

DANSK KIRURGISK SELSKAB  
DANSK SELSKAB FOR ONKOLOGI  
DANSK THORAXKIRURGISK SELSKAB  
DANSK GASTROENTEROLOGISK SELSKAB  
DANSK SELSKAB FOR PATOLOGISK ANATOMI OG  
CYTOLOGI

# KLARINGSRAPPORT

---

KARCINOM I VENTRIKLEN, CARDIA OG  
ESOFAGUS

---

## INDHOLDSFORTEGNELSE

---

<b>INDHOLDSFORTEGNELSE.....</b>	<b>2</b>
<b>FORORD.....</b>	<b>6</b>
<b>ORGANISATION .....</b>	<b>7</b>
REDAKTIONSGRUPPE.....	7
ARBEJDSGRUPPER.....	7
Præterapeutisk udredning .....	7
Kirurgisk behandling af Karcinomer i Ventriklen , Cardia og Esophagus .....	7
onkologisk kurativ og palliativ behandling af karcinomer i ventrikel, cardia og esofagus.....	7
Palliativ behandling af karcinomer i ventrikel, cardia og esofagus.....	7
Præ-og postoperativ ernæring .....	8
Patologisk anatomi.....	8
Database.....	8
KONTAKPERSONER TIL VIDENSKABELIGE SELSKABER .....	8
<b>PRÆTERAPEUTISK UDREDNING.....</b>	<b>9</b>
1.1 INDLEDNING .....	9
1.2 DIAGNOSTIK AF KARCINOMER I ØVRE GI KANAL.....	9
1.2.1 Endoskopiske biopsier.....	9
1.3. STADIUM - OG RESEKTABILITETSVURDERING .....	10
1.3.1 Thorax-røntgen.....	10
1.3.2 Bronkoskopi.....	10
1.3.3 Mediastinoskopi.....	11
1.3.4 Thoracoskopi.....	11
1.3.5 Ekstern ultralydskanning (UL) .....	11
1.3.6 Computer tomografi skanning (CT).....	12
1.3.7 Magnetisk resonans skanning (MR).....	13
1.3.8 Positron emission tomografi (PET) .....	13
1.3.9 Endoskopisk Ultralydskanning (EUS) .....	14
1.3.10 Laparoskopi, laparoskopisk ultralydskanning (LUS) og intraoperativ ultralydskanning (IUS)....	15
1.3.11 Peritoneal lavage .....	16
1.4 EVALUERING AF PRÆOPERATIV STRÅLEBEHANDLING .....	16
1.5 KONKLUSION OG SAMLET ANBEFALING .....	17
1.6 LITTERATUR .....	17
<b>INDIKATIONER FOR KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I.....</b>	<b>24</b>
<b>VENTRIKEL, CARDIA OG ESOFAGUS.....</b>	<b>24</b>
LITTERATUR 2.1.....	24
<b>3. KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I VENTRIKLEN.....</b>	<b>26</b>
3.1 BAGGRUND.....	26
3.2 DEFINITIONER.....	26
3.3 LYMFADENEKTOMI VED CV.....	26
3.4 OMFANGET AF VENTRIKELRESEKTION .....	28
3.5 RESEKTION AF NABOORGANER VED CV .....	28
3.6 LITTERATUR .....	29

<b>4. KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I CARDIA.....</b>	<b>32</b>
4.1 BAGGRUND.....	32
4.2 DEFINITIONER.....	32
4.3 LYMFADENEKTOML.....	32
4.4 OMFANGET AF RESEKTION.....	33
4.5 LITTERATUR.....	34
<b>5. KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I ESOFAGUS.....</b>	<b>36</b>
5.1 BAGGRUND.....	36
5.2 DEFINITION.....	36
5.3 LYMFENEKNUDEDISSEKTION.....	36
5.4 OMFANGET AF ESOPHAGUS RESEKTION.....	38
5.5 LITTERATUR.....	39
<b>6. OPERATIONSTEKNIK.....</b>	<b>41</b>
6.1 KIRURGISK ADGANG.....	41
6.2 ANASTOMOSETEKNIK.....	41
6.3 INTERPONATER.....	42
6.3.1 Ventriklen:.....	42
6.3.3 Colon:.....	42
6.4 LITTERATUR OPERATIONSTEKNIK.....	43
<b>7. ONKOLOGISK KURATIV OG PALLIATIV BEHANDLING AF</b>	<b>45</b>
<b>KARCINOMER I ESOFAGUS, CARDIA OG VENTRIKEL.....</b>	<b>45</b>
7.1 KARCINOM I ESOFAGUS.....	45
7.1 KARCINOM I ESOFAGUS.....	45
7.1.1 Radikal, kurativt intenderet radioterapi.....	45
7.1.2 Præoperativ radioterapi (RT).....	45
7.1.3 Postoperativ radioterapi (RT).....	46
7.2 KEMOTERAPI (KT).....	46
7.2.1 Præoperativ kemoterapi (KT) overfor operation alene.....	46
7.3 KEMO-RADIOTERAPI (KT-RT):.....	47
7.3.1 Præoperativ kemo-/radioterapi.....	47
7.3.2 Postoperativ KT-RT.....	48
7.3.3 Radikal KT-RT.....	48
7.4 PALLIATIV STRÅLEBEHANDLING.....	49
7.4.1 Ekstern RT eller brachyterapi (Intracavitær strålebehandling (BT)).....	49
7.4.2 Kombineret ekstern strålebehandling og brachyterapi.....	49
7.4.3 Strålebehandling og kemoterapi (KT):.....	49
7.4.4 Smertelindring:.....	50
7.5 KARCINOM I VENTRIKLEN.....	50
7.5.1 Postoperativ adjuverende kemoterapi.....	50
7.5.2 Adjuverende strålebehandling/kemoterapi.....	51
7.5.3 Anden adjuverende behandling.....	51
7.5.4 Neoadjuvant kemoterapi.....	52
7.5.5 Behandling af avanceret sygdom.....	52
7.4 LITTERATUR:.....	54
<b>8. PALLIATIV KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I</b>	<b>63</b>
<b>VENTRIKEL, CARDIA OG ESOFAGUS.....</b>	<b>63</b>

8.1 BAGGRUND.....	63
8.2 LASER PHOTOKOAGULATION.....	63
Anbefaling.....	64
8.3 ARGON PLASMA ELEKTROKOAGULATION (APE).....	64
Anbefaling.....	64
8.4 ENDOSKOPISK PALLIATION MED TUBE ELLER STENT .....	65
8.4.1 Tube:.....	65
8.4.2 Stent:.....	65
8.4.3 Stent versus tube:.....	65
8.5 FOTODYNAMISK TERAPI (PDT).....	65
8.6 PALLIATIV RESEKTION AF KARCINOM I ESOPHAGUS, CARDIA OG VENTRIKEL .....	66
8.7 LITTERATUR .....	76
<b>9. PRÆOPERATIV OG POSTOPERATIV ERNÆRING.....</b>	<b>80</b>
9.1 BAGGRUND.....	80
9.2 INDIKATIONER.....	80
9.3 PARENTERAL VERSUS ENTERAL ERNÆRING .....	80
9.4 IMMUNOERNÆRING.....	80
9.5 PRÆOPERATIV OG/ELLER POSTOPERATIV ERNÆRING.....	81
9.6 ERNÆRING OG KEMOTERAPI.....	82
9.7 ERNÆRING OG STRÅLETERAPI.....	82
9.8 SONDETYPER OG TEKNIKKER .....	82
9.9 SAMLET ANBEFALING .....	83
9.10 LITTERATUR.....	83
<b>10.PATOLOGISK ANATOMI OG STADIEINDELING.....</b>	<b>87</b>
10.1 VENTRIKLEN, INCLUSIV CARDIA .....	87
10.1.1 Anatomi .....	87
10.1.2. NEOPLASI.....	87
10.2. ESOPHAGUS.....	91
10.2.1 Anatomi .....	91
10.2.2 NEOPLASI.....	91
10.3 LITTERATUR.....	94
<b>11 DATABASEPARAMETRE.....</b>	<b>97</b>
11.1 VÆSENLIGSTE KVALITETSINDIKATORER OG MÅL.....	97
11.1.1 Overlevelsen.....	97
11.1.2 Komplikationer .....	97
11.1.3 Quality of Life .....	97
11.2 INDBERETTENDE AFDELINGER.....	97
11.3 IT-STRUKTUR OG DATABEHANDLING.....	97
<b>12 BILAG.....</b>	<b>99</b>
Bilag 1 Ventriklens anatomiske inddeling .....	99
Bilag 2 Ventriklens lymfeknudestationer.....	99
Bilag 3 Niveau inddeling af ventriklens lymfeknudestationer .....	99
Bilag 4 Klassifikation af karcinomer i cardia .....	99
Bilag 5 Stents fysiske og mekaniske egenskaber.....	99
bilag 6 Registreringsskema karcinomer i ventriklen .....	99
bilag 7 Registreringsskema karcinomer i cardia.....	99
bilag 8 Registreringsskema karcinomer i esophagus .....	99
bilag 9 Stadie inddeling karcinomer i ventriklen og cardia .....	99

bilag 10 Stadie inddeling karcinomeri esofagus .....99

---

## FORORD

---

Behandlingen af esophagus-, cardia- og ventrikelcancer har i Danmark ikke været i faste rammer og har foregået på mange afdelinger til trods for, at patientgruppen i 1997 udgjorde mindre end 1000 patienter. Internationalt er der sket en betydelig forbedring i resultaterne på basis af en opstramning af udredning og behandling. Samme forbedring er ikke dokumenteret i Danmark.

På denne baggrund blev der i 1997 etableret et samarbejde mellem Afdeling A, Aalborg Sygehus og Afdeling A, Odense Universitetshospital med det formål at gennemgå litteraturen. I erkendelse af omfanget af dette arbejde og ønsket om at etablere ensartede nationale retningslinjer for udredning og behandling blev gruppen i 1999 opfordret af Dansk Kirurgisk Selskab til at etablere en landsdækkende arbejdsgruppe mellem de Universitetsafdelinger, der varetager behandlingen i Danmark og med deltagelse af onkologer, patologer, kirurgiske gastroenterologer, thoraxkirurger og radiologer.

Resultatet af dette arbejde er nærværende rapport, som er baseret på litteraturgennemgang, hvor den videnskabelig evidens er graderet i seks niveauer og anbefalingerne tre styrker.

### Videnskabelig evidens:

- Ia Metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.
- Ib Mindst én randomiseret, kontrolleret undersøgelse.
- IIa Mindst én god, kontrolleret, ikke-randomiseret undersøgelse.
- I Ib Mindst én anden type, god, lignende, eksperimentel, ikke-randomiseret undersøgelse.
- III Gode deskriptive undersøgelser.
- IV Ekspertkomité eller velestimerede autoriteter.

### Styrke af anbefalinger:

- A Kræver mindst én randomiseret undersøgelse blandt flere gode undersøgelser, som alle er grundlæggende for anbefalingen (Ia, Ib).
- B Kræver gode, kliniske undersøgelser som grundlag for anbefalingen (IIa, IIb, III).
- C Kræver ekspertkomité eller autoritet, men siger, at der ikke findes gode kliniske undersøgelser som grundlag (IV).

Ud over rapporten har udvalgets arbejde resulteret i etablering af en landsdækkende database med hjemsted i Aalborg.

---

## ORGANISATION

---

### REDAKTIONSGRUPPE

*Formand* : Claus Hovendal.

*Redaktør*: Jens Fromholt Larsen, ansvarlig for sammenskrivning.

Koordinatorerne for arbejdsgrupperne:

*Prætherapeutisk udredning*, Michael Bau Mortensen.

*Kirurgisk behandling af karcinomer i ventrikel, cardia og esofagus*, Jens Fromholt Larsen.

*Onkologisk kurativ og palliativ behandling af karcinomer i ventrikel, cardia og esofagus*, Hanne Havsten og Per Pfeiffer.

*Palliativ behandling af karcinomer i ventrikel, cardia og esofagus*, Lars Bo Svendsen.

*Præ-og postoperativ ernæring*, Lone Susanne Jensen.

*Patologisk anatomi*, Peter Stubbe Teglbjærg.

*Database*, Peter Brøndum Mortensen

### ARBEJDSGRUPPER

#### PRÆTERAPEUTISK UDREDNING

Koordinator: Michael Bau Mortensen

*Øvrige medlemmer*: Mette Siemsen, Kirsten Hougaard, Ulrich Knigge, Peter Vilmann, Jesper Durup, Torsten Pless, Jesper Holst Pedersen, Søren Rafaelsen.

#### KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I VENTRIKLEN , CARDIA OG ESOPHAGUS

Koordinator: Jens Fromholt Larsen

*Øvrige medlemmer*: Peter Brøndum Mortensen, Tove Nilsson, Claus Hovendal, Lone Susanne Jensen , Lars Bo Svendsen Hans Pilegaard, Jesper Holst Pedersen, Jan Jesper Andreasen.

#### ONKOLOGISK KURATIV OG PALLIATIV BEHANDLING AF KARCINOMER I VENTRIKEL, CARDIA OG ESOFAGUS

Koordinator: C. esophagi: Hanne Havsteen, c. ventriculi: Per Pfeiffer.

#### PALLIATIV BEHANDLING AF KARCINOMER I VENTRIKEL, CARDIA OG ESOFAGUS

Koordinator Lars Bo Svendsen

*Øvrige medlemmer*: Torsten Pless, Einar Pahle, Peter Vilmann, Hanne Havsteen.

#### PRÆ-OG POSTOPERATIV ERNÆRING

Koordinator: Lone Susanne Jensen

*Øvrige medlemmer:* Claus Hovendal, Lars Bo Svendsen.

#### PATOLOGISK ANATOMI

Koordinator: Peter Stubbe Teglbjærg

#### DATABASE

Koordinator: Peter Brøndum Mortensen

*Øvrige medlemmer:* Claus Hovendal, Jens Fromholt Larsen, Hanne Havsteen, Hans Pilegaard, Peter

Stubbe Teglbjærg, , Einar Pahle

#### **KONTAKPERSONER TIL VIDENSKABELIGE SELSKABER**

*Dansk Kirurgisk Selskab, Claus Hovendal.*

*Dansk Gastroenterologisk Selskab, Anders Fischer.*

*Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi, Peter Stubbe Teglbjærg.*

*Dansk Selskab for Onkologi, Hanne Havsteen.*

*Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Hans Pilegaard.*

## 1.1 INDLEDNING

En forudsætning for et optimalt behandlingsforløb og resultat ved øvre gastrointestinal (GI) cancer er en korrekt diagnose samt en detaljeret og skånsom, præterapeutisk evaluering. Valg af behandling og den efterfølgende prognose er tæt relateret til den enkelte kræftforms aktuelle TNM-stadium, muligheden for resektion (resektabilitet) samt patientens almentilstand (operabilitet). Præterapeutisk, detaljeret kendskab til sygdommens udbredning, herunder en vurdering af muligheden for at opnå kirurgisk radikalitet, danner således grundlag for en individuel behandling og samtidig åbnes mulighed for afprøvning af nye terapiformer på uniforme patientpopulationer.

Dette afsnit har til formål at belyse fordele og ulemper ved forskellige præterapeutiske udredningsmodaliteter og gennem en kritisk gennemgang af litteraturen at komme med en anbefaling vedrørende den mest optimale udredningsstrategi.

## 1.2 DIAGNOSTIK AF KARCINOMER I ØVRE GI KANAL

Ved mistanke om karcinomer i øvre GI kanal kan en række forskellige undersøgelser overvejes. Røntgenkontrastundersøgelse af esophagus og ventrikel har traditionelt været brugt og bruges stadig hyppigt som førstevalgsundersøgelse hos patienter med dyspepsi og/eller dysfagi. Der foreligger flere undersøgelser, som viser, at dobbeltkontrast røntgenundersøgelse (rtg.) har en høj sensitivitet til påvisning af veludviklede, maligne tumorer i øvre GI kanal<sup>1</sup>(IIa)<sup>2</sup>(III). Imidlertid er røntgenundersøgelsen behæftet med falsk positive diagnoser og dermed med en lav positiv, prediktiv værdi på omkring 40%<sup>3</sup>(III). Især tidlige tumorer synes svære at diagnosticere ved røntgen.<sup>4</sup>(III).

Ekstern ultralydsundersøgelse (UL) bruges bredt i evalueringen af patienter mistænkt for karcinom i abdomen.

Der findes kun få studier, som specifikt har undersøgt UL ved carcinoma ventriculi, men alle konkluderer, at UL kan visualisere tumorer i ventriklen og ved den gastroesophageale overgang<sup>5</sup>(III)<sup>6</sup>(IIa)<sup>7</sup>(III).

