intestinal cancers.* The Manual 2001.
145. Allum, W.H., et al., *Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer.* Gut, 2002. **50 Suppl 5**: p. v1-23.
146. Courrech Staal, E.F., et al., *Quality-of-care indicators for oesophageal cancer surgery: A review.* Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(11): p. 1035-43.
147. Stephens, M.R., et al., *Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer.* Dis Esophagus, 2006. **19**(3): p. 164-71.
148. Clark, G.W., et al., *Carcinoma of the oesophagus: the time for a multidiciplinary approach?* Surg Oncol, 1996. **5**(4): p. 149-64.
149. Davies, A.R., et al., *The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer.* Dis Esophagus, 2006. **19**(6): p. 496-503.
150. Borrill, C., et al., *Team working and effectiveness in health care.* Br J Health Care Manage, 2000.
151. Haward, R.A., *Using service guidance to shape the delivery of cancer services: experience in the UK.* Br J Cancer, 2003. **89 Suppl 1**: p. S12-4.
152. Blazeby, J.M., et al., *Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams.* Ann Oncol, 2006. **17**(3): p. 457-60.
153. Piccirillo, J.F., et al., *Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(10): p. 1172-9.
154. Sharma, R., K. Shah, and E. Glatstein, *www.thelancet.com/oncology2009;10:98-9*. 2009.
155. MacDermid, E., et al., *Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team.* Colorectal Dis, 2009. **11**(3): p. 291-5.
156. Bower, M.R. and R.C. Martin, 2nd, *Nutritional management during neoadjuvant therapy for esophageal cancer.* J Surg Oncol, 2009. **100**(1): p. 82-7.
157. *Evidence based practice guidelines for the nutritional management of malnutrition in adult patients across the continuum of care. Dietitians Association of Australia, Nutrition and Dietics.* 2009.

ARHETSKOPIA

158. Grotenhuis, B.A., et al., *Preoperative risk assessment and prevention of complications in patients with esophageal cancer.* J Surg Oncol, 2010. **101**(3): p. 270-8.
159. *Nutrition support in adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition* National Collaborating Centre for Acute Care, National Institute for Health and Clinical, 2006.
160. Bosaeus, I., P. Daneryd, and K. Lundholm, *Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients.* J Nutr, 2002. **132**(11 Suppl): p. 3465S-3466S.
161. Tisdale, M.J., *Cancer cachexia.* Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(2): p. 146-51.
162. Hyltander, A., et al., *Beta-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients.* Eur J Cancer, 2000. **36**(3): p. 330-4.
163. Huhmann, M.B. and D.A. August, *Nutrition support in surgical oncology.* Nutr Clin Pract, 2009. **24**(4): p. 520-6.
164. Kondrup, J., et al., *ESPEN guidelines for nutrition screening 2002.* Clin Nutr, 2003. **22**(4): p. 415-21.
165. Stratton, R., C. Green, and E. M., *Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment.* Wallingford: Cabi Publishing, 2003.
166. Stratton, R.J. and M. Elia, *Who benefits from nutritional support: what is the evidence?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(5): p. 353-8.
167. Arends, J., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology.* Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 245-59.
168. Weimann, A., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation.* Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 224-44.
169. Cerantola, Y., et al., *Immunonutrition in gastrointestinal surgery.* Br J Surg, 2011. **98**(1): p. 37-48.
170. Cappell, M.S., *Risk factors and risk reduction of malignant seeding of the percutaneous endoscopic gastrostomy track from pharyngoesophageal malignancy: a review of all 44 known reported cases.* Am J Gastroenterol, 2007. **102**(6): p. 1307-11.
171. Morita, M., et al., *Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: epidemiology, clinical findings, and prevention.* Int J Clin Oncol, 2010. **15**(2): p. 126-34.
172. Lindstrom, D., et al., *Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial.* Ann Surg, 2008. **248**(5): p. 739-45.
173. Sadr Azodi, O., et al., *The efficacy of a smoking cessation programme in patients undergoing elective surgery: a randomised clinical trial.* Anaesthesia, 2009. **64**(3): p. 259-65.
174. Tonnesen, H., et al., *Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial.* BMJ, 1999. **318**(7194): p. 1311-6.
175. Ajani, J.A., et al., *Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma.* J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2403-11.
176. Ajani, J.A., et al., *Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma.* J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(22): p. 1839-44.
177. Ajani, J.A., et al., *Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy.* Cancer, 1991. **68**(7): p. 1501-6.
178. Crookes, P., et al., *Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report.* Cancer, 1997. **79**(9): p. 1767-75.
179. Yonemura, Y., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer.* World J Surg, 1993. **17**(2): p. 256-61; discussion 261-2.
180. Schuhmacher, C., 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): p. 5210-8.

APBETSKOPIA

181. Ravry MJ, M.M., Omura GA, Esseese I, Bartolucci A., *Phase II evaluation of cisplatin in squamous carcinoma of the esophagus: a Southeastern Cancer Study Group trial.* Cancer Treat Rep. , 1985. **(12)**(Dec;69): p. 1457-8.
182. Bleiberg, H., et al., *Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer.* European Journal of Cancer, 1997. **33**(8): p. 1216-1220.
183. Polee, M.B., et al., *Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer.* Br J Cancer, 2002. **86**(5): p. 669-673.
184. Ilson, D., *Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer.* Oncology (Williston Park). 2004. **(14 Suppl 14)**(Dec;18): p. 22-5.
185. Ajani, J.A., et al., *Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial.* Journal of Clinical Oncology. **28**(9): p. 1547-1553.
186. Cunningham, D., et al., *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.* N Engl J Med, 2008. **358**(1): p. 36-46.
187. Ross, P., et al., *Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer.* J Clin Oncol, 2002. **20**(8): p. 1996-2004.
188. Al-Batran, S.E., 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): p. 1435-42.
189. Dank, M., 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: p. mdn166.
190. Cunningham, D., et al., *Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer.* New England Journal of Medicine, 2008. **358**(1): p. 36-46.
191. Ross, P., et al., *Prospective Randomized Trial Comparing Mitomycin, Cisplatin, and Protracted Venous-Infusion Fluorouracil (PVI 5-FU) With Epirubicin, Cisplatin, and PVI 5-FU in Advanced Esophagogastric Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(8): p. 1996-2004.
192. Al-Batran, S.-E., et al., *Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(9): p. 1435-1442.
193. Dank, M., 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.* Annals of Oncology, 2008. **19**(8): p. 1450-1457.
194. Bhansali, M.S., et al., *Historical control bias: adjuvant chemotherapy in esophageal cancer.* Dis Esophagus, 1997. **10**(1): p. 51-4.
195. Bhansali, M.S., et al., *Chemotherapy for carcinoma of the esophagus: a comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and of historical control studies.* Ann Oncol, 1996. **7**(4): p. 355-9.
196. Fok, M., et al., *Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study.* Surgery, 1993. **113**(2): p. 138-47.
197. Tachibana, M., et al., *Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial.* Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(7): p. 580-7.
198. Sykes, A.J., et al., *Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery.* Radiother Oncol, 1998. **48**(1): p. 15-21.

ARBETSKOPIA

199. Xiao, Z.F., et al., *Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients.* Ann Thorac Surg, 2003. **75**(2): p. 331-6.
200. Arnott, S.J., et al., *Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD001799.
201. Malthaner, R. and D. Fenlon, *Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD001556.
202. Allum, W.H., et al., *Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(30): p. 5062-7.
203. Gebski, V., et al., *Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis.* Lancet Oncology, 2007. **8**(3): p. 226-34.
204. Sjoquist, K.M., et al., *Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis.* Lancet Oncology, 2011. **12**(7): p. 681-92.
205. Cunningham, D., et al., *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.* N Engl J Med, 2006. **355**(1): p. 11-20.
206. Ychou, M., 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): p. 1715-21.
207. Earle, C.C. and J.A. Maroun, *Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials.* Eur J Cancer, 1999. **35**(7): p. 1059-64.
208. Gianni, L., et al., *Meta-analyses of randomized trials of adjuvant chemotherapy in gastric cancer.* Ann Oncol, 2001. **12**(8): p. 1178-80.
209. Hermans, J., et al., *Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials.* J Clin Oncol, 1993. **11**(8): p. 1441-7.
210. Mari, E., et al., *Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente).* Ann Oncol, 2000. **11**(7): p. 837-43.
211. Yao, J.C. and J.A. Ajani, *Therapy of localized gastric cancer: preoperative and postoperative approaches.* Ann Oncol, 2002. **13 Suppl 4**: p. 7-12.
212. Janunger, K.G., et al., *A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer.* Acta Oncol, 2001. **40**(2-3): p. 309-26.
213. Sakuramoto, S., et al., *Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine.* N Engl J Med, 2007. **357**(18): p. 1810-20.
214. Ajani, J.A., 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): p. 1547-53.
215. Fujimura, T., et al., *Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study.* World J Surg, 1994. **18**(1): p. 150-5.
216. Fujimura, T., et al., *[Chemohyperthermic peritoneal perfusion and subtotal peritonectomy for peritonitis carcinomatosa in gastroenteric cancer].* Gan To Kagaku Ryoho, 1995. **22**(11): p. 1610-2.
217. Macdonald, J.S., et al., *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.* N Engl J Med, 2001. **345**(10): p. 725-30.
218. Ajani, J.A., et al., *Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response.* J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3953-8.
219. Harrison, J.D., et al., *The effect of tamoxifen and estrogen receptor status on survival in gastric carcinoma.* Cancer, 1989. **64**(5): p. 1007-10.