Et enkelt studium har i et blindet design på 211 patienter konkluderet, at UL er en god førstevalgsundersøgelse ved mistanke om karcinomer i cardiaområdet<sup>8</sup>(IIa), idet UL var i stand til at visualisere alle maligne neoplasmer i distale esophagus og ved cardia. UL vejledt biopsi hos patienter mistænkt for carcinoma ventriculi har diagnostiske værdier, der er på højde med endoskopiske biopsier<sup>9</sup>(III), og undersøgelsen anbefales især i de situationer, hvor UL påviser fortykket ventrikelvæg hos patienter med endoskopisk negativ biopsi<sup>9</sup>(III).

Endoskopi med biopsi er den undersøgelse, som i dag er behæftet med færrest falsk positive og falsk negative diagnoser. Det er i adskillige studier vist, at endoskopi med biopsi er rtg. undersøgelsen overlegen<sup>3</sup><sup>10</sup>(Ib), både til påvisning af karcinom i esophagus og i ventriklen. I et studium på 184 patienter randomiseret mellem rtg. og endoskopi med biopsi fandt man en sensitivitet på 97% ved endoskopi med biopsi mod kun 79% ved rtg. undersøgelsen<sup>10</sup>(Ib).

### 1.2.1 ENDOSKOPISKE BIOPSIER

Til belysning af, hvilken type endoskopisk biopsi, der er den bedste, foreligger der en række arbejder, som peger på, at tangbiopsi og børstebiopsi eller finnålsbiopsi er sammenlignelige, hvad angår diagnostiske værdier<sup>11</sup>(III)<sup>12</sup>(III)<sup>13</sup>(III)<sup>14</sup>(III)<sup>15</sup>(IIa). Hvis man kombinerer 2 biopsityper, øges sensitiviteten for malignitet fra ca. 90% til 96%<sup>14</sup>(III), men cytologien er mindre egnet til at differentiere mellem forskellige tumortyper.

Ved præmaligne tilstande i esophagus og ventrikel er intravitale farvemethoder velegnede til at vejlede, hvor biopsierne bør tages for derved at øge den diagnostiske sikkerhed<sup>16</sup>(III).

Endoskopisk ultralydskanning (EUS) med EUS-vejledt finnålsbiopsi er en metode, som kan benyttes til påvisning af karcinomer i både esophagus og ventrikel<sup>17</sup>(III). Der savnes dog større arbejder til belysning af metodens værdi, selvom data peger på, at EUS-vejledt biopsi har en sensitivitet på omkring 70-80%. Derimod synes selve EUS-undersøgelsen at kunne udelukke mistænkt, invasivt voksende karcinom i esophagus og ventrikel, når vægglagene er bevarede (høj specificitet og høj negativ prediktiv værdi)<sup>18</sup>(III).

### *Anbefaling*

- ?? Endoskopi bør være førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre GI cancer (A).
- ?? Højeste diagnostiske værdier opnås med tangbiopsi (B).
- ?? Ved negativ endoskopisk biopsi, men fortsat mistanke om carcinoma ventriculi, fremhæves abdominal UL- skanning suppleret med UL-vejledt biopsi, hvis tumor visualiseres ved UL (B).
- ?? Alternativt kan EUS, suppleret med EUS-vejledt biopsi, benyttes ved fortsat mistanke om invasiv cancer, idet specielt metodens værdi til at afkræfte invasivt voksende cancer er høj (B).

## **1.3. STADIUM - OG RESEKTABILITETSVURDERING**

### 1.3.1 THORAX-RØNTGEN

Der foreligger ingen prospektive studier, der beskriver den diagnostiske og kliniske betydning af røntgen af thorax (T-rtg) som selvstændig modalitet. En kohorteundersøgelse har vist, at hos patienter med metastaserende carcinoma esophagi var op til 20% af metastaserne lokaliseret til lungerne<sup>19(III)</sup>. En kohorteundersøgelse af patienter med carcinoma esophagi og solitær forandring i lungeparenkymet viste, at hos 68% var der tale om benigne forandringer<sup>20(III)</sup>. Ved fund af forandring i lungeparenkymet bør der hos den operable patient foreligge bioptisk verifikation af malignitet, før patienten ekskluderes fra kirurgisk behandling.

Sammenlignende undersøgelser af diagnostiske modaliteter til vurdering af mediastinum har vist, at T-rtg og konventionel røntgentomografi har en lav sensitivitet ved diagnostik af metastatiske, mediastinale lymfeknuder (MLN). Der foreligger ikke selvstændige undersøgelser for MLN ved carcinoma esophagi/cardiae, men flere større, prospektive undersøgelser af MLN ved lungekarinom<sup>21(IIB)</sup><sup>22(IIB)</sup>.

### *Anbefaling*

- ?? Røntgen af thorax kan anvendes ved primær udredning af carcinoma esophagi/cardiae mhp. påvisning af pulmonale metastaser (C).
- ?? Røntgen af thorax er ikke egnet til mediastinal lymfeknudediagnostik (B).

### 1.3.2 BRONKOSKOPI

Ved bronkoskopi finder man patologiske forhold hos 30-35% af patienterne med karcinom i øvre esophagus og hos ca. 10-15% ved de midt-esofageale tumorer, mens under 5% af de nedre tumorer har bronkoskopiske forandringer<sup>23(III)</sup><sup>24(III)</sup><sup>25(III)</sup><sup>26(III)</sup>. De hyppigste forandringer er impression eller let dislokation. Trods impression er en kurativ resektion (R0) mulig hos op mod 90% af patienterne<sup>25(III)</sup><sup>26(III)</sup>. Det er derfor vigtigt at få eventuel tumorindvækst verificeret. En kombination af cytologi og histologi anbefales<sup>27(III)</sup><sup>28(III)</sup>.

Ved øvre esophageale tumorer er den terapeutiske gevinst, mhp. diagnostik af indvækst i luftvejene, som ikke er diagnosticeret ved anden undersøgelse, omkring 10%<sup>24(III)</sup>.

Ny teknologi med anvendelse af non-invasiv CT virtuel bronkoskopi må endnu anses for eksperimentel og bør vurderes prospektivt i sammenlignende studier mod konventionel bronkoskop<sup>29(III)</sup>.

## Anbefaling

- ?? Bronkoskopi indgår ikke i rutineudredning (C).
- ?? Bronkoskopi bør foretages hos patienter med tracheobronkiale symptomer tydende på tumorindvækst (C).
- ?? Bronkoskopi bør foretages mhp. histologisk verifikation, hvor der ved CT, MR og EUS er rejst mistanke om tracheobronkial tumorindvækst (C).

### 1.3.3 MEDIASTINOSKOPI

Sammenlignende studier mellem mediastinoskopi og nyere diagnostiske modaliteter som CT, MR eller EUS foreligger ikke. Værdien af mediastinoskopi er derfor ukendt ved moderne udredning af carcinoma esophagi/cardiae. Ældre studier har dog vist, at man specielt ved planocellulære karcinomer i øvre del af esophagus kan finde og bioptere metastaser i øvre mediastinum<sup>30(III)</sup><sup>31(III)</sup><sup>32(III)</sup>.

## Anbefaling

- ?? Mediastinoskopi indgår ikke i rutineudredning af patienter med carcinoma esophagi eller cardiae. Men mediastinoskopi kan anvendes til biopsi af mulige metastaser, som ikke er tilgængelige ved mindre, invasive metoder, såsom CT- eller EUS-vejledt biopsi (C).
- ?? Mediastinoskopi bør således kun udføres på udvalgte patienter (C).

### 1.3.4 THORACOSKOPI

Den thorakoskopiske teknik ved stadiumvurdering af esophagus/cardia tumorer er velbeskrevet. Der foreligger endnu kun præliminære, sammenlignende undersøgelser af thorakoskopi overfor EUS. Det antydes, at thorakoskopisk stadiumvurdering kan øge den diagnostiske nøjagtighed specielt ved stenotiske tumorer, hvor EUS har været insuffICIENT<sup>33(III)</sup>. Overfor CT alene foreligger der ingen sammenlignende studier, men CT har indgået som udredningsmodalitet i de publicerede EUS-undersøgelser<sup>33(III)</sup><sup>34(III)</sup>. Samlet tyder de foreløbige resultater på, at den diagnostiske nøjagtighed ved thorakoskopisk stadiumvurdering er på 85-90%<sup>33(III)</sup><sup>34(III)</sup><sup>35(III)</sup>.

## Anbefaling

- ?? Thorakoskopisk stadiumvurdering er kun præliminært undersøgt og bør endnu ikke indgå i rutineudredning af patienter med carcinoma esophagi eller cardiae (C).

### 1.3.5 EKSTERN ULTRALYDSKANNING (UL)

#### A. karcinomer i esophagus og cardia

UL har en meget høj sikkerhed i detektionen af lymfeknudemetastaser på halsen samt supra- og infraklavikulært (sensitivitet 80-100%, specificitet 90-100%). En tiendedel af patienter med karcinomer i esophagus eller cardia har lymfeknudemetastaser på halsen. Lever og andre abdominale metastaser kan ofte også visualiseres med UL. Det er muligt at foretage finnålsbiopsi af visualiserede metastaser i samme seance og øge den positive prædiktive værdi til 100%. Undersøgelsen er patientvenlig, men meget operatørfhængig<sup>36(IIa)</sup><sup>37(IIa)</sup><sup>38(IIa)</sup>.

### *Anbefaling karcinomer i esophagus og cardia*

- ?? UL bør indgå i rutineudredning af patienter med carcinoma esophagi og cardiae for at udelukke lymfeknudemetastaser på halsen og lever samt andre abdominale metastaser (B)

#### B. Carcinoma ventriculi

Med en sensitivitet på op mod 80% er UL velegnet til påvisning af levermetastaser<sup>39</sup>(IIb), og der er mulighed for biopsi af suspekterede områder. Derimod er UL, ligesom CT, mindre egnet til vurdering af karcinose<sup>39</sup>(IIb)<sup>40</sup>(IIb). UL kan identificere selve ventrikeltumoren, men er mindre egnet til fastlæggelse af T- og N-stadiet. Således kunne UL påvise ventrikeltumor hos mindre end 25%, og vurderingen af T- eller N-stadiet var kun korrekt hos 10%<sup>41</sup>(IIb). Specielt fandtes forholdene i cardia-fundus området vanskelige at vurdere. Peroral indtagelse af 1/2-1 l vand før UL (hydrosonografisk metode) synes at kunne forbedre den diagnostiske sikkerhed<sup>39</sup>(IIb)<sup>42</sup>(IIIb).

### *Anbefaling karcinomer i ventriklen*

- ?? UL bør indgå i rutineudredning af patienter med carcinoma ventriculi med henblik på at udelukke metastaser til lever og lymfeknuder på halsen (B).

#### 1.3.6 COMPUTER TOMOGRAFI SKANNING (CT)

##### A. Carcinoma esophagi/cardiae

CT er velegnet til at identificere patienter med tumorindvækst i naboorganer, samt metastaser til eksempelvis lever. CT har en positiv prædiktiv værdi for påvisning af indvækst i andre organer på 95 - 100%, men sensitiviteten er noget lavere, ca. 65%. Lymfeknudemetastaser kan også visualiseres, men sensitiviteten er kun ca. 50%, da CT ikke er i stand til at skelne mellem malignt og benignt forstørrede lymfeknuder. CT-vejledt biopsi af evt. metastaser foretages i Danmark kun af lungemetastaser. CT har derfor en høj sikkerhed i verifikationen af patienter med indvækst i naboorganer eller med fjernmetastaser, men langt fra alle sådanne patienter vil blive identificeret. CT-skanning bør foretages som spiral skanning med intravenøs kontrast og med 10 mm snit<sup>43</sup>(IIa)<sup>44</sup>(IIa)<sup>45</sup>(IIa)<sup>46</sup>(IIa)<sup>47</sup>(IIa).

### *Anbefaling karcinomer i esofagus og cardia*

- ?? CT kan indgå i rutineudredningen af patienter med carcinoma esophagi og cardiae specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjernmetastaser (B)

#### B. Karcinomer i ventriklen

Dynamisk eller spiral CT er god til at identificere avanceret carcinoma ventriculi (sensitivitet=90%), men mindre velegnet til detektion af tidlig carcinoma ventriculi (<50%). Specielt opdages flade, ulcererende tumorer sjældent<sup>48</sup>(IIb)<sup>49</sup>(IIb)<sup>50</sup>(IIb)<sup>51</sup>(III)<sup>52</sup>(III)<sup>53</sup>(III)<sup>54</sup>(III)<sup>55</sup>(IIb)<sup>56</sup>(III). Korrekt vurdering af resektabilitet med præoperativ CT er angivet til omkring 50% ved dynamisk CT<sup>48-50</sup>(IIb), mens den tilsvarende værdi ved anvendelse af spiral CT og optimal undersøgelsesteknik fandtes til knapt 80%<sup>51</sup>(III). Dette er begrundet i, at CT er velegnet til korrekt at fastslå T4-stadiet (sensitivitet ca. 70%) og til at påvise levermetastaser (sensitivitet ca. 80%). Levermetastaser og karcinoseelementer mindre end 5-10 mm kan dog sjældent identificeres. CT har sin begrænsning ved fastlæggelse af T1-, T2- og T3-stadiet (50%). CT kan således ikke skelne mellem T1 og T2 og har vanskeligt ved at identificere serosainvasion. CT kan kun fastslå N-stadiet i ca. 50% af tilfældene<sup>41,49-52</sup>. Hyppigst gøres underestimation, idet små (<5 mm), metastatiske lymfeknuder ikke ses. Med hensyn til resektabilitetsvurdering har spiral CT værdi, hvis den udføres med minimal snitdybde og -afstand, ventrikeldistension med positiv eller måske snarere negativ (vand) kontrast, indgift af spasmolyticum samt 2-faset i.v. kontrastinjektion via pumpe<sup>40</sup>(IIb)<sup>51</sup>(III)<sup>57</sup>(IV)<sup>58</sup>(IIa). Detektionsevnen vedrørende levermetastaser synes

at kunne forøges ved anvendelse af spiral CT under samtidig kontrastinjektion i arteria mesenterica superior<sup>59</sup>(IIb)<sup>60</sup>(IIb).

#### *Anbefaling karcinomer i ventriklen*

?? CT kan indgå i rutineudredningen af patienter med carcinoma ventriculi specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjerne metastaser (B)

#### 1.3.7 MAGNETISK RESONANS SKANNING (MR)

##### A. Karcinoma I esofagus og ventriklen

MR er som CT velegnet til at bedømme evt. indvækst samt lever, lunge og lymfeknude metastaser. Ingen undersøgelser har dog kunnet påvise nogen diagnostisk gevinst i forhold til CT. En mulig fremtid for MR i vurderingen af carcinoma esophagi er endoskopisk MR (MR endocoil), der endnu er på prototypestadiet. Preliminære studier har vist lovende resultater, men der mangler større, randomiserede studier<sup>61</sup>(IIa)<sup>62</sup>(IIa).

#### *Anbefaling karcinomer I esofagus og ventriklen*

?? MR kan indgå i rutineudredningen af patienter med carcinoma esophagi og cardiae specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjerne metastaser (B)

##### B. Karcinomer i ventriklen

Til forskel fra CT er det med MR muligt at differentiere mellem ventrikelvæggens lag, og efter intravenøs kontrastindgift findes ved MR generelt opladning i tumor<sup>58</sup>(III). MR synes at kræve samme optimale undersøgelsesteknik som CT<sup>40</sup>(IIb). I en japansk undersøgelse<sup>63</sup>(III) fandtes fin overensstemmelse mellem præoperativ MR og det histologiske fund mht. T-stadiet (sensitivitet 90%), men da der kun foreligger få undersøgelser omkring MR i relation til carcinoma ventriculi, er teknikens betydning endnu uafklaret.

#### *Anbefaling MR karcinomer I ventriklen*

?? MR kan indgå i rutineudredningen af patienter med carcinoma ventriculi specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjerne metastaser (B)

#### 1.3.8 POSITRON EMISSION TOMOGRAFI (PET)

PET er en ny metode, som fortsat er under evaluering. Metoden er uegnet til påvisning af indvækst i andre organer, da de enkelte organer ikke sikkert lader sig uddifferentiere, men inden for påvisningen af fjerne metastaser kan PET være et realistisk supplement til andre undersøgelsesmetoder<sup>64</sup>(IIa)<sup>65</sup>(IIa).

#### *Anbealing PET*

?? PET-skanning indgår ikke i rutineudredning af patienter med carcinoma esophagi, cardiae eller ventriculi (B)

### 1.3.9 ENDOSKOPISK ULTRALYDSKANNING (EUS)

#### 1.3.9.1 TN-stadium og resektabilitetsvurdering

Ved sammenligning mellem præterapeutisk EUS og det finale patologiresultat med hensyn til T-stadiet ved carcinoma esophagi/cardiae, så er EUS-vurderingen korrekt hos 75-85% af patienterne<sup>66(Ib)</sup><sup>67(Ib)</sup><sup>68(Ib)</sup>. Dette tal synes reproducerbart både med hensyn til adenokarcinomer og planocellulære karcinomer og uanset tumorlokalisering<sup>66-68(Ib)</sup><sup>69(Ib)</sup>. Resultaterne for T-stadium vurdering af carcinoma ventriculi ligger på et tilsvarende niveau<sup>50,67(Ib)</sup><sup>70(Ib)</sup>. Hvis N-stadium vurderingen af karcinom i esophagus og ventrikel baseres udelukkende på ultrasoniske kriterier, opnås ved EUS en nøjagtighed på henholdsvis 75-85% og 70-80%<sup>66-68(Ib)</sup>. I sammenlignende studier er TN-stadium evalueringen signifikant bedre ved EUS end ved CT<sup>49,68(Ib)</sup><sup>71(Ib)</sup>, og TN-stadiet bedømt ved EUS relaterer signifikant til overlevelsen<sup>72(Ib)</sup>.

Resektabilitetsvurderingen påvirkes ikke signifikant af tumortype (adeno- vs planocellulært karcinom) eller tilstedeværelsen af tumorstenose<sup>67,73(Ib)</sup><sup>74(Ib)</sup>. Resektabilitetsvurderingen er signifikant bedre med EUS end med kombinationen af UL og CT<sup>75(III)</sup><sup>76(III)</sup>. Som anført viser kontrollerede studier, at EUS mistolker omtrent 20% af patienterne med hensyn til resektabilitet, og dette tal skyldes hovedsageligt nedsat evne til at detektere patienter med dissemineret sygdom (levermetastaser, karcinose, m.m.)<sup>67(Ib)</sup>. Ud fra fastsatte EUS-kriterier defineres således en gråzone, hvor EUS alene ikke med sikkerhed kan udsige noget om resektabiliteten<sup>67(IV)</sup>. Patienter i denne gråzone bør tilbydes yderligere udredning inden stillingtagen til eventuel resektion<sup>77-78(III)</sup>. Preliminære undersøgelser tyder på, at EUS er den mest kost-effektive enkeltundersøgelse til påvisning af non-resektable tumorer ved sammenligning med bl.a. UL og CT<sup>78(III)</sup>.

#### Anbefaling EUS

- ?? EUS bør være førstevalgsundersøgelse med henblik på præterapeutisk TN-stadium og resektabilitetsvurdering (B)

#### 1.3.9.2 Tumorstenose

Tumorstenose, som forhindrer en komplet EUS-undersøgelse, forekommer hos 20-50% af patienterne med carcinoma esophagi<sup>67(Ib)</sup><sup>77(Ib)</sup><sup>78(Ib)</sup> og fra 0-25% blandt patienter med carcinoma ventriculi<sup>67,70(67,70)(Ib)</sup>. Betydningen af en ikke-passabel stenose med hensyn til resultaterne for EUS er meget varierende<sup>67,79(Ib)</sup><sup>80(III)</sup>. Suprastenotisk skanning med standard ultralydskoper, blinde "over-the-wire" prober eller skanning med miniprober, som kan passere strikturerende tumorer, synes at kunne give samme T-stadium resultater som ved skanning af ikke-stenoserende tumorer<sup>67,79,81(Ib)</sup>. Med hensyn til N- (og M-)stadium vurdering foreligger færre undersøgelser, hvor stenoseproblemet er søgt belyst, og resultaterne er varierende<sup>67,81(Ib)</sup>. Enkelte nyere data med brug af miniprober peger dog i retning af N-stadium resultater på niveau med dem, som er opnået med almindelige ultralydskoper i ikke-stenotiske patienter<sup>82(Ib)</sup>. De aktuelt tilgængelige miniprober har dog ikke mulighed for EUS-vejledt finnålsbiopsi. Det er blevet antydnet, at tumorstenose altid er ensbetydende med avanceret lidelse (T4), men dette er langt fra altid tilfældet<sup>67,75(Ib)</sup>.

Dilatation af tumorstenosen forud for EUS kan medføre perforation, men hvorvidt EUS efter en dilatationsseance øger risikoen for perforation, er usikkert.

#### Anbefaling tumorstenose

- ?? Tumorstenose har ingen signifikant indflydelse på resektabilitetsvurderingen.
- ?? Anvendelse af specialprober ved ikke-passable tumorstenoser kan fuldende stadiumbedømmelsen, specielt med hensyn til T-stadiet (B).

### 1.3.9.3 EUS vejledt finnål-aspirationsbiopsi (EUS-FNAB)

Adskillige store, prospektive studier har demonstreret en meget høj sensitivitet og specificitet for EUS-vejledt finnål-aspirationsbiopsi (EUS-FNAB), specielt vedrørende lymfeknuder i mediastinum og abdomen<sup>17(17)(III)</sup>. På trods af disse mange data er den kliniske værdi af EUS-FNAB med hensyn til stadium og resektabilitetsvurdering ved øvre GI cancer kun sparsomt belyst. Som man kunne forvente ud fra ovenstående biopsistudier, vil EUS-FNAB fremover få en vigtig rolle med henblik på cytologisk verifikation af lymfeknude- og fjerne metastaser, specielt ved carcinoma esophagi<sup>83(Ib)</sup><sup>84(Ib)</sup>.

På baggrund af den relativt høje sensitivitet for EUS-bedømmelsen af N-stadiet uden brug af biopsi (se herover) er det usikkert, hvorvidt EUS-FNAB vil kunne øge sensitiviteten yderligere. På den baggrund, samt begrundet i et øget tids- og ressourceforbrug i forbindelse med rutinebioptering af flere lymfeknuder, anbefaler man, at EUS-FNAB kun udføres i de kliniske situationer, hvor malignt svar vil ændre patientens sygdomsstadium og/eller behandling<sup>85</sup>.

#### Anbefaling

?? EUS-FNAB af visualiserede lymfeknuder (eller primærtumor) bør udføres, hvor et malignt svar får konsekvens for den behandlingsmæssige strategi(C).

### 1.3.9.4 EUS og M-stadium evaluering

En generel evaluering af M-stadiet ved øvre GI cancer anses normalt ikke for mulig bl.a. på grund af metastaselokalisation til områder, som ikke umiddelbart er tilgængelige for EUS-undersøgelse (hals, supraklavikulært, højre leverlap, lunger, peritoneum, m.m.). Alligevel bidrager EUS med væsentlige informationer vedrørende M-stadiet - specielt ved lymfeknudemetastaser i abdomen og cervikalt i mediastinum ved carcinoma esophagi, samt ved metastaser til ve.liverlap og peritoneum (med tilstedeværelse af ascites) ved carcinoma ventriculi<sup>67,85(67,85)(Ib)</sup>.

#### Anbefaling

?? Ved mistanke om M1-sygdom i forbindelse med EUS-undersøgelsen anbefales EUS-FNAB med henblik på cytologisk verifikation (B)

### 1.3.10 LAPAROSKOPI, LAPAROSKOPISK ULTRALYDSKANNING (LUS) OG INTRAOPERATIV ULTRALYDSKANNING (IUS)

Efter udredning med non-invasive metoder kan det forventes, at 10-20% af patienterne med en non-resektabel cancer endnu ikke er identificerede<sup>67,75(Ia)</sup>. Dette skyldes udbredt lymfeknudemetastaser, karcinose, levermetastaser eller direkte indvækst i non-resektable strukturer<sup>67 75 86(Ia)</sup>. Man kan reducere morbiditet og mortalitet i gruppen af non-resektable patienter ved at foretage diagnostisk laparoskopi i stedet for laparotomi<sup>87(Ia)</sup>.

Intraoperativ ultralydskanning (IUS) kan udføres dels i forbindelse med laparoskopien (laparoskopisk ultralydskanning, LUS) dels i forbindelse med laparotomi. IUS i forbindelse med laparotomi har en højere sensitivitet og specificitet med hensyn til levermetastaser end ekstern UL og palpation<sup>88(Ia)</sup>.

Kun få studier har undersøgt TN-stadium evaluering vha. LUS, og metoden kan endnu ikke anbefales til loco-regional stadiuminddeling. Derimod er LUS velegnet til M-stadium vurdering samt resektabilitetsvurdering<sup>75(Ia)</sup><sup>89(Ia)</sup>. For levermetastaser er der rapporteret en sensitivitet og en specificitet for

LUS på henholdsvis 91-100% og 100%<sup>87</sup> (90)(IIa)<sup>90</sup>(IIa). Det er teknisk muligt at foretage LUS-vejledt tru-cut og finnålsbiopsi, men den kliniske værdi heraf kendes endnu ikke <sup>91</sup>(III).

### *Anbefaling*

- ?? Patienter, som er fundet resektable ved non-invasive undersøgelsesmodaliteter, bør have foretaget diagnostisk laparoskopi før eventuel resektion (B)
- ?? Laparoskopisk ultralydskanning kan påvise lever- og lymfeknudemetastaser med høj sensitivitet og specificitet og kan anvendes i forbindelse med diagnostisk laparoskopi, både med hensyn til metastaser og vurdering af resektabilitet (B)

#### 1.3.11 PERITONEAL LAVAGE

Selv efter radikal kirurgi dør mange patienter af metastaser eller lokalt tumorrecidiv. Mulig forklaring på dette kunne være tidlig dissemination af tumorceller, som ikke opdages med de nuværende undersøgelsesmetoder.

Ved lavage installeres ca.100 ml isoton natriumklorid i peritonealhulen, og herefter aspireres mindst 20 ml væske, som centrifugeres til cytologisk undersøgelse. Optimalt er immunhistokemisk analyse af tumorceller og vurdering af mulig vitalitet.

Det er muligt at finde tumorceller i knoglemarv og peritoneal lavage hos 25-67% af patienterne med T1 tumorer<sup>92</sup>(IIa). Knoglemarvsmetastaser findes hos 25% medens positiv peritoneal lavage findes hos 43%(stadium I:32%, stadium IV:77%) af patienterne med cacinoma ventriculi<sup>93</sup>(IIa). Der er god korrelation mellem fundet af tumorceller i knoglemarv og stadium<sup>94</sup>(94)(IIa), medens positiv peritoneal lavage ikke korrelerer til tumor stadium<sup>94</sup>(IIa).

Prognosen er dårligere for patienter med positiv peritoneal lavage end for dem uden og må derfor betragtes som en selvstændig prognostisk faktor<sup>95</sup>(IIa)<sup>96</sup>(IIa). Positiv lavage korrelerer til invasion af serosa overfladen og lokal indvækst, men korrelerer ikke til, om der er positive lymfeknuder (N1) og/eller om der er metastaser<sup>96</sup>(IIa). Selvom positiv lavage således korrelerer kraftigt til prognosen og recidivrisikoen, er det ikke at betragte som metastaser, og man bør derfor ikke fravælge kirurgi på dette grundlag, men måske udvælge patienter med positiv lavage til multimodal terap<sup>96</sup>(IV).

### *Anbefaling*

- ?? Peritoneal lavage anbefales, men resultatet bør ikke have betydning for resektabilitetsvurderingen(B)

#### 1.4 EVALUERING AF PRÆOPERATIV STRÅLEBEHANDLING

Evaluering af respons på præoperativ strålebehandling er dårligt undersøgt. Hverken EUS eller CT/UL korrelerer overbevisende til det endelige postoperative histopatologiske stadium<sup>97</sup>(IIb)<sup>98</sup>(IIb). Hovedårsagen til de dårlige resultater er den manglende evne til at skelne stråleinduceret inflammation/fibrose fra reel tumorbvæv. Reduktion af tumorbvolumen synes at være den bedste parameter <sup>99</sup>(III) <sup>100</sup>(III) <sup>101</sup>(III) <sup>102</sup>(III), men en evaluering baseret herpå er meget usikker.

### *Konklusion*

- ?? Respons på præoperativ strålebehandling kan ikke monitoreres med aktuelt tilgængelige, billeddannende modaliteter (C)

## 1.5 KONKLUSION OG SAMLET ANBEFALING

En forudsætning for et optimalt behandlingsforløb og resultat ved øvre GI cancer er en korrekt diagnose samt en detaljeret og skånsom, præterapeutisk evaluering. Valg af behandling og efterfølgende prognose er tæt relateret til den enkelte cancerforms aktuelle TNM-stadium. Hvis patientens almentilstand (operabilitet) tillader kirurgisk resektion, må man, udover TNM-stadiet, kende tumors relation til omgivelserne, dvs. resektabiliteten.

Efter, at cancerdiagnosen er stillet, skal patienterne gennemgå en præterapeutisk evaluering. Denne evaluering starter med UL af hepar, hals samt det periklavikulære område. Hvis denne skanning giver mistanke om lever- og/eller lymfeknudemetastaser, skal der foretages UL-vejledt biopsi. Kun et entydigt malignt biopsisvar er forenelig med diagnosticering af fjernmetastaser. Ved negativt biopsisvar bør palpable/tilgængelige lymfeknuder fjernes. Er skanningen normal, foretages EUS og eventuelt EUS-guidet finnålsaspiration. Sidstnævnte kun i de tilfælde, hvort et malignt biopsisvar vil få behandlingsmæssige konsekvenser. Hvis EUS ikke viser tegn til dissemineret lidelse eller lokal non-resektabilitet, foretages laparoscopi og såfremt denne ej heller finder tegn til spredning, foretages laparoskopisk ultralydskanning (LUS) i samme anæstesi. Ved anvendelse af denne evalueringsstrategi opnås det mest pålidelige TNM-stadium, og antallet af nytteløse eksplorative indgreb reduceres til under 5%. Strategien har desuden den højeste kost-effekt ratio. Er EUS ikke tilgængelig, kan (spiral-) CT benyttes i den præterapeutiske evaluering, men dette medfører signifikant lavere sensitivitet med hensyn til identifikation af patienter med non-resektable tumorer, samt et signifikant dårligere resultat vedrørende evaluering af T- og N-stadiet.

Den geografiske placering af de enkelte evalueringsmodaliteter er ikke afgørende for ovenstående udredningsplan, men tilstedeværelse af ekspertise indenfor de enkelte undersøgelsesmodaliteter er af afgørende betydning for opnåelse af tilstrækkelig kvalitet og dermed for det endelige behandlingsresultat. Det påhviler derfor brugerne af disse avancerede undersøgelsesmodaliteter at foretage en løbende kvalitetskontrol med hensyn til resultaterne.

## 1.6 LITTERATUR

- 
- <sup>1</sup> Dekker W, Op den Orth JO. Biphasic radiologic examination and endoscopy of the upper gastrointestinal tract. A comparative study. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:461-5.
  - <sup>2</sup> Fungh WP, Lee SK. Diagnosis of gastric prepyloric and antral lesions: comparison between fiberendoscopy and gastric biopsy with radiology. *Am J Gastroenterol* 1976;66:530-4.
  - <sup>3</sup> Levine MS, Chu P, Furth EE, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H. Carcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: evaluation of radiographic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1423-6.
  - <sup>4</sup> Adachi Y, Kitamura K, Tsutsui S, Ikeda Y, Matsuda H, Sugimachi M. How to detect early carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology* 1993;40:207-11 (III).
  - <sup>5</sup> Changchien CS, Hsu CC. Use of sonography in the evaluation of the gastroesophageal junction. *J Clin Ultrasound* 1996;24:67-72.
  - <sup>6</sup> Janssen J, Johanns W, Lehnhardt M, Jakobeit C, Greiner L. Transcutaneous sonography of the gastroesophageal junction. Prospective comparison with endoscopy. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:1167-71.
  - <sup>7</sup> Carson BW, Brown JA, Cooperberg PL. Ultrasonographically guided percutaneous biopsy of gastric, small bowel, and colonic abnormalities: efficacy and safety. *J Ultrasound Med*, 1998;17: 739-42.
  - <sup>8</sup> Das KM, Kochhar R, Gupta NM, Rajwanshi A, Suri S. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of carcinoma involving the intra-abdominal esophagus. *Clin Radiol* 1992;45:185-6.
  - <sup>9</sup> Green J, Katz S, Phillips P, Bank S, Ilardi C, Hadju E, Siegel F. Percutaneous sonographic needle aspiration biopsy of endoscopic negative gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1150-3.