ARBETSKOPIA

220. Primrose, J.N., et al., *A prospective randomised controlled study of the use of ranitidine in patients with gastric cancer. Yorkshire GI Tumour Group.* Gut, 1998. **42**(1): p. 17-9.
221. Sakamoto, J., et al., *Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 for patients with curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials.* J Immunother, 2002. **25**(5): p. 405-12.
222. Han, S., et al., *Control of COX-2 gene expression through peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human cervical cancer cells.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(12): p. 4627-35.
223. Sugarbaker, P.H., W. Yu, and Y. Yonemura, *Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer.* Semin Surg Oncol, 2003. **21**(4): p. 233-48.
224. Abe, M., Y. Nishimura, and Y. Shibamoto, *Intraoperative radiation therapy for gastric cancer.* World J Surg, 1995. **19**(4): p. 544-7.
225. Sindelar, W.F., et al., *Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach.* Am J Surg, 1993. **165**(1): p. 178-86; discussion 186-7.
226. Zingg, U., et al., *Risk prediction scores for postoperative mortality after esophagectomy: validation of different models.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(4): p. 611-8.
227. Kinugasa, S., et al., *Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy.* J Surg Oncol, 2004. **88**(2): p. 71-7.
228. Murray, P., et al., *Preoperative shuttle walking testing and outcome after oesophagogastrectomy.* Br J Anaesth, 2007. **99**(6): p. 809-11.
229. Brodner, G., et al., *A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy.* Anesth Analg, 1998. **86**(2): p. 228-34.
230. Jiang, K., et al., *Fast track clinical pathway implications in esophagogastrectomy.* World J Gastroenterol, 2009. **15**(4): p. 496-501.
231. Low, D.E., 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): p. 1395-402; discussion 1402.
232. Flisberg, P., et al., *Pain relief after esophagectomy: Thoracic epidural analgesia is better than parenteral opioids.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001. **15**(3): p. 282-7.
233. Rudin, A., et al., *Thoracic epidural analgesia or intravenous morphine analgesia after thoracoabdominal esophagectomy: a prospective follow-up of 201 patients.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2005. **19**(3): p. 350-7.
234. Michelet, P., et al., *Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy.* Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(5): p. 587-94.
235. Cense, H.A., et al., *Association of no epidural analgesia with postoperative morbidity and mortality after transthoracic esophageal cancer resection.* J Am Coll Surg, 2006. **202**(3): p. 395-400.
236. Michelet, P., et al., *Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia.* Chest, 2005. **128**(5): p. 3461-6.
237. Tachibana, M., et al., *One-lung or two-lung ventilation during transthoracic oesophagectomy?* Can J Anaesth, 1994. **41**(8): p. 710-5.
238. Tsai, J.A., et al., *One-lung ventilation during thoracoabdominal esophagectomy elicits complement activation.* J Surg Res, 2009. **152**(2): p. 331-7.
239. Zingg, U., 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): p. 50-7.
240. Michelet, P., et al., *Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study.* Anesthesiology, 2006. **105**(5): p. 911-9.
241. Nakazawa, 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): p. 199-203.

ARBEJDSKOPIA

242. Engelman, E. and C. Maeyens, *Effect of preoperative single-dose corticosteroid administration on postoperative morbidity following esophagectomy.* J Gastrointest Surg, 2010. **14**(5): p. 788-804.
243. Chandrashekar, M.V., et al., *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): p. 474-9.
244. Yap, F.H., et al., *Early extubation after transthoracic oesophagectomy.* Hong Kong Med J, 2003. **9**(2): p. 98-102.
245. Oohashi, S. and H. Endoh, *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): p. 21-5.
246. Wei, S., et al., *Association of perioperative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer.* Ann Thorac Surg, 2008. **86**(1): p. 266-72.
247. Tandon, P.N., *Acute subdural haematoma : a reappraisal.* Neurol India, 2001. **49**(1): p. 3-10.
248. Michelet, P., et al., *Non-invasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy.* Br J Surg, 2009. **96**(1): p. 54-60.
249. Murthy, S.C., et al., *Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(4): p. 1162-7.
250. Kimura, T., et al., *Alterations in spectral characteristics of heart rate variability as a correlate of cardiac autonomic dysfunction after esophagectomy or pulmonary resection.* Anesthesiology, 1996. **84**(5): p. 1068-76.
251. Amar, D., et al., *Symptomatic tachydysrhythmias after esophagectomy: incidence and outcome measures.* Ann Thorac Surg, 1996. **61**(5): p. 1506-9.
252. Tisdale, J.E., et al., *A randomized, controlled study of amiodarone for prevention of atrial fibrillation after transthoracic esophagectomy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **140**(1): p. 45-51.
253. Ahn, H.J., et al., *Thoracic epidural anesthesia does not improve the incidence of arrhythmias after transthoracic esophagectomy.* Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **28**(1): p. 19-21.
254. Walther, B., et al., *Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis.* Ann Surg, 2003. **238**(6): p. 803-12; discussion 812-4.
255. Orringer, M.B., et al., *Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned.* Ann Surg, 2007. **246**(3): p. 363-72; discussion 372-4.
256. Nishihira, T., K. Hirayama, and S. Mori, *A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus.* Am J Surg, 1998. **175**(1): p. 47-51.
257. *AJCC, Cancer Staging Handbook; seventh edition.* 2010.
258. Hulscher, J.B., et al., *Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.* N Engl J Med, 2002. **347**(21): p. 1662-9.
259. Johansson, J., et al., *Two different surgical approaches in the treatment of adenocarcinoma at the gastroesophageal junction.* World J Surg, 2008. **32**(6): p. 1013-20.
260. Fayter, D., et al., *A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin.* Health Technol Assess, 2010. **14**(37): p. 1-288.
261. Bozzetti, F., *Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients.* Support Care Cancer, 2009. **17**(3): p. 279-84.