- 
- <sup>10</sup> Deschamps JP, Allemand H, Gauffeny B et al. Diagnostic and economic evaluation of upper-digestive endoscopy as the initial investigation of lesions of the upper-gastrointestinal tract: A prospective study of 184 unselected non-bleeding patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1982;6:229-34.
- <sup>11</sup> Shroff CP, Nanivadekar SA. Endoscopic brushing cytology and biopsy in the diagnosis of upper gastrointestinal tract lesions. A study of 350 cases. *Acta Cytol* 1988;32:455-60.
- <sup>12</sup> Cussó X, Monés J, Ocana J, Mendéz C, Vilardell F. Is endoscopic gastric cytology worthwhile? *J Clin Gastroenterol* 1993;16:336-9.
- <sup>13</sup> Kochhar R, Rajwanshi A, Malik AK, Gupta SK, Mehta SK. Endoscopic fine needle aspiration biopsy of gastroesophageal malignancies. *Gastrointest Endosc* 1988;34:321-3
- <sup>14</sup> Graham DY, Tabibian N, Michaletz PA et al. Endoscopic needle biopsy: a comparative study of forceps biopsy, two different types of needles and salvage cytology in gastrointestinal cancer. *Gastrointest Endosc* 1989;35:207-9.
- <sup>15</sup> Singh T, Gupta NM, Bhasin DK, Rajwanshi A, Malik AK. Comparison of brush before biopsy, suction cytology, brush after biopsy and endoscopic biopsy in the diagnosis of carcinoma esophagus. *J Gastroent Hepatol* 1994;9:564-6.
- <sup>16</sup> Fagundes RB, de Barros SG, Pütten AC et al. Occult dysplasia is disclosed by Lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy*, 1999;31:281-5.
- <sup>17</sup> Wiersema M., Vilmann P., Giovannini M., Chang K.J., Wiersema L. Endosonography-Guided Aspiration Biopsy: Diagnostic Accuracy and Complication Assessment. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1087-95.
- <sup>18</sup> Vilmann P. Endoscopic ultrasonography with curved array transducer in diagnosis of cancer in and adjacent to the upper gastrointestinal tract. Scanning and guided fine needle aspiration biopsy. *Dissertation Munksgaard* 1998, pp 1-200.
- <sup>19</sup> Quint LE, Hepburn LM et al. Incidence and distribution of distant metastases from newly diagnosed esophageal carcinoma. *Cancer* 1995 ;76:1120-5.
- <sup>20</sup> Margolis ML, Howlett P et al. Pulmonary nodules in patients with esophageal carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998 ;26:245-8.
- <sup>21</sup> McKenna RJ jr, Libshitz HI et al. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 1985;88:206-10.
- <sup>22</sup> Krestin GP, Krestin M et al. Conventional x-ray techniques and computed tomography in the diagnosis of mediastinal lymph node involvement in non-small cell bronchogenic cancer. Which method is reliable? *Rofo* 1992 ;156:532-9.
- <sup>23</sup> Choi TK, Siu KF et al. Bronchoscopy and carcinoma of the esophagus I. Findings of bronchoscopy in carcinoma of the esophagus. *Am J Surg* ;147:757-9.
- <sup>24</sup> Choi TK, Siu KF et al. Bronchoscopy and carcinoma of the esophagus II. Carcinoma of the esophagus with tracheobronchial involvement. *Am J Surg* ;147:760-2.

- 
- <sup>25</sup> Baisi A, Bonavina L et al. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. *Arch Surg* 1999 ;134:140-3.
- <sup>26</sup> Riedel M, Hauch RW et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998 ;113:687-95.
- <sup>27</sup> Argyros GJ, Torrington KG. Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of newly diagnosed esophageal carcinoma. *Chest* 1995 ;107:1447-9.
- <sup>28</sup> Watanabe A, Saka H et al. Bronchoscopic and cytopathological findings of tracheobronchial involvement in esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1990 ;22:273-5.
- <sup>29</sup> Rapp-Bernhardt U, Welte T et al. Comparison of three-dimensional virtual endoscopy with bronchoscopy in patients with esophageal carcinoma infiltrating the tracheobronchial tree. *Br J Radiol* 1998 ;71:1271-8.
- <sup>30</sup> Murray GF, Wilcox BR et al. The assessment of operability of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1977 ;23:393-9.
- <sup>31</sup> Hewitson RP. Mediastinoscopy and bronchoscopy in carcinoma of the esophagus. *S Afr Med J* 1987 ;23: 23-4.
- <sup>32</sup> Berglin E, Groth J et al. Mediastinoscopy in cancer of the esophagus or cardia. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977 ;11:275-7.
- <sup>33</sup> Luketich JD, Schauer P et al. Minimal invasive surgical staging is superior to endoscopic ultrasound in detecting lymph node metastases in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ;114:817-21.
- <sup>34</sup> Krasna MJ. The role of thoracoscopic lymph node staging in esophageal cancer. *Int Surg* 1997 ;82:7-11.
- <sup>35</sup> Krasna MJ. Thoracoscopic staging of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 1995 ;5:489-513.
- <sup>36</sup> Doldi BS, Lattuada E, Zappa MA et al. Ultrasonographic evaluation of the cervical lymph nodes in preoperative staging of esophageal neoplasms. *Abdom Imaging* 1998; 23: 275-7.
- <sup>37</sup> Van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY et al. Improved assessment of supraclavicular and abdominal metastases in esophageal and gastro-esophageal junction carcinoma with the combination of ultrasound and computed tomography. *Br J Radiol* 1993; 66: 203-8
- <sup>38</sup> Chandawarkar RY, Kakegawa T, Fujita H et al. Comparative analysis of imaging modalities in the preoperative assessment of nodal metastases in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 1996; 61: 214-17.
- <sup>39</sup> Dux M, Roeren T, Kuntz C, Richter GM, Kauffmann GW. TNM staging of gastrointestinal tumors by hydrosography: results of a histopathologically controlled study in 60 patients. *Abdom Imaging* 1997;22:24-34.
- <sup>40</sup> Kuntz C, Herfarth C: Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;17:96-102.
- <sup>41</sup> Nattermann C, Dancygier H: Endosonography in diagnosis and staging of malignant tumors of the stomach. A prospective comparative study between endosonography, computerized tomography and conventional ultrasonography. *Z Gastroenterol* 1993; 31:719-26.
- <sup>42</sup> Lim JH, Ko YT, Lee DH: Transabdominal US staging of gastric cancer. *Abdom Imaging* 1994;19:527-31
- <sup>43</sup> Gayet B, Frija J, Cahuzac J et al. Interet de la tomodesitometrie dans le cancer de l'oesophage. Etude prospective et "avegule". *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 23-8.

- 
- <sup>44</sup> Coulomb M, Lebas JF, Sarrazin R et al. L'apport de la tomographie densitométrique au bilan d'extension des cancers de l'œsophage. *J Radiol* 1981; 62 (10): 475-87.
- <sup>45</sup> Vilgrain V, Mompoin D, Palazzo L et al. Staging of esophageal carcinoma: Comparison of results with endoscopic sonography and CT. *ARJ* 1990; 155: 277-81.
- <sup>46</sup> Natterman C, Dancygier H. Endoskopischer Ultraschall im präoperativen TN-staging des Ösophaguskarzinoms. *Ultraschall in Med* 1993; 14: 100-5.
- <sup>47</sup> Tio TL, Cohen P, Coene PP et al. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1478-86.
- <sup>48</sup> Sussman SK, Halvorsen RA Jr, Illescas FF, Cohan RH, Saeed M, Silverman PM, Thompson WM, Meyers WC: Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988;167:335-40.
- <sup>49</sup> Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Winawer SJ, Urmacher C, Brennan MF: Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181:426-32
- <sup>50</sup> Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, Germer C, Deutschmann C, Riecken EO: Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993;34: 604-10.
- <sup>51</sup> Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW: Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:913-22
- <sup>52</sup> Cho JS, Kim JK, Rho SM, Lee HY, Jeong HY, Lee-CS: Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *Am J Roentgenol* 1994;163:69-75
- <sup>53</sup> Minami M, Kawauchi N, Itai Y, Niki T, Sasaki Y: Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology* 1992;185(1):173-8.
- <sup>54</sup> Tsuda K, Hori S, Murakami T, Nakamura H, Tomoda K, Nakanishi K, Shiozaki H: Intramural invasion of gastric cancer: evaluation by CT with water-filling method. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:941-7.
- <sup>55</sup> Sendler A, Dittler HJ, Feussner H, Nekarda H, Bollschweiler E, Fink U, Helmberger H, Hofler H, Siewert JR: Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment. *World J Surg* 1995;19:501-8.
- <sup>56</sup> Rossi M, Brogna L, Graziano P, Maccioni F, Bezzi M, Masciangelo R, Rossi P: Local invasion of gastric cancer: CT findings and pathologic correlation using 5-mm incremental scanning, hypotonia, and water filling. *Am J Roentgenol* 1999; 172:383-8.
- <sup>57</sup> Fishman EK, Urban BA, Hruban RH: CT of the stomach: spectrum of disease. *Radiographics* 1996;16:1035-54.
- <sup>58</sup> Halvorsen RA Jr, Yee J, McCormick VD: Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996;23:325-35.
- <sup>59</sup> Heiken JP, Weyman PJ, Lee JK, Balfe DM, Picus D, Brunt EM, Flye MW: Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology* 1989;171:47-51.
- <sup>60</sup> Soyer P, Levesque M, Caudron C, Elias D, Zeitoun G, Roche A: MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:67-74.

- 
- <sup>61</sup> Kulling D, Feldman DR, Kay CL et al. Local staging of esophageal cancer using endoscopic magnetic imaging: Prospective compared rison with endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 1998; 30(9): 745-9.
- <sup>62</sup> Inui K, Nakazawa S, Yoshino J, Yamao K, Yamachika H, Wakabayashi T, Kanemaki N, Hidano H: Endoscopic MRI: preliminary results of a new technique for visualization and staging of gastrointestinal tumors. *Endoscopy* 1995;27:480-5.
- <sup>63</sup> Matsushita M, Oi H, Murakami T, Takata N, Kim T, Kishimoto H, Nakamura H, Okamoto S, Okamura J: Extraserosal invasion in advanced gastric cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1994;192:87-91.
- <sup>64</sup> Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:770-7.
- <sup>65</sup> Kole AC, Plukker, JT Nieweg et al. Positron emission tomography for staging of esophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J cancer* 1998;78:521-7.
- <sup>66</sup> Nishimaki T, Tanaka O, Ando N, Ide H, Watanabe H, Shinoda M, Takiyama W, Yamana H, Ishida K, Isono K, Endo M, Ikeuchi T, Mitomi T, Koizumi H, Imamura M, Iizuka T. Evaluation of the accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2059-64.
- <sup>67</sup> Mortensen MB. Endoscopic ultrasonography (EUS) in malignant tumors of the upper gastrointestinal tract. Odense University 1996 (Thesis):1-100.
- <sup>68</sup> Helly S, Harris KM, Berry 5, Huton J, Roderick P, cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A. Systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-esophageal carcinoma. *GUT* 2001; 49:534-9.
- <sup>69</sup> Vickers J, Alderson D. Esophageal cancer staging using endoscopic ultrasonography. *Br J Surg* 1998;85:994-8.
- <sup>70</sup> Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 1993;25:162-6
- <sup>71</sup> Ziegler K, Sanft C, Friedrich M, Stein H, Häring R, Riecken EO. Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer. *Gut* 1991;32:16-20.
- <sup>72</sup> Hiele M, De Leyn P, Schurmans P, Lerut A, Huys S, Geboes K, Gevers A-M, Rutgeerts P. Relation between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 1997;45:381-6.
- <sup>73</sup> Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1993;25:156-61.
- <sup>74</sup> Peters JH, Hoefl SF, Heimbucher J, Bremner RM, DeMeester TR, Bremner CG, et al. Selection of patients for curative or palliative resection of esophageal cancer based on preoperative endoscopic ultrasonography. *Arch Surg* 1994;129:534-9.
- <sup>75</sup> Mortensen MB, Scheel-Hincke JD, Madsen MR, Qvist N, Hovendal C. Combined endoscopic ultrasonography and laparoscopic ultrasonography in the pretherapeutic assessment of resectability in patients with upper gastrointestinal malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1115-9.

- 
- <sup>76</sup> Mortensen MB, Ainsworth AP, Langkilde LK, Scheel-Hincke JD, Pless T, Hovendal C. Cost-effectiveness of different diagnostic imaging strategies in patients with nonresectable upper gastrointestinal tract malignancies. *Surg Endosc* 2000;14:278-81.
- <sup>77</sup> Hordijk ML, Zander H, van Blankenstein M, Tilanus HW. Influence of tumor stenosis on the accuracy of endosonography in preoperative T staging of esophageal cancer. *Endoscopy* 1993;25:171-5.
- <sup>78</sup> Grimm H, Binmoeller K, Hamper K, Koch J, Henne-Bruns D, Soehendra N. Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer. *Endoscopy* 1993;25:224-30.
- <sup>79</sup> Catalano MF, Van Dam J, Sivak MV. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1995;41:535-9.
- <sup>80</sup> Kallimanis GE, Gupta PK, Al-Kawas F, Tio TL, Benjamin SB, Bertagnolli ME, Nguyen CC, Gomes MN, Fleischer DE. Endoscopic ultrasound for staging esophageal cancer, with or without dilation, is clinically important and safe. *Gastrointest Endosc* 1995;41:540-6.
- <sup>81</sup> Rösch Th, Lorenz R, Zenker K, von Wichert A, Dancygier H, Höfler H, et al. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1992;38:460-7.
- <sup>82</sup> Menzel J, Hoepffner N, Nottberg H, Schulz C, Senninger N, Domschke W. Preoperative staging of esophageal carcinoma: Miniprobe sonography versus conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. *Endoscopy* 1999;31(4):291-7.
- <sup>83</sup> Giovanninni M, Monges G, Seitz JF, Moutardier V, Bernardini D, Thomas P, Houvenaeghel G, Delpero JR, Giudicelli R, Fuentes P. Distant lymph node metastases in esophageal cancer: Impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Endoscopy* 1999;31(7):536-40.
- <sup>84</sup> Reed CE, Mishra G, Sahai AV, Hoffman BJ, Hawes RH. Esophageal cancer staging: improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1999;67:319-22.
- <sup>85</sup> Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. *Endoscopy* 2001;33:478-483.
- <sup>86</sup> Dagnini G, Caldirono MW, Marin G, Buzzaccarini O, Tremolada C, Ruol A. Laparoscopy in abdominal staging of esophageal carcinoma. Report of 369 cases. *Gastrointest Endosc* 1986;32:400-2.
- <sup>87</sup> Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997;225:262-7.
- <sup>88</sup> Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C, Fenger C. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:355-60.
- <sup>89</sup> Finch MD, John TG, Garden OJ, Allan PL, Paterson Brown S. Laparoscopic ultrasonography for staging gastroesophageal cancer. *Surgery* 1997;121:10-17.
- <sup>90</sup> Goletti O, Bucciatti P, Chiarugi M, Pieri L, Sbragia P, Cavina E. Laparoscopic sonography in screening metastases from gastrointestinal cancer; Comparative accuracy with traditional procedures. *Surg Laparoscopy Endosc* 1995;5:176-82.

- 
- <sup>91</sup> Scheel-Hincke JD, Mortensen MB, Pless T, Hovendal CP. Laparoscopic four-way ultrasound probe with histologic biopsy facility using a flexible tru-cut needle. *Surg Endosc* 2000;14/9:867-9.
- <sup>92</sup> Broll R, Lembcke K, Stock C, Zingler M, Duchrow M, Schimmelpenning H et al. [Tumor cell dissemination in bone marrow and peritoneal cavity. An immunocytochemical study of patients with stomach or colorectal carcinoma]. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381(1):51-8.
- <sup>93</sup> Schott A, Vogel I, Krueger U, Kalthoff H, Schreiber HW, Schmiegel W et al. Isolated tumor cells are frequently detectable in the peritoneal cavity of gastric and colorectal cancer patients and serve as a new prognostic marker. *Ann Surg* 1998; 227(3):372-9.
- <sup>94</sup> Hayes N, Wayman J, Wadehra V, Scott DJ, Raimes SA, Griffin SM. Peritoneal cytology in the surgical evaluation of gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4):520-4.
- <sup>95</sup> Wu CC, Chen JT, Chang MC, Ho WL, Chen CY, Yeh DC et al. Optimal surgical strategy for potentially curable serosa-involved gastric carcinoma with intraperitoneal free cancer cells. *J Am Coll Surg* 1997; 184(6):611-7.
- <sup>96</sup> Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178(3):256-62.
- <sup>97</sup> Zuccaro G, Rice TW, Goldblum J, Meldendorp SV, Becker M, Pimentel R, Gitlin L, Adelstein DJ. Endoscopic ultrasound cannot determine suitability for esophagectomy after aggressive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):906-12.
- <sup>98</sup> Isenberg G, Chak A, Canto MI, Levitan N, Clayman J, Pollack BJ, Sivak MV. Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation *Gastrointest Endosc* 1998;48:158-63.
- <sup>99</sup> Brugge WR, Lee MJ, Carey RW, Mathisen DJ. Endoscopic ultrasound staging criteria for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 1997;45:147-52.
- <sup>100</sup> Giovanninni M, Seitz JF, Thomas P, Hannoun-Levy JM, Perrier H, Resbeut M, Delpero JR, Fuentes P. Endoscopic ultrasonography for assessment of the response to combined radiation therapy and chemotherapy in patients with esophageal cancer. *Endoscopy* 1997;29:4-9.
- <sup>101</sup> Nousbaum JB, Robaszewicz M, Cauvin JM. Endosonography can detect residual infiltration after medical treatment of esophageal cancer in the absence of endoscopic lesions. *Gut* 1992;33:1459-61.
- <sup>102</sup> Giovanninni M, Seitz JF, Perrier H. Locoregional involvement evaluated by endoscopic ultrasound (EUS) is a useful factor for predicting survival in patients with inoperable squamous cell esophageal carcinoma (SEC) treated by concomitant radiation therapy and chemotherapy (RC-CT): results in 67 patients. *Gastroenterology* 1995;108:A474 (abstract).