ARHETSKOPIA

262. Bozzetti, F., et al., *Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group.* Ann Surg, 1999. **230**(2): p. 170-8.
263. Gouzi, J.L., et al., *Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study.* Ann Surg, 1989. **209**(2): p. 162-6.
264. Davies, J., et al., *Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life.* World J Surg, 1998. **22**(10): p. 1048-55.
265. Zilling, T.L., et al., *Prediction of survival in gastric carcinoma and a new histopathologic approach.* Anticancer Res, 1989. **9**(2): p. 487-99.
266. Maruyama, K., et al., *Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach.* Semin Oncol, 1996. **23**(3): p. 360-8.
267. Olbe, L. and L. Lundell, *Intestinal function after total gastrectomy and possible consequences of gastric replacement.* World J Surg, 1987. **11**(6): p. 713-9.
268. Zilling, T., et al., *Nutritional state, growth rate, and morphology after total gastrectomy with restoration of duodenal passage or Roux-en-Y oesophagojejunostomy with or without a pouch: an experimental study in pigs.* Eur J Surg, 1998. **164**(5): p. 377-84.
269. Bonenkamp, J.J., et al., *Extended lymph-node dissection for gastric cancer.* N Engl J Med, 1999. **340**(12): p. 908-14.
270. Hartgrink, H.H., 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): p. 2069-77.
271. Cuschieri, A., et al., *Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group.* Lancet, 1996. **347**(9007): p. 995-9.
272. Cuschieri, A., et al., *Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group.* Br J Cancer, 1999. **79**(9-10): p. 1522-30.
273. Wu, C.W., et al., *Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial.* Lancet Oncology, 2006. **7**(4): p. 309-15.
274. Sasako, M., et al., *D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer.* N Engl J Med, 2008. **359**(5): p. 453-62.
275. McCulloch, P., et al., *Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD001964.
276. Lo, S.S., et al., *Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer.* World J Surg, 2002. **26**(6): p. 678-82.
277. Stein, H.J., et al., *Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection.* Ann Surg, 2005. **242**(4): p. 566-73; discussion 573-5.
278. Falk, G.W., et al., *Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia.* Gastrointest Endosc, 1999. **49**(2): p. 170-6.
279. Reed, M.F., et al., *Surgical treatment of esophageal high-grade dysplasia.* Ann Thorac Surg, 2005. **79**(4): p. 1110-5; discussion 1110-5.
280. Konda, V.J., et al., *Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated?* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(2): p. 159-64.
281. Wolfsen, H.C., L.L. Hemminger, and K.R. DeVault, *Recurrent Barrett's esophagus and adenocarcinoma after esophagectomy.* BMC Gastroenterol, 2004. **4**: p. 18.
282. Ono, H., et al., *Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer.* Gut, 2001. **48**(2): p. 225-9.
283. Ell, C., et al., *Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer).* Gastrointest Endosc, 2007. **65**(1): p. 3-10.

ARBETSKOPIA

284. Schnell, T.G., et al., *Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia.* Gastroenterology, 2001. **120**(7): p. 1607-19.
285. May, A., et al., *Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(10): p. 1085-91.
286. Hornick, J.L., et al., *Buried Barrett's epithelium following photodynamic therapy shows reduced crypt proliferation and absence of DNA content abnormalities.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(1): p. 38-47.
287. Shaheen, N.J., et al., *Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia.* N Engl J Med, 2009. **360**(22): p. 2277-88.
288. Pech, O., 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): p. 1200-6.
289. Shimizu, Y., et al., *Endoscopic clip application for closure of esophageal perforations caused by EMR.* Gastrointest Endosc, 2004. **60**(4): p. 636-9.
290. Tsunada, S., et al., *Endoscopic closure of perforations caused by EMR in the stomach by application of metallic clips.* Gastrointest Endosc, 2003. **57**(7): p. 948-51.
291. Giovannini, M., et al., *Circumferential endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus with high-grade intraepithelial neoplasia or mucosal cancer. Preliminary results in 21 patients.* Endoscopy, 2004. **36**(9): p. 782-7.
292. Peters, F.P., et al., *Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study.* Am J Gastroenterol, 2006. **101**(7): p. 1449-57.
293. Hage, M., et al., *Molecular evaluation of ablative therapy of Barrett's oesophagus.* J Pathol, 2005. **205**(1): p. 57-64.
294. Greenstein, A.J., J.P. Wisnivesky, and V.R. Litle, *Effect of local therapy for the treatment of superficial esophageal cancer in non-operative candidates.* Dis Esophagus, 2008. **21**(8): p. 673-8.
295. Das, A., et al., *A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(6): p. 1340-5.
296. Pacifico, R.J., et al., *Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2003. **1**(4): p. 252-7.
297. Prasad, G.A., et al., *Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus.* Gastroenterology, 2007. **132**(4): p. 1226-33.
298. Schembre, D.B., et al., *Treatment of Barrett's esophagus with early neoplasia: a comparison of endoscopic therapy and esophagectomy.* Gastrointest Endosc, 2008. **67**(4): p. 595-601.
299. Yachimski, P., et al., *Treatment of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or cancer: predictors of surgical versus endoscopic therapy.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(11): p. 1206-11.
300. Gotoda, 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): p. 219-225.
301. Yamao, T., et al., *Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma.* Cancer, 1996. **77**(4): p. 602-6.
302. Kojima, T., et al., *Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature.* Gastrointest Endosc, 1998. **48**(5): p. 550-4; discussion 554-5.
303. Tada, M., et al., *Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan.* J Gastroenterol Hepatol, 2000. **15 Suppl**: p. D98-102.
304. Uedo, N., et al., *Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer.* Gastric Cancer, 2006. **9**(2): p. 88-92.

ARHEISKOPIA

305. Giovannini, M., et al., *Endoscopic mucosal resection (EMR): results and prognostic factors in 21 patients.* Endoscopy, 1999. **31**(9): p. 698-701.
306. Oda, I., et al., *A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer.* Gastric Cancer, 2006. **9**(4): p. 262-70.
307. Kondo, H., et al., *Early gastric cancer: endoscopic mucosal resection.* Ann Ital Chir, 2001. **72**(1): p. 27-31.
308. Miyata, M., et al., *What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resection for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions.* Endoscopy, 2000. **32**(10): p. 773-8.
309. Watanabe, Y., et al., *Safer endoscopic gastric mucosal resection: preoperative proton pump inhibitor administration.* J Gastroenterol Hepatol, 2006. **21**(11): p. 1675-80.
310. Kim, H.S., 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): p. 577-83.
311. Nishida, T., et al., *[Comparison of endoscopic therapy and conventional surgery for the treatment of early gastric cancer in elderly patients].* Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 1993. **30**(5): p. 376-81.
312. Charoenkwan, K., G. Phillipson, and T. Vutyavanich, *Early versus delayed (traditional) oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD004508.
313. Hirao, M., et al., *Patient-controlled dietary schedule improves clinical outcome after gastrectomy for gastric cancer.* World J Surg, 2005. **29**(7): p. 853-7.
314. Cerfolio, R.J., et al., *Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy.* Chest, 2004. **126**(4): p. 1187-94.
315. Tomaszek, S.C., et al., *An alternative postoperative pathway reduces length of hospitalisation following oesophagectomy.* Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **37**(4): p. 807-13.
316. Grantcharov, T.P. and H. Kehlet, *Laparoscopic gastric surgery in an enhanced recovery programme.* Br J Surg, 2010. **97**(10): p. 1547-51.
317. Yang, Z., Q. Zheng, and Z. Wang, *Meta-analysis of the need for nasogastric or nasojejunal decompression after gastrectomy for gastric cancer.* Br J Surg, 2008. **95**(7): p. 809-16.
318. Miyazaki, T., et al., *Predictive value of blood flow in the gastric tube in anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy.* World J Surg, 2002. **26**(11): p. 1319-23.
319. Tonouchi, H., et al., *Diagnostic sensitivity of contrast swallow for leakage after gastric resection.* World J Surg, 2007. **31**(1): p. 128-31.
320. Bohner, H., et al., *Detection and prognosis of recurrent gastric cancer--is routine follow-up after gastrectomy worthwhile?* Hepatogastroenterology, 2000. **47**(35): p. 1489-94.
321. Eom, B.W., et al., *Oncologic effectiveness of regular follow-up to detect recurrence after curative resection of gastric cancer.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 358-64.
322. Kodera, Y., et al., *Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit.* Ann Surg Oncol, 2003. **10**(8): p. 898-902.
323. Lee, J.E., et al., *The role of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of gastric cancer recurrence after curative gastrectomy.* Yonsei Med J, 2011. **52**(1): p. 81-8.
324. Fukase, K., et al., *Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial.* Lancet, 2008. **372**(9636): p. 392-7.
325. Hosokawa, O., et al., *Endoscopic surveillance for gastric remnant cancer after early cancer surgery.* Endoscopy, 2002. **34**(6): p. 469-73.
326. Johansson, J., et al., *Impact of proton pump inhibitors on benign anastomotic stricture formations after esophagectomy and gastric tube reconstruction: results from a randomized clinical trial.* Ann Surg, 2009. **250**(5): p. 667-73.