---

## INDIKATIONER FOR KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I

### VENTRIKEL, CARDIA OG ESOFAGUS

---

I beslutningen om, hvilken behandling patienter med cancer i ventrikel (CV), cardia (CC) og esofagus (CE) bør tilbydes, indgår dokumenteret viden om og afvejning af de aktuelle behandlingsmodaliteters (kirurgi, stråle- og kemoterapi) effekt og bivirkninger herunder risiko for komplikationer/morbiditet, mortalitet, forlænget overlevelse og forbedret livskvalitet.

Ulempen ved kirurgi er risiko for perioperativ mortalitet, postoperative komplikationer og lang rekonvalescens. Selv nyere prospektive arbejder angiver mortalitet fra 1,2% til 9,4%(IIb)<sup>1</sup> og overlevelse, der er korreleret til tumorstadium, medens alder er af mindre betydning (IIb)<sup>2</sup>.

Større kirurgiske indgreb herunder thorakoabdominale indgreb har generelt en umiddelbart negativ indflydelse på livskvaliteten. Påvirkningen er imidlertid forbigående, og for patienter, der overlever mere end 2 år, opnås den præoperative livskvalitet indenfor 9 mdr. medens patienter, der dør indenfor 2 år efter kirurgien aldrig opnår den præoperative livskvalitet (IIb)<sup>3</sup>. Disse forhold skal der tages højde for ved udvælgelse af patienter til kirurgi. I begge grupper er der dog en bedring af dysfagi-score efter operationen (IIb)<sup>4</sup>. Imidlertid er der også postoperativt behov for endoskopisk intervention hos en stor gruppe af de opererede patienter (IIb)<sup>5</sup>.

Stentbehandling har her en betydelig effekt på dysfagi-score (IIb)<sup>6</sup>. Ovennævnte forhold er specielt gældende for esofagus- og cardiacancer patienter, hvor der kræves thorakoabdominal adgang, medens ventrikel – og cardiacancer patienter, der kan opereres med et abdominalt indgreb i videre udstrækning, kan have glæde af palliativ resektion<sup>7</sup>.

Alle behandlingsvalg bør bygge på en pålidelig præterapeutisk udredning mhp. TNM-stadium, resektabilitet, operabilitet og kurabilitet.

#### *Anbefalinger*

- ?? Stadiet I, II og III: Opereres med kurativ hensigt (B)
- ?? Stadiet IV: Pallierende behandling efter evidensbaserede retningslinjer

#### **LITTERATUR 2.1**

---

<sup>1</sup> Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Risk analysis in esophageal surgery. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155:89-96.

<sup>2</sup> Johansson J, Walther B. Clinical outcome and long-term survival rates after esophagectomy are not determined by age over 70 years. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(1):55-62.

<sup>3</sup> Blazeby JM, Alderson D, Farndon JR. Quality of life in patients with oesophageal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155:193-204.

<sup>4</sup> Blazeby JM, Farndon JR, Donovan J, Alderson D. A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2000; 88(8):1781-7.

<sup>5</sup> Fass J, Jansen M, Ophoff K, Schumpelick V. [Quality of life parameters in after-care of esophageal carcinoma]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997; 114: 669-71.

<sup>6</sup> Luman W, Cull A, Palmer KR. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:4-5.

---

<sup>7</sup> Rice D, Geller A, Bender CE, Gostout CJ, Donohue JH. Surgical and interventional palliative treatment of upper gastrointestinal malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(4):403-8.

---

### 3. KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I VENTRIKLEN

---

#### 3.1 BAGGRUND

Incidensen af cancer ventriculi (CV) har gennem de seneste 50 år været stadigt faldende, hvilket afspejler de stadigt faldende mortalitetsrater (Danmark, 1950-52: 43/100.000 og 1992-95: 5/100.000). Mellem verdensdelene er der store forskelle i incidensrater. Således var den alderskorrigerede mortalitetsrate i perioden 1992-1995 srate i Korea mænd/kvinder 32,7/18,9 per 100.000 mod 6,8/3,3 i Danmark, hvilket utvivlsomt afspejler forskelle mellem befolkningerne, hvad angår genetiske og miljømæssige faktorer. I den vestlige verden er den totale femårsoverlevelse for patienter med ventrikelkarcinomer højst 20% og femårsoverlevelse efter operation kun marginalt øget<sup>2 3</sup>.

#### 3.2 DEFINITIONER

*Carcinoma ventriculi (CV)*: Epitelial neoplastisk proces, der har gennemvokset basalmembranen, og som er lokaliseret til ventriklen fra den esofago-gastriske overgang til den anale del af sphincter pylori.

##### *Nomenklatur*

Anatomisk inddeles ventriklen i tre lige store dele (Bilag 1).

På baggrund af omfattende patoanatomiske studier, gennemført i Japan i 60'erne klassificeres ventriklens regionale lymfeknuder i 16 stationer (Bilag 2) og opdeles i 4 grupper (N1-N4), afhængigt af tumors lokalisation (Bilag 3). Lymfadenektomiens omfang beskrives i 4 grader (D1-4) (Bilag 3). Dette lagde grunden til de første empirisk baserede rekommandationer fra The Japanese Research Society for the study of Gastric Cancer (JRS GC), som herefter har opstillet retningslinjer for behandlingen af ventrikelcancer<sup>4</sup>.

#### 3.3 LYMFADENEKTOMI VED CV

Japanske kirurger har indført udvidet lymfadenektomi som rutine. Principperne for den japanske strategi er at foretage lymfadenektomi svarende til en gruppering (N) højere end den påviste glandelmetastaser. Dette princip har været anvendt i Japan siden begyndelsen af 70'erne og har medført reduktion i recidivraten og forøgelse af overlevelsen for såvel tidlig CV<sup>5 6</sup> og lymfeknudenegativ CV (N0)<sup>7</sup> som mere avancerede stadier. Til støtte for denne teori viser flere undersøgelser, at antallet af fjernede lymfeknuder og LN-ratio (antal lymfeknuder med metastaser/antal fjernede lymfeknuder) er uafhængige prognostiske faktorer m.h.t. overlevelser<sup>8 9 10</sup> (IIa).

Kirurger fra den vestlige verden har imidlertid rejst tre væsentlige kritikpunkter: 1) Resultaterne i Japan er ikke dokumenteret med randomiserede, kontrollerede studier<sup>11</sup> 2) CV i Japan og i Vesten har måske forskellige naturhistorier<sup>12</sup> 3) De japanske analyser tager ikke højde for stage migration<sup>13</sup>. I Europa og især i USA har man ikke har kunnet vise samme øgede overlevelse, men tværtimod opnået flere negative virkninger med højere postoperativ morbiditet og mortalitet<sup>14 15</sup> (Ib). Imidlertid har japanernes overlevelseshrater og store erfaring med behandling af CV trods ovenstående forbehold fået en række vestlige centre til at indføre de japanske principper for udvidet lymfadenektomi. Tilsyneladende har man været i stand til at reproducere japanernes overlevelseshrater på disse centre, selvom resultaterne må vurderes kritisk pga. mulighed for selektionsbias<sup>16</sup>(IIa) <sup>17</sup>(IIa) <sup>18</sup>(Ib).

##### *Prospektive vestlige undersøgelser:*

De to bedst designede prospektive ikke-randomiserede undersøgelser fra Vesten udgår fra henholdsvis Tyskland<sup>16</sup> og England<sup>17</sup>, hvor der er fundet signifikant øget femårsoverlevelse ved udvidet lymfadenektomi

(D2-resektion) (IIa). I The German Gastric Carcinoma Study indgik patienter fra 19 tyske og østrigske universitetshospitaler. I opfølgelsesperioden blev 1654 patienter opereret med intenderet D2-lymfadenektomi. Patologerne foretog en standardiseret vurdering af præparaterne for at kunne vurdere, om der i alle tilfælde var foretaget en D2-resektion, defineret som > 25 fjernede lymfeknuder. Materialet blev herefter opdelt i to grupper, patienter hvor der var fjernet >25 lymfeknuder (D2 lymfadenektomi), patienter hvor der var fjernet = 25 lymfeknuder (D1). Der blev fundet øget overlevelse blandt patienter med tumor stadium II, som havde fået foretaget D2 lymfadenektomi (III) .

#### *Randomiserede undersøgelser:*

Der foreligger 4 prospektive randomiserede undersøgelser.

En mindre randomiseret undersøgelse fra Cape Town omfattende i alt 43 patienter fandtes ingen signifikant forskel i overlevelsen efter D1- og D2-resektion<sup>19</sup> (Ib).

En anden mindre undersøgelse (55 patienter) fra Hong Kong, hvor D1 subtotal gastrectomi blev sammenlignet med D3 total gastrectomi hos patienter med antrum cancer fandtes længere overlevelse i gruppen, der havde fået foretaget D1 subtotal gastrectomi. Ved multivariat analyse fandtes blandt andet at antallet af blodtransfusioner var negativt associeret med overlevelsen. Efter statistisk korrektion for effekten af blodtransfusioner, fandtes ingen forskel i overlevelsen mellem de to grupper af patienter<sup>20</sup> (Ib).

Medical Research Council Gastric Cancer Surgical Trial (ST01), hvor 400 patienter blev allokeret til enten D1- eller D2-resektion viste de preliminære resultater, at patienter der fik foretaget en D2-resektion, havde signifikant større postoperativ hospitalmortalitet sammenlignet med de D1-resecerede<sup>14</sup> (Ib). Splenektomi og distal pankreasresektion indgik rutinemæssigt i D2-gruppen. Stratificeret analyse viste, at den øgede mortalitet hos de D2-resecerede alene synes at kunne tilskrives milt- og pankreasresektion og ikke D2 lymfadenektomi per se. Der foreligger nu langtidsresultater (median opfølgning 6,5 år), hvor der ikke er påvist forskel i femårsoverlevelse, D1 35% versus D2 33%<sup>21</sup> (Ib).

The Dutch Gastric Cancer Trial omfattende 996 patienter, med deltagelse af 80 kirurgiske afdelinger blev 711 randomiseret til D1 eller D2. Komplikationsraterne og hospitalmortaliteten fandtes signifikant højere for D2-resektion sammenlignet med D1, henholdsvis 43% vs 25% og 10% vs 4%<sup>22</sup>. Femårsoverlevelsen var den samme i de to grupper, 47% for D2 og 45% for D1 og signifikant forskel er ej heller påvist efter 7 år. Det skal understreges, at femårsoverlevelsen i begge grupper var bemærkelsesværdig høj. Ved planlægningen af undersøgelsen havde man forventet femårsoverlevelse i D1-gruppen på 20% mod 32% i D2-gruppen. Forfatterne tilskriver selv denne høje overlevelse en overraskende høj rate af T1 og TII tumores.

Ved analyse af data fra det hollandske studie for optræden af komplikationer og død inden for 30 dage, faktorer af betydning ved den individuelle operationsplanlægning, fandtes, at alder var den enkelte vigtigste faktor for død (alder > 65 år relativ risiko 4,35), medens splenektomi var den vigtigste enkelte faktor for postoperative komplikationer. Hvad angår alvorlige postoperative komplikationer, var pankreasresektion den vigtigste faktor<sup>23</sup>.

#### Konklusion:

Det er sandsynliggjort, at lymfeknudemetastasing udgør en uafhængig prognostisk faktor ved ventrikelcancer. Et væsentligt kritikpunkt i forhold til de to store randomiserede undersøgelser er, at splenektomi og distal pankreasresektion indgik som rutine ved D2-lymfadenektomi. Milt og pankreasresektion er de vigtigste uafhængige faktorer af betydning for optræden af postoperative komplikationer, hvilket kan maskere en reel forskel i langtidsoverlevelsen mellem D1- og D2-lymfadenektomi. D2-lymfadenektomi forudsætter kurativ resektion (R0) defineret ved 1) komplet makroskopisk fjernelse af tumor 2) ingen levermetastaser 3) ingen karcinose 4) ingen metastasing til de paraaortiske lymfeknuder konstateret ved peroperativ frysemikroskopi.

#### *anbefalinger*

- ?? D2-lymfadenektomi bør foretages hos patienter uden væsentlig comorbiditet. Hos alle andre foretages D1-resektion (B).

### 3.4 OMFANGET AF VENTRIKELRESEKTION

Det vigtigste ved ventrikelkirurgi er at opnå kurativ tumorresektion med komplet makroskopisk og mikroskopisk fjernelse af tumorvæv (R0-resektion). Typen af resektion eller gastrektomi, som er nødvendigt for at opnå dette, er afhængig af cancerens beliggenhed, cancerens type samt den margin, som er nødvendig for at undgå at efterlade tumorceller i anastomoselinien<sup>24, 25</sup>.

Lateral spredning af CV sker ved direkte invasion og ved spredning i de submukøse og subserøse lymfekar. Karcinom af diffus type spredes hovedsageligt ved, at ventrikelvæggen infiltreres diffust med den såkaldte *lienis plastica* til følge. Det hævdes derfor ofte, at karcinom af diffus type kræver større afstand til resektionslinje end cancer af intestinal type. I en større, randomiseret, prospektiv undersøgelse<sup>26</sup> var overlevelsen hos patienter med infiltration af resektionslinier ligeså dårlig, som hos patienter med positiv cytologi i peritonealvæsken. Det er vigtigt at være opmærksom på, at både esofagus og duodenum kan infiltreres via spredning i henholdsvis submukøse som subserøse lymfekar. Der skal tages højde for dette ved resektion af palpable tumorer i ventriklen. Det har tidligere været vist, at en resektionsmargin på 5 cm fra tumors palpable afgrænsning skulle være tilstrækkeligt for både intestinal og diffus tumortype<sup>27</sup> (III). Imidlertid kræver cancer, som har penetreret serosa, en større resektionsmargin og en margin på 6 cm fra tumors palpable afgrænsning for tumor af begge typer er derfor anbefalet<sup>24</sup>(Ib). For de tumorer, som kun involverer mucosa, submucosa og muscularis og altså ikke infiltrerer serosa, er der ved histologiske undersøgelser ikke fundet infiltration udenfor en resektionmargin på 3 cm<sup>24</sup>. Dette kan imidlertid være vanskeligt at afgøre peroperativt, hvorfor en oral resektionslinje på 6 cm må anses som optimal. Ved pylorusnære tumorer accepteres en mindre afstand til anale resektionslinje, hvis 6 cm ikke kan opnås pga. afstanden til Papilla Vateri.

Med hensyn til ventrikelresektionen er der hverken ud fra et funktionsmæssigt eller onkologisk synspunkt kontraindikationer mod at foretage subtotal gastrektomi, når det ud fra et resektabilitetssynspunkt vil være indiceret. Der foreligger én stor, randomiseret undersøgelse, hvor patienter med CV, lokaliseret i distale halvdel af ventriklen og hvor der kunne opnås makroskopisk fri resektionsmargin på mere end 6 cm, blev randomiseret til subtotal gastrektomi (320) eller total gastrektomi (304) med D2-lymfadenektomi i begge grupper<sup>24</sup>. Komplikationsfrekvensen og hospitalsmortaliteten var ens, 9% versus 13% og 1% versus 2% for henholdsvis subtotal og total gastrektomi. Der var ingen signifikant forskel i femårsoverlevelse, henholdsvis 65,3 % og 62,4% for SG og TG<sup>27</sup>, hvilket er i overensstemmelse med en anden prospektiv, randomiseret undersøgelse, som dog ikke havde samme høje overlevelse<sup>28</sup>. Det funktionelle resultat, bedømt ud fra postoperativt vægttab, antal måltider, antal afføringer og den fysiske formåen bedømt vha. et scoringssystem, tyder imidlertid på, at subtotal gastrektomi giver et bedre resultat end total gastrektomi<sup>29</sup> <sup>30</sup>(Ia).

Ved behandling af øvre karcinomer står valget mellem øvre subtotal resektion eller total gastrektomi. Det er velkendt, at en anastomose mellem esofagus og den distale del af ventriklen giver et dårligt funktionelt resultat specielt pga. alkalisk reflux og dumping<sup>31</sup>(III).

#### *Anbefaling*

- ?? Subtotal gastrektomi med resektion af duodenum 1. stykke bør foretages, hvor der kan opnås en oral fri resektionsmargin på 6 cm eller mere. Total gastrektomi hos alle andre (A)

### 3.5 RESEKTION AF NABOORGANER VED CV

Japanske undersøgelser har vist, at lymfeknudespredning til milthilus (lymfeknude station 10) og langs miltarterien (station 11) forekommer hos 18% af alle CV, stort set aldrig ved cancer i nedre tredjedel, men hyppigst ved cancer i øvre del af ventriklen. Det er ligeledes vist ved patoanatomiske studier, at direkte invasion i pankreasparenkymet kun forekommer hos 40%, når der makroskopisk er tegn på det<sup>32</sup>(IIB). Ud fra en onkologisk synsvinkel vil det således sjældent være indiceret at foretage milt- og pankreasresektion, som kan medføre fistel og abscesdannelse. Lymfeknudedissektion svarende til station 10 og 11 kan udføres uden fjernelse af pankreashalen og med bevarelse af milten. Såfremt splenektomi skønnes nødvendig, bør pankreas bevares og

udføres ved at mobilisere cauda pankreatis medtagende fedtvævet omkring arteria lienalis og dele denne 5 cm fra truncus<sup>33</sup>(IIB).