ARHIVSKOPIA

327. Prodan, C.I., et al., *Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution.* Am J Med Sci, 2009. **337**(4): p. 256-8.
328. Rino, Y., et al., *Vitamin E malabsorption and neurological consequences after gastrectomy for gastric cancer.* Hepatogastroenterology, 2007. **54**(78): p. 1858-61.
329. Ueda, N., et al., *Correlation between neurological dysfunction with vitamin E deficiency and gastrectomy.* J Neurol Sci, 2009. **287**(1-2): p. 216-20.
330. Verschuur, E.M., et al., *Nurse-led follow-up of patients after oesophageal or gastric cardia cancer surgery: a randomised trial.* Br J Cancer, 2009. **100**(1): p. 70-6.
331. Ehrenberg, A., M. Ehnfors, and I. Thorell-Ekstrand, *The VIPS model--implementation and validity in different areas of nursing care.* Stud Health Technol Inform, 1997. **46**: p. 408-10.
332. Martin, L., et al., *Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden.* Br J Surg, 2007. **94**(12): p. 1496-500.
333. Viklund, P. and J. Lagergren, *A care pathway for patients with oesophageal cancer.* Eur J Cancer Care (Engl), 2007. **16**(6): p. 533-8.
334. Djarv, T., et al., *Long-term health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer.* Br J Surg, 2008. **95**(9): p. 1121-6.
335. Martin, L. and P. Lagergren, *Long-term weight change after oesophageal cancer surgery.* Br J Surg, 2009. **96**(11): p. 1308-14.
336. Fagevik-Olsén, M., *Chest physical therapy in surgery. A theoretical model about who to treat.* Breathe, 2005(1): p. 308-14.
337. Brooks-Brunn, J.A., *Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery.* Chest, 1997. **111**(3): p. 564-71.
338. Olséni-och-Wollmer, ed. *Sjukgymnastik vid nedsatt lungfunktion*. 2002, Studentlitteratur: Lund.
339. Antonsson, M., et al., *Riktlinjer för andningsvårdande behandling inom sjukgymnastik för patienter som genomgår buk- och thoraxkirurgi LSR.* www.lsr.se. 2009.
340. Fagevik Olsen, M., et al., *Physical function and quality of life after thoracoabdominal oesophageal resection. Results of a follow-up study.* Dig Surg, 2005. **22**(1-2): p. 63-8.
341. Olsen, M.F., et al., *Procedure-related chronic pain after thoracoabdominal resection of the esophagus.* Physiother Theory Pract, 2009. **25**(7): p. 489-94.
342. Viklund, P., Y. Wengstrom, and J. Lagergren, *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): p. 353-63.
343. Wells, M., et al., *A study to evaluate nurse-led on-treatment review for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer.* J Clin Nurs, 2008. **17**(11): p. 1428-39.
344. Blazeby, J.M., et al., *A prospective comparison of quality of life measures for patients with esophageal cancer.* Qual Life Res, 2005. **14**(2): p. 387-93.
345. Wildi, S.M., et al., *Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia.* Am J Gastroenterol, 2004. **99**(6): p. 1044-9.
346. Adam, A., et al., *Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement.* Radiology, 1997. **202**(2): p. 344-8.
347. Cantero, R., et al., *Palliative treatment of esophageal cancer: self-expanding metal stents versus Postlethwait technique.* Hepatogastroenterology, 1999. **46**(26): p. 971-6.
348. Dallal, H.J., et al., *A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma.* Gastrointest Endosc, 2001. **54**(5): p. 549-57.
349. De Palma, G.D., et al., *Plastic prosthesis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: a controlled prospective study.* Gastrointest Endosc, 1996. **43**(5): p. 478-82.

ARBETSKOPIA

350. Knyrim, K., et al., *A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer.* N Engl J Med, 1993. **329**(18): p. 1302-7.
351. Lundell, L., et al., *Palliative endoscopic dilatation in carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction.* Acta Chir Scand, 1989. **155**(3): p. 179-84.
352. Siersema, P.D., et al., *Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled, prospective study.* Gastrointest Endosc, 1998. **47**(2): p. 113-20.
353. Bergquist, H., 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): p. 131-9.
354. Homs, M.Y., et al., *Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial.* Lancet, 2004. **364**(9444): p. 1497-504.
355. Wenger, U., et al., *Health economic evaluation of stent or endoluminal brachytherapy as a palliative strategy in patients with incurable cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction: results of a randomized clinical trial.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005. **17**(12): p. 1369-77.
356. Conio, 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): p. 2667-77.
357. Sabharwal, T., 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): p. 723-8.
358. Verschuur, E.M., et al., *New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(2): p. 304-12.
359. Golder, M., et al., *Chest pain following oesophageal stenting for malignant dysphagia.* Clin Radiol, 2001. **56**(3): p. 202-5.
360. Profili, S., et al., *Self-expandable metal stents in the management of cervical oesophageal and/or hypopharyngeal strictures.* Clin Radiol, 2002. **57**(11): p. 1028-33.
361. Verschuur, E.M., E.J. Kuipers, and P.D. Siersema, *Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter.* Gastrointest Endosc, 2007. **66**(6): p. 1082-90.
362. Siersema, P.D., et al., *A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study.* Gastrointest Endosc, 2001. **54**(2): p. 145-53.
363. Vakil, 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): p. 1791-6.
364. Blomberg, J., et al., *Antireflux stent versus conventional stent in the palliation of distal esophageal cancer. A randomized, multicenter clinical trial.* Scand J Gastroenterol, 2010. **45**(2): p. 208-16.
365. Shim, C.S., 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): p. 335-9.
366. Shin, J.H., et al., *Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients.* Radiology, 2004. **232**(1): p. 252-9.
367. Volkmer, K., et al., *[Metastasis of an esophageal carcinoma at a PEG site--case report and review of the literature].* Zentralbl Chir, 2009. **134**(5): p. 481-5.

ARBETSKOPIA

368. Bower, M., et al., *Nutritional support with endoluminal stenting during neoadjuvant therapy for esophageal malignancy.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(11): p. 3161-8.
369. Hunerbein, M., et al., *Treatment of thoracic anastomotic leaks after esophagectomy with self-expanding plastic stents.* Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 801-7.
370. Del Piano, M., et al., *Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction?* Gastrointest Endosc, 2005. **61**(3): p. 421-6.
371. Jeurnink, S.M., et al., *Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial.* Gastrointest Endosc, 2010. **71**(3): p. 490-9.
372. Johnsson, E., A. Thune, and B. Liedman, *Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation.* World J Surg, 2004. **28**(8): p. 812-7.
373. Mehta, S., et al., *Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction.* Surg Endosc, 2006. **20**(2): p. 239-42.
374. Cho, Y.K., 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): p. 668-74.
375. Kim, C.G., et al., *Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric cancer patients: a randomized, prospective study.* Gastrointest Endosc, 2010. **72**(1): p. 25-32.
376. Kim, T.O., 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): p. 916-20.
377. Lee, K.M., et al., *Palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction with metallic stent: prospective comparison of covered and uncovered stents.* Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(7): p. 846-52.
378. Shin, J.H., *Interventional management of tracheobronchial strictures.* World J Radiol, 2010. **2**(8): p. 323-8.
379. Sihoe, A.D., I.Y. Wan, and A.P. Yim, *Airway stenting for unresectable esophageal cancer.* Surg Oncol, 2004. **13**(1): p. 17-25.
380. Morita, M., 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): p. 1757-65.
381. Sundelof, M., J. Lagergren, and W. Ye, *Patient demographics and lifestyle factors influencing long-term survival of oesophageal cancer and gastric cardia cancer in a nationwide study in Sweden.* Eur J Cancer, 2008. **44**(11): p. 1566-71.
382. Whooley, B.P., et al., *The Kirschner operation in unresectable esophageal cancer: current application.* Arch Surg, 2002. **137**(11): p. 1228-32.
383. Hartgrink, H.H., et al., *Value of palliative resection in gastric cancer.* Br J Surg, 2002. **89**(11): p. 1438-43.
384. Huang, K.H., et al., *Palliative resection in noncurative gastric cancer patients.* World J Surg, 2010. **34**(5): p. 1015-21.
385. Wang, C.S., et al., *Benefits of palliative surgery for far-advanced gastric cancer.* Chang Gung Med J, 2002. **25**(12): p. 792-802.
386. Kim, D.Y., et al., *Is palliative resection necessary for gastric carcinoma patients?* Langenbecks Arch Surg, 2008. **393**(1): p. 31-5.
387. Ouchi, K., et al., *Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life.* J Surg Oncol, 1998. **69**(1): p. 41-4.
388. Asakura, H., 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): p. 125-30.