Hypotesen, at milt- og pankreasresektion medfører øget morbiditet og mortalitet, underbygges af data fra den hollandske, randomiserede undersøgelse. Denne viser en fordoblet mortalitetsrisiko, hvis der samtidig med ventrikelresektionen foretages splenektomi, og øget risiko for alvorlige komplikationer øges ved pankreasresektion<sup>23</sup>. I visse tilfælde vil ventrikelcanceren vokse ind i mesocolon transversum, colon eller diaphragma, hvilket ikke udelukker R0-sektion, hvorfor colonresektion kan komme på tale.

### *Anbefalinger*

- ?? Resektion af pankreas og milt foretages kun ved direkte indvækst i organet. Hvis splenektomi ikke kan undgås foretages pankreasbevarende splenektomi (B)
- ?? Resektion af colon transversum eller diaphragma foretages ved direkte indvækst i de pågældende organer under forudsætning af, at der ikke efterlades tumorbvæv (C)

## **3.6 LITTERATUR**

---

<sup>1</sup> Allum WH, Powell DJ, McConkey CC, et al.: Gastric cancer: a 25-year review. *Br.Surg.* 1989;76:535-40.

<sup>2</sup> Akoh JA, MacIntyre IMC: Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br. J. Surg.* 1992;79:293-9.

<sup>3</sup> Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R.: Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann. Surg.* 1993;218:583-92.

<sup>4</sup> Kajitani T, Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer: The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn. J. Surg.* 1981;11:127-39.

<sup>5</sup> Seto Y, Nagawa H, Muto T. Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer. *World J Surg* 1997;21:186-9.

<sup>6</sup> Miiwa K, Miyazaki I, Sahara H, Fujimura T, Yonemura Y, Noguchi M, Falla R. Rationale for extensive lymphadenectomy in early gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995;72(6):1518-24.

<sup>7</sup> Maehara Y, Tomoda M, Tomisaki S, Ohmori M, Baba H, Akazawa K, Sugimachi K. Surgical treatment and outcome for node-negative gastric cancer. *Surgery* 1997;121(6):633-9.

<sup>8</sup> Roder JD., Böttcher K., Siewert JR., et al.: Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993;72:2089-97.

<sup>9</sup> Böttcher K., Becker K., Busch R., Roder JD, Siewert JR: Prognosefaktoren beim Magenkarzinom: Ergebnisse einer uni-und multivariaten Analyse. *Chirurg* 1992;63:656-61.

<sup>10</sup> Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B, Goodbold J: Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. *Arch. Surg.* 1987;122:1347-51.

<sup>11</sup> Sasako M, Maruyama K, Kinoshita T, Bonenkamp JJ, van de Velde CJH, Hermans J. Quality control of surgical technique in a multicenter, prospective, randomized, controlled study on the surgical treatment of gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1992;22:41-8.

<sup>12</sup> Fielding JW. Gastric cancer: different disease. *Br J Surg* 1989;76:1227.

- 
- <sup>13</sup> Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg* 1995;82:346-51.
- <sup>14</sup> Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al. Postoperative morbidity after D1 og D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled trial. *Lancet* 1996;347:995-9.
- <sup>15</sup> Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al.: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-8.
- <sup>16</sup> Siewert JR, Böttcher JD, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
- <sup>17</sup> Sue-Ling HM, Martin IG, Dixon MF. Gastric cancer:a curable disease in Britain. *BMJ* 1993;591-6.
- <sup>18</sup> Bozzetti F, Marubini F, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Geunari L. 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):170-8.
- <sup>19</sup> Dent, D.M, Madden, MV, Price SK,: Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 1988;75:110-2.
- <sup>20</sup> Robertson CS, Chung SCS, Woods SDS, et al.: A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176-82.
- <sup>21</sup> Cuschieri A, Weeden S, Fielding J Bancewicz J, Craven J, Jypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999;79:522-30.
- <sup>22</sup> Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJH. Extended lymphnode dissection for gastric cancer. *NJM* 1999;340:908-14.
- <sup>23</sup> Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 1997;84:1567-71.
- <sup>24</sup> Bozetti F, Bonfanti G, Bufalino R et al. Adequacy of margins of resection in gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg* 1982;196:685-90.
- .
- <sup>25</sup> Gall FP, Hermanek P: Die systematische erweiterte Lymphnot dissection in der kurative Therapie des Magenkarzinoms. *Chirurg* 1993;64:1024-30.
- <sup>26</sup> Songon I, Bonekamp JJ, Hermans J, van Krieken JHJM, van de Velde CJH and Co-operating Investigators of the Dutch Gastric Cancer Trial. Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resectio for gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A, No3: 433-7.
- <sup>27</sup> Hornich HP, Gall FP. The significance of the externt of proximal margins on clearance in gastric cancer surgery. *Scand J Gastroenterol* 1977;22(suppl 133): 69-71.
- <sup>28</sup> Gouzi JL, Huguier M, Fagiz PL, Launois B, Flamant Y, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. *Ann Surg* 1989;209:162-6.
- <sup>29</sup> Jentschura D, Winkler M, Strohmeir N et al. Quality-of-life after curative surgery for gastric cancer: a comparison between total and subtotal gastric resection. *Hepatogastroenterology* 1997;44(16):1137-42.

---

<sup>30</sup> Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, Young S, May J et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg* 1998;22:1048-55.

<sup>31</sup> Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of gastric resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:404-9.

<sup>32</sup> Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. *World J Surg* 1995;19:537-40.

<sup>33</sup> Maryama K, Sasako M, Kinoshita T et al. Pancreas-Preserving Total Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer. *World J Surg* 1995;19:532-37.

---

## 4. KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I CARDIA

---

### 4.1 BAGGRUND

I den vestlige del af verden er incidensen af Karcinomer i Cardia (KC) steget meget inden for de seneste decennier<sup>1</sup>. Årsagen til denne stigning, som ikke er observeret i Østen, er ikke afklaret, men epidemiologiske og prospektive studier tyder på en sammenhæng med en øget forekomst af gastroesophageal reflux.<sup>2 3</sup>(IIb). På baggrund af cardias lokalisering på overgangen mellem esofagus og ventrikel har der hersket en vis forvirring, hvad angår klassifikation af tumorerne<sup>4</sup>. Dette afspejler sig i en uensartet behandling og store forskelle i behandlingsresultaterne<sup>5 6 7 8 9</sup>(IIb).

### 4.2 DEFINITIONER

*Adenocarcinoma cardiae* : Neoplastisk proces udgået fra cylinderepitel, der har gennemvokset basalmembranen, og hvor centrum af tumormassen er lokaliseret inden for 5 cm i oral og anal retning fra den esofago-gastriske overgang defineret ved det orale ophør af plica gastrica<sup>3</sup> (IIb). Alle planocellulære karcinomer klassificeres som esophaguskarcinomer.

Ved konsensuskonference afholdt af The International Gastric Cancer Association (IGCA) og the International Society for Disease of the Esophagus (ISDE) er der opnået enighed om nødvendigheden af en ensartet klassifikation af adenokarcinomer, lokaliseret til den gastroesophageale overgang.

Baseret på epidemiologiske, patoanatomiske og kliniske data er der foreslået et nyt system til klassifikation af adenokarcinomer, lokaliseret til cardiaregionen, hvilket har prognostiske og behandlingsmæssige konsekvenser<sup>3 10</sup> (Bilag 4).

1. Type I: Centrum af tumormassen lokaliseret i anale del af esofagus mellem 1-5 cm fra den gastro-esofageale overgang. Selvom der er udløbere mere end 5 cm fra den gastro-esofageale overgang, er hovedtumormassen afgørende for den anatomiske klassifikation af tumor. Type I tumorerne er karakteriseret ved overvejende at udgå fra Barrett's epithel og er korreleret til langvarig gastroesophageal reflux.
2. Type II: Centrum af tumormassen lokaliseret til den gastroesophageale indenfor en margin på 1 cm i oral og 2 cm anal retning.
3. Type III: Centrum af tumormassen lokaliseret inden for 2-5 cm fra den gastroesophageale overgang i anal retning.

Flere studier har sandsynliggjort, at klassifikationssystemet kan anvendes som grundlag for valg af operationsmetode<sup>11</sup>(III). For fuldstændighedens skyld skal nævnes, at et mere simpelt klassifikationssystem er foreslået af en engelsk gruppe, det såkaldte "Liverpool system", som dog ikke har vundet indpas<sup>12</sup> (IIb).

### 4.3 LYMFADENEKТОMI

Der er konsensus om, at kirurgisk resektion, uden efterladelse af makro- og mikroskopisk tumorvæv, herunder metastatiske lymfeknuder (R0-resektion), er den vigtigste faktor ved behandling af KC<sup>13</sup>(IV). Kliniske studier tyder på, at spredningen fra adenokarcinomer i cardiaregionen er forskellige ved de tre typer<sup>3</sup> (IIb). Således sker lymfemetastaseringen fra type I tumorer både i anal og oral retning, dels mod lymfeknuderne ved truncus coeliacus, dels mod de mediastinale lymfeknuder. I modsætning hertil følger spredningen for type II og III mønstret for CV, dvs. mod milthilus, truncus coeliacus og de paraaortiske lymfeknuder. I det tyske, prospektive studium fordelte den metastatiske lymfeknudespredning (paraesophageale/abdominale) sig således for type I: 50/50%, type II: 15/85%, type III: 15/85%<sup>3 14</sup>(IIb).

Fjernelse af specifikke lymfeknudestationer vil kun være relevant, i de tilfælde hvor metastasering sker hyppigt, og hvor resektion har betydning for langtidsoverlevelsen<sup>15</sup>(IIb). I Vesten er tilstedeværelse af

lymfeknodemetastasering hos patienter henvist til operation for KC for type I: 63%, type II: 67% og type III: 80%<sup>3</sup>. Femårsoverlevelseraten ved lymfeknudepositive patienter var for type II 20%. I en tilsvarende japansk opgørelse var hyppigheden af metastasering lavere for type II 42% og type III 50%<sup>11</sup>(III). I den japanske opgørelse kunne man vise, at den relative fordeling mellem metastatiske og ikke- involverede lymfeknuder udgjorde en vigtig prognostisk faktor(III).

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, som sammenligner udvidet lymfadenektomi med standart lymfadenektomi for tumorer lokaliseret til cardiaregionen. I den tyske prospektive undersøgelse blev der overvejende foretaget abdominal D2-lymfadenektomi og standard mediastinal/udvidet lymfadenektomi afhængig af tumor type.

#### Konklusion:

Der er ingen evidens af styrke A eller B, som kan begrunde en omfattende lymfadenektomi, hvad angår forbedret langtidsoverlevelse. Omfanget må derfor stilles i forhold til risici ved mere omfattende lymfadenektomi. Det er vist, at milt- og pankreasbevarende abdominal D2-resektion kan udføres med lav morbiditet.

#### Anbefalinger

- ?? KC type I: Abdominalt lymfadenektomi sv.t station 1,2,3,4sa,7,8,9,11 (Bilag3) og standard lymfadenektomi i mediastinum (C).
- ?? KC type II: Afhængig af om der foretages total eller øvre ventrikelresektion foretages i abdomen D2-lymfadenektomi eller lymfadenektomi sv.t station 1,2,3,4sa,7,8,9,11 og standard lymfadenektomi i mediastinum(C).
- ?? KC type III: Abdominal D2-lymfadenektomi og standard lymfadenektomi i mediastinum (C).

### 4.4 OMFANGET AF RESEKTION

Målet er at opnå R0-resektion med lavest mulig morbiditet og mortalitet. Metoderne til opnåelse af dette er der ikke konsensus om, hvilket til dels skyldes en tidligere mangelfuld klassifikation af tumorer, lokaliseret til den gastroesofageale overgang. Sammenligning af resultater har af denne grund været vanskelig eller umulig. Endvidere eksisterer der epidemiologiske forskelle mellem Østen og Vesten. Således optræder type I stort set ikke i Østen, formentlig pga. den lave incidens af gastroesofageal reflux<sup>11</sup> (III). En anden årsag til den uensartede strategi har været cardias lokalisering i grænseområdet mellem thorax og abdomen, som i Vesten traditionelt er varetaget af to forskellige specialer. En lang række forskellige metoder har været og er stadig i brug. For type I KC har der været tradition for én bloc proksimal ventrikelresektion og thorako- eller transmediastinal esofagusresektion; for type III KC abdominal udvidet gastrektomi og transhiatal nedre esofagusresektion. Type II KC har traditionelt været behandlet med proksimal ventrikelresektion og transhiatal nedre esofagusresektion. Da type II KC har mange fælles træk med type III KC, hvad angår demografiske, morfologiske og tumorspecifikke forhold samt lymfeknodemetastaseringen, er der argumenter for at behandle type II og III som en enhed (II). Da målet er R0-resektion, og da lymfeknodemetastasering udgør den vigtigste prognostiske faktor, synes det logisk at foretage total gastrektomi kombineret med D2-lymfadenektomi og transhiatal eller torakal esofagus-resektion med standard mediastinal lymfadenektomi. Der kan fremføres modargumenter, idet der formentlig relativt sjældent forekommer lymfeknodemetastasering langs højre arteria gastroepiploica (station 4d) og til de supra- og infrapyloriske lymfeknuder (station 5 og 6), og hvis det er tilfældet, vil det være forbundet med dårlig prognose<sup>11</sup> (III). Det funktionelle resultat ved proksimal ventrikelresektion er imidlertid dårligt pga. hyppigt forekommende alkalisk reflux<sup>16 17</sup>(III).

#### Anbefalinger

- ?? KC type I: Proximal ventrikelresektion og transhiatal/torakal esofagusresektion (C)
- ?? KC type II: Enten proximal ventrikelresektion eller total gastrektomi og transhiatal/torakal esofagus-resektion (C)

?? KC type III: Total gastrektomi og transhiatal/torakal esofagusreseksjon (C)

#### 4.5 LITTERATUR

- 1 Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
- 2 Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
- 3 Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein JH. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Results of Surgical Therapy Based on Anatomic/Topographic Classification in 1,002 Consecutive Patients. *Ann Surg* 2000;232:353-61.
- 4 Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Surgical resection of the cardia. *Seminars in Surgical Oncology* 1999;17:125-31.
- 5 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;33:462-7.
- 6 Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumor Study Group. *Br J Surg* 1999;86:529-35.
- 7 Kaiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol* 1997;15:2015-21.
- 8 Ellis FH Jr, Heatley GJ, Krasna MJ, Williamson WA, Balogh K. Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals with improved staging criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:836-46.
- 9 Gaham AJ, Finley RJ, Clifton JC, Evans KG, Fradet G. Surgical management of adenocarcinoma of the cardia. *Am J Surg* 1998;175:418-21.
- 10 Fein M, Fuchs KH, Ritter MP, Freys SM, Heimbucher J, Staab C, Thiede A. Application of the new classification for cancer of the cardia. *Surgery* 1998;124(4):707-13.
- 11 Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction in Japan: Relevance of Siewert's classification applied to 177 cases resected at a single institution. *J Am Coll Surg* 1999;189:594-601.
- 12 Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris A, Campbell F, Williams EMI. New classification of esophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 1999;80:834-42.
- 13 Fumagalli U, and panel of experts. Resective surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of a consensus conference of the International Society for Disease of the Esophagus and International Gastric Cancer Association. *Dis Esophagus* 1996; 9(Suppl 1): 30-8.
- 14 Siewert JR, Böttcher JD, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
- 15 Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg* 1995;82:346-51.

---

16 Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Classification, pathology and extent of resection. *Dis Esoph* 1996;9:173-82.

17 Stipa S, Di Giorgio A, Ferri M. Surgical treatment of adenocarcinoma of the cardia. *Surgery* 1992;111:386-393.

### 5.1 BAGGRUND

På landsplan er incidensen af karcinom i esophagus 350 pr. år. Planocellulære karcinomer udgør 97% af tilfældene. Kun 35% af alle patienter med karcinomer i esophagus får foretaget resektion, da tumor ofte har bredt sig, når diagnosen stilles. Overlevelsen efter makroskopisk radikal resektion er mellem 15 og 30% efter fem år. Efter palliativ resektion lever kun enkelte patienter efter to år<sup>1</sup>.

### 5.2 DEFINITION

*Karcinomer i esophagus:*

Alle karcinomer lokaliseret i den tubulære del af esophagus oralt for den gastroesophageale overgang.

### 5.3 LYMFENUDEDISSEKTION

Definitioner

Der er defineret tre felter for lymfeknudedissektion i forbindelse med esophaguskirurgi<sup>2</sup>.