ARBETSKOPIA

389. Mittal, A., et al., *Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction.* Br J Surg, 2004. **91**(2): p. 205-9.
390. Osorio, J., et al., *Outcome of unresected gastric cancer after laparoscopic diagnosis of peritoneal carcinomatosis.* Clin Transl Oncol, 2008. **10**(5): p. 294-7.
391. Sarela, A.I., et al., *Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma.* Ann Surg, 2006. **243**(2): p. 189-95.
392. Sarela, A.I. and S. Yelluri, *Gastric adenocarcinoma with distant metastasis: is gastrectomy necessary?* Arch Surg, 2007. **142**(2): p. 143-9; discussion 149.
393. Miner, T.J., et al., *Defining palliative surgery in patients receiving noncurative resections for gastric cancer.* J Am Coll Surg, 2004. **198**(6): p. 1013-21.
394. Boyce, *Palliation of Dysphagia of Esophageal Cancer by Endoscopic Lumen Restoration Techniques.* Cancer Control. , 1999. **(1)**(Jan;6:): p. 73-83.
395. Caspers RJ, W.K., Verkes RJ, Hermans J, Leer JW., *The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer.* Radiother Oncol. , 1988. **(1)**(May;12): p. 15-23.
396. Sur RK, S.D., Sharma SC, Singh MT, Kochhar R, Negi PS, Sethi T, Patel F, Ayyagari S, Bhatia SP, et al., *Radiation therapy of esophageal cancer: role of high dose rate brachytherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. , 1992. **(5)**(22): p. 1043-6.
397. Sur, R., et al., *Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer.* Brachytherapy, 2004. **3**(4): p. 191-195.
398. Rosenblatt, E., 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): p. 488-494.
399. Sur, R.K., et al., *Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinomaâ€"an International Atomic Energy Agency study.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2002. **53**(1): p. 127-133.
400. Homs, M.Y.V., et al., *Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial.* The Lancet, 2004. **364**(9444): p. 1497-1504.
401. Homs, M.Y.V., et al., *Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma â€" a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2004. **40**(12): p. 1862-1871.
402. Homs MY, v.d.G.A., Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ., *Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction.* Cochrane Database Syst Rev. , 2006. **(4)**(Oct 18): p. CD004063.
403. Glimelius, B., et al., *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer.* Ann Oncol, 1997. **8**(2): p. 163-8.
404. Murad, A.M., et al., *Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer.* Cancer, 1993. **72**(1): p. 37-41.
405. Pyrhonen, S., et al., *Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer.* Br J Cancer, 1995. **71**(3): p. 587-91.
406. Scheithauer, W., T. Schenk, and M. Czejka, *Pharmacokinetic interaction between epirubicin and the multidrug resistance reverting agent D-verapamil.* Br J Cancer, 1993. **68**(1): p. 8-9.
407. Webb, A., et al., *Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer.* J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 261-7.

ARBETSKOPIA

408. Moehler, M., et al., *Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer.* Br J Cancer, 2005. **92**(12): p. 2122-8.
409. Pozzo, C., et al., *Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study.* Ann Oncol, 2004. **15**(12): p. 1773-81.
410. Dank, M., 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): p. 1450-7.
411. Van Cutsem, E., et al., *Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group.* J Clin Oncol, 2006. **24**(31): p. 4991-7.
412. Kang, Y.K., 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): p. 666-73.
413. Gubanski, M., 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): p. 155-61.
414. Wagner, A.D., et al., *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data.* J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2903-9.
415. Thusse-Patience, P., J Clin Oncol 27:15s (suppl;abstr 4540), 2009.
416. Bang, Y.J., 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): p. 687-97.
417. Kang, Y., J Clin Oncol 28:18s, (suppl;abstr LBA4007), 2010.
418. Persson, C. and B. Glimelius, *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): p. 3661-8.
419. Barber, M.D., *The pathophysiology and treatment of cancer cachexia.* Nutr Clin Pract, 2002. **17**(4): p. 203-9.
420. Tisdale, M.J., *Cachexia in cancer patients.* Nat Rev Cancer, 2002. **2**(11): p. 862-71.
421. Fearon, K.C., *Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem.* Eur J Cancer, 2008. **44**(8): p. 1124-32.
422. Lundholm, K., et al., *Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function.* Cancer, 2004. **100**(9): p. 1967-77.
423. Shang, E., et al., *The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2006. **30**(3): p. 222-30.
424. Lundholm, K., et al., *Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia.* Int J Oncol, 2004. **24**(3): p. 505-12.
425. Lundholm, K., et al., *Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors.* Cancer Res, 1994. **54**(21): p. 5602-6.
426. Dewey, A., et al., *Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD004597.
427. Colomer, R., et al., *N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature.* Br J Nutr, 2007. **97**(5): p. 823-31.
428. Yamashita, J.I. and M. Ogawa, *Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia: interleukin-6 involvement.* Breast Cancer, 2000. **7**(2): p. 130-5.

ΑΡΕΤΙΚΟΠΙΑ

429. Madeddu, C., et al., *Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia.* Expert Opin Pharmacother, 2009. **10**(8): p. 1359-66.
430. Daneryd, P., et al., *Protection of metabolic and exercise capacity in unselected weight-losing cancer patients following treatment with recombinant erythropoietin: a randomized prospective study.* Cancer Res, 1998. **58**(23): p. 5374-9.
431. Lundholm, K., et al., *Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning.* Clin Cancer Res, 2007. **13**(9): p. 2699-706.

ARBETSKOPIA

ONKOLOGISKT CENTRUM NORRA REGIONEN
ROC Regionalt Onkologiskt Centrum UPPSALA/ÖREBROREGIONEN
ONKOLOGISKT CENTRUM STOCKHOLM • GOTLAND
ONKOLOGISKT CENTRUM VÄSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN
ONKOLOGISKT CENTRUM För Sydöstra Sjukvårdsregionen UNIVERSITETSSJUKHUSET LINKÖPING
ONKOLOGISKT CENTRUM Södra sjukvårdsregionen