*Felt I. (Abdomen)*

Dette område defineres af anatomiske grænser. Den kaudale grænse er øvre kant af pancreas, den kraniele grænse er hiatus. Til venstre udgør miltens hilus grænsen, og til højre det hepatoduodenale ligament og arteria gastrica dx. ved dennes afgang fra arteria hepatica communis. Bagtil er grænsen aortas forside.

*Felt II. (Intratorakale områder)*

Der er defineret tre typer lymfadenektomier i det intratorakale område.

1. Standard lymfadenektomi. Dette inkluderer paraesophageale lymfeknuder, subcarinale lymfeknuder og højre og venstre parabronkiale lymfeknuder.
2. Udvidet lymfadenektomi. Inkluderer en standard lymfadenektomi, samt de højresidige apikale lymfeknuder, lymfeknuderne langs n. recurrens på højre side og de højresidige paratrakeale lymfeknuder.
3. Total lymfadenektomi. Inkluderer foruden udvidet lymfadenektomi også de venstresidige apikale lymfeknuder samt de venstresidige paratrakeale lymfeknuder og lymfeknuderne langs venstre n. recurrens.

*Felt III. (Halsen)*

Dette område udgøres af bindevævet og lymfeknuderne bilateralt på halsen, i trigonum caroticum samt i regio colli media. Området begrænses kranielt af cartilago cricoidea og kaudalt af klaviklerne og til siderne af m. sternocleidomastoideus. Lymfeknuderne langs nn. recurrentes og omkring vv. jugularis interna er vigtige. Lymfadenektomi kan omfatte et eller flere felter. To-felt lymfadenektomi (2FL) omfatter således felt I og II. Tre-felt lymfadenektomi (3FL) omfatter alle felter.

Igennem de sidste 10 år har japanske kirurger fremført, at lymfadenektomi i 2 eller 3 felter kan forbedre overlevelsen hos patienter med planocellulær carcinoma esophagi<sup>3 4 5 6</sup>, og dette er blevet støttet af kirurger fra Vesten<sup>7 8 9</sup>. Diskussionen forstyrres imidlertid af, at der kun foreligger få, randomiserede studier, som sammenligner en udvidet lymfadenektomi med mere begrænsede resektioner.

*Lymfeknudemetastasing*

Lymfatisk spredning fra carcinoma esophagi følger et længdegående mønster via submukøse lymfebaner i esophagusvæggen<sup>10</sup>. Spredningen foregår til torakale, abdominale og cervikale lymfeknuder, idet de subcarinale tumorer ofte spredes til de abdominale lymfeknuder, og de supracarinale tumorer ofte spredes til de cervikale lymfeknuder. Der er imidlertid stor variation, og lymfeknudemetastaser på halsen kan ses hos patienter med tumor i den distale del af esophagus, ligesom abdominale lymfeknuder kan ses hos patienter med en høj carcinoma esophagi<sup>11 12</sup>.

Udover tumors lokalisation spiller graden af invasiv vækst (T-stadium) en væsentlig rolle for hyppigheden af lymfeknudemetastaser, idet tumorer lokaliseret til lamina propria sjældent metastaserer. I modsætning hertil er der meget hyppigt (8-83%) lymfeknudemetastaser, når tumor involverer muscularis mucosae eller dybereliggende lag <sup>11 12 13 14</sup>.

Lymfeknudestatus er en vigtig prognostisk faktor, hvad angår overlevelse efter operation. Flere studier har vist, at antallet af involverede lymfeknuder samt forholdet mellem involverede lymfeknuder og udtagne lymfeknuder er af prognostisk betydning <sup>11 12 15 16</sup>.

#### *Randomiserede studier:*

Goldmanc og medarbejdere<sup>17</sup> sammenlignede transtorakal esophagektomi (TTE) med transhietal esophagektomi (THE) blandt 67 patienter med planocellulært karcinom i esophagus og konkluderede, at begge operationer var ligeværdige, hvad angår hospitalsmortalitet (TTE 8,5%, THE 6,2%), komplikationsrate (TTE 46%, THE 62%) og incidens af pulmonale komplikationer (TTE 20%, THE 19%). Langtidsresultaterne indikerede ingen fordel af TTE, hverken hos lymfeknudepositive eller lymfeknudenegative patienter. Imidlertid var der i dette studium inkluderet mange tidlige cancerilfælde, hvilket kan have maskeret en effekt af lymfadenektomi.

Kato et al <sup>4</sup> sammenlignede resultaterne af lymfadenektomi i 3 felter med resultaterne af lymfadenektomi i 2 felter). 150 patienter blev randomiserede, og man konkluderede, at der var fordele ved 3FL. Femårsoverlevelsen var 48,7% efter 3FL og 33,7% efter 2FL. Hospitalsmortaliteten var 2,6% efter 3FL og 12,3% efter 2FL. Komplikationsraterne var ens i de to grupper, dog opstod recurrensparese hos 20,5% efter 3FL og hos 14,2% efter 2FL. Grupperne bestod imidlertid af meget selekterede patienter, og randomiseringen førte ikke til sammenlignelige grupper <sup>18</sup>.

Nishihira et al <sup>19</sup> sammenlignede udvidet lymfadenektomi med konventionel lymfadenektomi, men kunne ikke drage sikre konklusioner. Der var strenge inklusionskriterier i studiet, hvor kun 23,5% af de opererede patienter indgik. Resultaterne tydede dog på, at en udvidet lymfadenektomi kunne bedre langtidsoverlevelsen og forhindre recidiv.

#### *Ikke-randomiserede studier:*

Der foreligger et væld af ikke-randomiserede studier, som er vanskelige at sammenligne og tolke. Nogle studier er retrospektive og ukontrollerede, andre inkluderer såvel adeno- som planocellulære karcinomer. I nogle studier er der ikke foretaget nogen beskrivelse af tumorstadie, andre inkluderer patienter med adjuverende behandling. Nogle studier sammenligner ikke-sammenlignelige grupper, og endelig anvendes historiske kontroller i andre studier <sup>2 20 21</sup>.

Tre argumenter fremhæves til fordel for en udvidet lymfeknude dissektion<sup>6</sup>:

- 1) Optimal vurdering af sygdomsstadium.
- 2) Begrænsning af loko-regionalt recidiv.
- 3) Mulighed for øget overlevelse.

#### *2-felt lymfadenektomi.*

Der foreligger ingen konsensus vedrørende mediastinal lymfadenektomi (standard eller udvidet) som led i 2FL. Nogle specialister er enige om, at der bør udføres total lymfadenektomi i mediastinum i forbindelse med forsøg på kurativ resektion af en supracarinal cancer. En total mediastinal lymfadenektomi er imidlertid en teknisk krævende operation, og en mulig fordel ved denne operation må opvejes imod risikoen for øget morbiditet. Der er op imod 50% risiko for forbigående eller vedvarende påvirkning af n. recurrens ved udvidet eller total lymfadenektomi i thorax, idet det er vanskeligt at fjerne lymfeknuderne tæt på nn. recurrentes. De samme argumenter har medført uenighed om omfanget af mediastinal lymfadenektomi, når det drejer sig om subcarinale cancere <sup>2</sup>

Der rapporteres om femårs overlevelseshæfter efter 2FL- på mellem 7% og 70% afhængigt af sygdomsstadiet. I tilfælde med lymfeknudemetastaser angives femårsoverlevelsen at være mellem 7 - 29% <sup>21 22</sup>. Flere ikke-randomiserede studier antyder imidlertid ingen forskel i overlevelsen ved sammenligning af transhietal esophagektomi uden lymfadenektomi med transtorakal esophagusresektion med standard lymfadenektomi <sup>22</sup>.

### *3-felt lymfadenektomi.*

En positiv effekt på overlevelsen efter 3FL fremhæves hyppigst af japanske kirurger, idet flere forfattere i ikke-randomiserede studier har rapporteret om bedre femårsoverlevelse efter 3FL sammenlignet med 2FL<sup>11 22</sup>. Til fordel for 3FL peges på den relativt høje hyppighed (23-46%) af recidiv på halsen efter 2FL<sup>22</sup>. Imidlertid har nyere studier fra Vesten<sup>23</sup> (IIa) vist en betydelig lavere forekomst af recidiv på halsen efter 2FL (6%).

3FL udføres også på centre i vesten<sup>24</sup>, men vestlige kirurger har generelt været mere tilbageholdende med 3-felt operation, begrundet i at operationsproceduren kræver mere tid og større ekspertise. En eventuel fordel ved lymfadenektomi på halsen må opvejes i forhold til den øgede risiko (2,3% - 10,4%) for peroperativ død **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**, samt den øgede morbiditet, især som følge af risiko for påvirkning af nn.recurrentes.

### Konklusion:

Der foreligger ingen evidens af styrke 1a eller 1b til støtte for, at en mere eller mindre ekstensiv lymfadenektomi i thorax og på hals i forbindelse med esophagusresektion, pga. planocellulær cancer, forbedrer overlevelsen. Effekten af 2- eller 3FL på overlevelsen er således endnu ikke endeligt afklaret.

### *Anbefaling*

- ?? Supracarinale tumorer, hvor anastomosen kan anlægges intrathorakalt, behandles med standard lymfadenektomi i thorax og lymfadenektomi i abdomen sv.t. station 1,2,3 og 7 (C).
- ?? Subcarinale tumorer behandles med standard lymfadenektomi i thorax og lymfadenektomi i abdomen sv.t. station 1,2,3,4sa, 7 og 9 (C).

## **5.4 OMFANGET AF ESOPHAGUS RESEKTION**

### *5.4.1 Den proksimale resektion :*

I et tidligt, ofte citeret arbejde fandtes mikroskopisk tumorvæv 10.5 cm proksimalt for primær tumor hos 3 % af patienterne<sup>25(5)</sup>. Dette har ført til en anbefaling af, at 12 cm makroskopisk normal esophagus proksimalt for tumor bør fjernes for at opnå radikalitet<sup>26 26 27</sup>. Dette kan imidlertid, ved karcinomer i midt og øvre esophagus, være vanskeligt at opnå, og i nyere arbejder anbefales en resektionsmargin på 10 cm (in situ) af esophagus proksimalt<sup>24 25</sup>. Risikoen for mikroskopisk tumorinfiltration (og lokal recidiv) var ca 15 % ved en resektionsmargin på 5 cm<sup>25 28</sup> (4, 8), og < 5% ved 10 cm<sup>24 25</sup>.

I ingen af arbejderne anvendes frysemikroskopi peroperativt, og det er derfor usikkert om anvendelse heraf kan reducere behovet for en stor resektionsmargin, men det skønnes sandsynligt.

Alle nævnte arbejder er retrospektive, bortset fra et enkelt<sup>25</sup>, som er et prospektivt studie. Ingen er randomiserede.

### *5.4.2 Den distale resektion:*

Den nødvendige afstand fra tumor til anale resektionsrand på ventriklen er kun sparsomt undersøgt<sup>29 30 31</sup> (9-11). Der synes ikke at være væsentlig forskel på, om primær tumor er et planocellulært karcinom fra esophagus, der vokser ned i ventriklen, eller er et adenokarcinom i cardia, der vokser op i esophagus<sup>30 31 32</sup>. Der anbefales i begge tilfælde en resektionsmargin på 6 cm målt in situ<sup>30</sup>.

Der er ingen af arbejderne, der har vurderet betydningen af frysemikroskopi for resektionens radikalitet, men det anføres, at dette kan være et alternativ til bred resektionsmargin<sup>30</sup>.

### *Anbefaling*

- ?? Den orale resektionsrand på esophagus bør være 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor (C).

?? Den anale resektionsrand bør være 6 cm målt in situ fra makroskopisk tumor (B).

## 5.5 LITTERATUR

- <sup>1</sup> Boesby S, Svendsen LB. Oesophagus sygdomme. I: Hald T, Stadil F. Kirurgisk kompendium. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk A/S, 1996: 915-44.
- <sup>2</sup> Bumm RJW. More or less surgery for esophageal cancer: Extent of lymphadenectomy in esophagectomy for squamous cell esophageal carcinoma: How much is necessary? *Dis Esophagus* 1994;7:151-5.
- <sup>3</sup> Isono K, Ochiai T, Koide Y. More or less surgery for esophageal cancer: Indications for extended three-field lymphadenectomy for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 1994;7:147-50.
- <sup>4</sup> Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, Iizuka T. Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1991;51:931-5.
- <sup>5</sup> Watanabe H, Kato H, Tachimori Y. Significance of extended systemic lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma in Japan. *Recent Results Cancer Res* 2000;155:123-33.
- <sup>6</sup> Tachimori Y, Kato H, Watanabe H. Surgery for thoracic esophageal carcinoma with clinically positive cervical nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:954-9.
- <sup>7</sup> Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, Decker G, Deneffe G, Van Raemdonck D. Is there a role for radical esophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(Suppl 1):S44-7.
- <sup>8</sup> Altorki N, Skinner DB. Occult cervical nodal metastasis in oesophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy. *J thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:540-4.
- <sup>9</sup> Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, et al. Reflections on three field lymphadenectomy in carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Hepatogastroenterology* 1999;46:717-25.
- <sup>10</sup> Terui S, Kato H, Hirashima T, Iizuka T, Oyamada T. An evaluation of mediastinal lymphoscintigraphy for carcinoma of the esophagus studied with <sup>99m</sup>Tc rhenium sulfur colloid. *Eur J Nucl Med* 1982; 7: 99-101.
- <sup>11</sup> Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Systematic lymph node dissection for esophageal cancer – effective or not? *Dis Esophagus* 1994;7:2-13.
- <sup>12</sup> Fumagalli and panel of experts. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a consensus conference held at the VIth world congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esophagus* 1996; 9(Suppl 1):30-8.
- <sup>13</sup> Rice TW, Zuccaro G Jr, Adelstein DJ, Rybicki LA, Blackstone EH, Goldblum JR. Esophageal carcinoma: Depth of tumor invasion is predictive of lymph node status. *Ann Thorac Surg* 1998;65:787-92.
- <sup>14</sup> Matsubara T, Ueda M, Abe T, Akimori T, Kokudo N, Takahashi T. Unique distribution patterns of metastatic lymph nodes in patients with superficial carcinoma of the thoracic oesophagus. *Br J Surg* 1999; 86:669-73.
- <sup>15</sup> Fok M, Wong J. Squamous cell carcinoma. I: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, McKneally MF, Urschel HC, Jr. Esophageal surgery. New York: Churchill Livingstone Inc., 1995:571-86.

- 
- <sup>16</sup> Siewert JR, Fink U, Beckurts KTE, Roder JD. Surgery of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncology* 1994 (Suppl. 3);5:1-7.
- <sup>17</sup> Goldminc M, Maddern G, LePrise E, Meunier B, Champion JP, Launois B. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1993;80:367-70.
- <sup>18</sup> Skinner DB. Cervical lymph node dissection for thoracic esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1991;51:884-5.
- <sup>19</sup> Nishihira T, Hirayama K, Mori S. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Am J Surg* 1998;175:47-51.
- <sup>20</sup> Tabira Y, Okuma T, Kondo K, Kitamura N. Indications for three-field dissection followed by esophagectomy for advanced carcinoma of the thoracic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:239-45.
- <sup>21</sup> Torres AJ, Sánchez-Pernaute A, Hernando et al. Two-field radical lymphadenectomy in the treatment of esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 1999;12:137-43.
- <sup>22</sup> Collard J-M, Giuli R. Surgical and multinodal approaches to cancer of the oesophagus: state of the art. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:272-82.
- <sup>23</sup> Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical esophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Br. J. Surg* 2000;87: 1426-33.
- <sup>24</sup> Siewert JR. Once more: lymphadenectomy in esophageal cancer. *Dis Esophagus* 1994; 7:145-6.
- <sup>25</sup> Miller C. Carcinoma of thoracic esophagus and cardia. A review of 405 cases. *Br J Surg* 1962;49:507-522.
- <sup>26</sup> Nicks R, Green D, McClatchie G. A clinico-pathological study of some factors influencing survival in cancer of the esophagus. *Aust NZ J Surg* 1973;43:3-13.
- <sup>27</sup> Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980;67:381-90.
- <sup>28</sup> Hennessy TPJ, O'Connell R. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1984;71: 750-1.
- <sup>29</sup> Tsujitani S, Okuyama T, Orita H et al Margins of resection of the esophagus for gastric cancer with esophageal invasion. *Hepato-gastroenterol* 1995;42:873-7.
- <sup>30</sup> Casson AG, Darnton J, Subramanian S, Hiller L. What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma ? *Ann Thor Surg* 2000;69:205-9.
- <sup>31</sup> Kuano H, Baba K, Ikebe M et al. Gastric involvement of esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Surg* 1992;79:328-30.

---

## 6. OPERATIONSTEKNIK.

---

### 6.1 KIRURGISK ADGANG

Ved resektion af esophagus- eller cardiacancer vil den nødvendige anastomose oftest skulle udføres i thorax eller på halsen. Den hyppigst valgte procedure ved resektion af esophagus- og cardiacancer er en Ivor Lewis procedure med laparotomi og højresidig torakotomi<sup>2 3 4</sup>. Proceduren kan udvides med en incision på halsen, hvis anastomosen skal udføres der. Den højresidige torakotomi indebærer den fordel, at den giver adgang til hele esophagus om nødvendigt, frem for den venstresidige torakotomi, hvor den øverste 1/3 af esophagus er vanskelig at nå<sup>5 6</sup>. Den venstresidige torakoabdominale incision med deling af ribbenskurvaturen og diaphragma er almindeligvis behæftet med større morbiditet<sup>7 8</sup> og anvendes sjældent i Danmark. Den anvendes fortsat i udlandet ved karcinomer i nedre del af esophagus<sup>9</sup>.

Thorakotomien udføres vanligvis som en posterolateral thorakotomi i ic 4, 5 eller 6 afhængig af tumors lokalisation i esophagus, men kan også udføres som en lateral eller en anterior thorakotomi<sup>10</sup>. Thorakotomien udføres nu oftest om muligt som en muskelsparende incision for at reducere det kirurgiske traume, men værdien heraf er ikke bevist i større randomiserede studier<sup>11 12</sup>. Den abdominale adgang udføres som en øvre venstresidig paramedian incision eller en øvre midtlinieincision. Ved incision på halsen anvendes vanligvis en venstre anterior sternomasteoid incision, bl.a. for at reducere risikoen for skader på den ipsilaterale n.recurrens.

Der foreligger ingen randomiserede studier over betydningen af de forskellige thorakotomier ved esophagus – eller cardiaresektion for det operative resultat. Betydningen af valg af abdominal adgang ved esophagus- resektioner er heller ikke undersøgt specifikt.

#### *Anbefalinger*

- ?? Thorakotomi foretages som en højresidig muskelsparende incision (C).
- ?? Laparotomi foretages som en øvre midtlinieincision (C).
- ?? På halsen foretages en venstresidig anterior sternomasteoid incision (C).

### 6.2 ANASTOMOSETEKNIK

Esofagus er karakteriseret ved segmental blodforsyning og manglende serosa. Ved mobiliseringen skal man være omhyggelig med fridissektionen og begrænse denne, mhp. at opretholde en god vaskularisering af den del af esofagus, der skal indgå i anastomosen. Tension på anastomosen skal undgås enten ved at fiksere ventriklen til den paravertebrale fascie eller til pleurakanten. Samtidigt bør der udføres Kocher´s mobilisering af duodenum og eventuelt bør duodenum og pancreas også fridissekeres fra v. cava inferior mhp. at gøre ventriklen så mobil som muligt, da denne oftest anvendes som interponat 96-98,5%<sup>13</sup>. Yderligere kan anastomosen sikres ved at dække den med oment eller pleura.

Anastomoselækage er en alvorlig komplikation med en mortalitet på ca. 20% mod en samlet mortalitet på ca. 7-8%<sup>14</sup>.

Placeringen af anastomosen kan være intratorakalt eller cervikalt, afhængig af tumors placering og deraf følgende behov for resektion, men også som udtryk for ens præference vedrørende den kirurgiske teknik ved resektionen, kombineret torakalt og abdominalt- transhiatal resektion.

Lækagefrekvensen er generelt større, når anastomosen placeres cervikalt 3-44%<sup>15</sup>, end når den placeres intratorakalt 3-18%<sup>16</sup>.

Selve anastomosen kan udføres enten ved suturering eller med staplerteknik. Der foreligger adskillige retrospektive opgørelser, der opgiver anastomoselækagefrekvensen til 0-25%. Da staplerne kom frem tydede de første resultater på, at lækageraten ville falde, men der er siden gennemført 5 randomiserede serier, som ikke viser signifikant forskel på en håndsyet contra en stapler udført anastomose ( 8% vs. 9%). Derimod viser sammenligning mellem de to teknikker en signifikant højere frekvens af strikturer ved anvendelse af stapler (16% vs. 27%)<sup>17</sup>.

Striktur ses hyppigere ved anastomose med ventriklen end med jejunum, men kan i stor udstrækning undgås ved anvendelse af liniær stapler ved anlæggelse af side-to-side anastomose eller cirkulær stapler med diameter  $\geq$  28mm<sup>18</sup>.

Anvendelse af adjuverende behandling i form af kemo- og/eller strålebehandling øger ikke lækagefrekvensen<sup>19</sup>.

### *Anbefalinger*

?? Anastomosen kan ligeværdigt udføres ved suturering eller med stapler (A)

## **6.3 INTERPONATER**

Det ideelle interponat skal genskabe en normal synkefunktion, have aktiv peristaltik, beskytte mod syrereflux, have en tilstrækkelig længde til at erstatte den resecerede del af esofagus, være velvaskulariseret både arterielt og venøst samt ikke interferere med funktionen af den resterende del af gastrointestinalkanalen.

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser omkring hvilket interponat, der bør foretrækkes ved esofagus-/cardiaresektion. Mulighederne er ventriklen, jejunum samt colon, som dog hyppigst anvendes ved benigne lidelser.

### 6.3.1 Ventriklen:

Ventriklen er et velvaskulariseret organ, der primært forsynes fra 4 arterier; men som oftest kan overleve, hvis bare den ene arterie er intakt. Samtidig er ventriklen meget mobil, således at den i de fleste tilfælde kan nå helt op på halsen, hvis det skulle være nødvendigt med en cervikal anastomose, og undertiden også til hypopharynx. En anden fordel er, at når ventriklen anvendes som interponat, skal der kun anlægges en anastomose.

Ulemper ved ventriklen er, at der oftere umiddelbart postoperativt opstår atoni og dermed dårligere tømning med risiko for aspiration. Yderligere er der øget risiko for reflux i forhold til, hvis man anvender jejunum eller colon, men risikoen er dog  $< 5\%$ , hvis hele ventriklen trækkes op i thorax.

Huang Guo Jun har vist, at ventriklen kan interponeres i op til 98,7% af patienterne ved esofagusresektioner, ligesom Orringer ved transhiataloperation har kunnet anvende den i 96% af operationerne. Når den anvendes som interponat ved esofaguscancer har Akiyama vist, at 3. sidegren på arteria gastrica sinistra skal medtages i resektatet for at opnå bedst mulig radikal lymfadenektomi.

Ventriklen anvendes hyppigst ved direkte optrækning af denne. Ventriklen kan placeres enten intrapleuralt, i det tidligere esofagusleje eller retrosternalt.

Tre randomiserede undersøgelser konkluderer, at der bør foretages pyloroplastik, når ventriklen anvendes som interponat<sup>20 21 22(Ib)</sup>.

### 6.3.2 Jejunum:

Jejunum anvendes hyppigst ved gastrektomi, men den kan også anvendes som interponat i de få tilfælde, hvor ventriklen ikke kan mobiliseres. Jejunum kan erstatte den anale del af oesofagus og som regel også nå til den kaudale del af aortabuena, i enkelte tilfælde også til anastomose i det nedre cervikale afsnit. Anvendelse af jejunum betyder, at der skal anlægges flere anastomoser, men man opnår også færre refluxsymptomer. En anden mulighed er at anvende jejunum, som frit transplantat ved rekonstruktion af hypopharynx og cervikale del af esofagus. Dette indebærer, at man mestrer mikrokirurgisk teknik ved karanastomoserne. Graftnekrose forekommer i 2-7%.

### 6.3.3 Colon:

Colon anvendes hyppigst i forbindelse med benigne lidelser, men også ved maligne lidelser, når prognosen er god, eller andre interponater ikke er anvendelige. På grund af en mere konstant marginal arterie (Ventemiglia 1977) anvendes venstre colonhalvdel hyppigst<sup>23</sup>. Samtidig har venstre colonhalvdel også den fordel, at diameteren er mindre, og derved passer bedre til oesofagus' diameter, og den har en bedre evne til at transportere solide emner. Colon har en tilstrækkelig længde til at kunne erstatte hele oesofagus. Højre

colonhalvdel interponeres kun hvis ventrikel eller venstre halvdel ikke kan anvendes. Colon kan placeres intrapleuralt, i det tidligere oesofagus leje, substernalt eller subkutant. Fordele ved dette interponat er, at man opnår en bedre funktion, og at anastomoseleækager er mindre letale. Ulemper er, at det er et betydelig mere komplekst indgreb, der risiko for prægastisk stase, bakteriel kolonisering samt udvikling af divertikler, polypper og inflammatoriske forandringer hos ældre patienter.

### *Anbefalinger*

- ?? Ventriklen er det mest velegnede interponat og kan anvendes i næsten 99% af resektionerne (C)
- ?? Der skal anlægges pyloroplastik, når ventriklen anvendes som interponat (A)

## **6.4 LITTERATUR OPERATIONSTEKNIK**

- 
- <sup>1</sup> Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus. With special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg* 1946;34:18-31.
  - <sup>2</sup> Sørensen HR, Andersen ULS, Hage E, Aggestrup S, Andersen LI, Hjelms E. Kirurgisk behandling af cancer cardia og cancer esophagi. *Ugeskrift for Læger* 1990;152:3847-51.
  - <sup>3</sup> Mathiesen DJ. Ivor Lewis Procedure i Pearson FG, et al. (Eds) *Esophageal Surgery*, Churchill Livingstone, USA. 1995, p.669-76.
  - <sup>4</sup> King RM, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS, Bernatz PE. Ivor Lewis esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus: early and late functional results. *Ann Thorac Surg* 1987;44:119-22.
  - <sup>5</sup> Ginsberg RJ. Left Thoracoabdominal Cervical approach. i Pearson FG, et al. (Eds) *Esophageal Surgery*, Churchill Livingstone, USA. 1995, p.665-8.
  - <sup>6</sup> Müller JM, Erasmi H, Stelzner EM, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of esophageal carcinoma *Br J Surg* 1990;77: 845-57.
  - <sup>7</sup> Wilkins EW Classic left thoracoabdominal approaches, i Pearson FG, et al. (Eds) *Esophageal Surgery*, Churchill Livingstone, USA. 1995, p.657-64.
  - <sup>8</sup> Bertelsen S, Aasted A, Vejlsted H. Surgical treatment for malignant lesions of the distal part of the esophagus and the esophagogastric junction. *World J Surg* 1985;9:633-8.
  - <sup>9</sup> Mathisen DJ, Grillo HC, Wilkins EW, Moncure AC, Hilgenberg AD. Transthoracic esophagectomy: a safe approach to carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1988;45:137-43.
  - <sup>10</sup> Mitchell RL. The lateral limited thoracotomy incision: standard for pulmonary operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:590-6.
  - <sup>11</sup> Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Boley TM et al. The effect of muscle sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength and postoperative pain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:394-401.
  - <sup>12</sup> Benedetti F, Vihetti S, Ricco C et al. Neurophysiological assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:841-7.

- 
- <sup>13</sup> Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999;230:392-400.
- <sup>14</sup> Ferguson MK, Martin TR, Reeder LB, Olak J. Mortality after esophagectomy: Risk factor analysis. *World J Surg* 1997;21:599-604.
- <sup>15</sup> Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-to-side stapled anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:277-88.
- <sup>16</sup> Lam TC, Fok M, Cheng SW, Wong J. Anastomotic complications after esophagectomy for cancer. A comparison of neck and chest anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:395-400.
- <sup>17</sup> Beitler AL, Urschel JD. Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses. *Am J Surg* 1998;175:337-40.
- <sup>18</sup> Johansson J, Zilling T, von Holstein CS, Johnsson F, Oberg S, Walther B. Anastomotic diameters and strictures following esophagectomy and total gastrectomy in 256 patients. *World J Surg* 2000; 24:78-84.
- <sup>19</sup> Daly JM, Fry VA, Little AG et al. Esophageal cancer: Results of an American college of surgeons patient care evaluation study. *J Am Coll Surg* 2000;190:562-73.
- <sup>20</sup> Fok M, Cheng SW, Wong J: Department of Surgery, U.o., Queen Mary Hospital. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus. *Am.J.Surg.*1991.Nov;162(5):447.
- <sup>21</sup> Mannell A, McKnight A, Esser JD. Role of pyloroplasty in the retrosternal stomach: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Br.J.Surg.*1990;77: 1-9.
- <sup>22</sup> Cheung HC, Siu KF, and Wong J. Is pyloroplasty necessary in esophageal replacement by stomach? A prospective, randomized controlled trial. *Surgery* 1987;102:1-24.

---

## 7. ONKOLOGISK KURATIV OG PALLIATIV BEHANDLING AF

### KARCINOMER I ESOFAGUS, CARDIA OG VENTRIKEL

---

#### 7.1 KARCINOM I ESOFAGUS

Der eksisterer ikke studier af onkologisk behandling af karcinomer i cardia

#### 7.1 KARCINOM I ESOFAGUS

##### 7.1.1 RADIKAL, KURATIVT INTENDERET RADIOTERAPI

Randomiserede undersøgelser mellem kirurgi og radioterapi (RT) findes ikke.

Ældre retrospektive analyser<sup>1</sup> af radikal RT viser fem års overlevelse på 6%. Et nyere amerikansk pattern of care study<sup>2</sup>(IIa) viser to års overlevelse på 20,6%. Studiet, baseret på 400 patienter fra 63 institutioner udvalgt fra de 1542 eksisterende radioterapiinstitutioner i USA, var designet til at vise typiske onkologiske behandlinger, samt resultaterne heraf. Et lignende japansk studie<sup>3</sup>(IIa) viste 12% fem års overlevelse med RT dosis ? 60 Gy mod 8% ved lavere dosis. Dette fund støttes af flere andre undersøgelser.

Fem års overlevelsen hos 78 patienter med planocellulært carcinom i esophagus, begrænset til mucosa eller submucosa, var 45% efter ekstern RT med en gennemsnitlig dosis på 65.5 Gray (Gy)<sup>4</sup>. Patienterne var inoperable på grund af alder, vægring mod operation eller medicinske sygdomme. Stadietildeling foregik med skopi, kun 34 patienter blev undersøgt med endoskopisk ultralyd (III).

Vedrørende feltstørrelser, dosering og fraktionering findes ingen randomiserede undersøgelser.

##### *Anbefaling*

Patienter, som ikke er egnede til operation eller kombineret kemoterapi og strålebehandling, kan behandles med strålebehandling alene (B).

?? Hvis kurativ behandling forsøges, skal dosis være over 60 Gy (B).

?? Der kan ikke gives anbefalinger for behandlingsteknik, idet dette ikke er undersøgt (C).

##### 7.1.2 PRÆOPERATIV RADIOTERAPI (RT)

Fem prospektive, randomiserede, kontrollerede undersøgelser har undersøgt præoperativ RT<sup>5 6 7 8 9</sup>(Ib) af adeno eller planocellulært carcinom. Kun én undersøgelse med ikke-sammenlignelige patientgrupper viste signifikant forbedring af overlevelsen. I 3 undersøgelser var RT dosis lav, < 40 Gy.

En *Meta-analyse*<sup>10</sup> (Ia) af disse 5 undersøgelser med 1147 patienter tyder på en ikke signifikant forbedring af 5 års overlevelsen med 4% sammenlignet med kirurgi alene.

## Anbefaling

?? Der er ingen dokumenteret effekt af præoperativ strålebehandling i de givne doser, og præoperativ radioterapi kan derfor ikke anbefales udenfor protokollerede undersøgelser (A).

### 7.1.3 POSTOPERATIV RADIOTERAPI (RT)

Der eksisterer 3 mindre, randomiserede undersøgelser af operation og postoperativ strålebehandling (RT) over for operation alene<sup>11 12 13</sup> (Ib). Strålebehandling og stadietildeling er suboptimal og der foreligger ikke stratificering for prognostiske faktorer. Undersøgelserne viser ingen forbedring i overlevelsen.

## Anbefaling

?? Postoperativ strålebehandling kan ikke anbefales (C).

## 7.2 KEMOTERAPI (KT).

Der ser ikke ud til at være forskel i effekt på adeno og planocellulært carcinom. Negative prædiktive faktorer for respons er tidligere antineoplastisk behandling, vægttab > 10-15%, dårlig almentilstand eller fjerne metastaser. I de fleste studier er der ikke gjort nøje rede for disse faktorer. For præoperativ behandling er effekten af KT undersøgt i randomiserede fase 3 undersøgelser (se 7.2.1). I den eneste randomiserede fase 2 undersøgelse<sup>14</sup> (Ib), var responsraten på cisplatin alene og kombineret med 5-FU henholdsvis 19% og 35%, med en usædvanlig høj behandlingsrelateret mortalitet på 16%. Andre undersøgelser har vist responsrater på 5-FU og cisplatin på 27-58% uden høj behandlingsrelateret mortalitet<sup>15 16 17</sup>.

Taxaner alene giver respons hos 17-50%<sup>18 19 20</sup>. I kombinationsregimer er responsraten 50-60%<sup>21 22</sup>.

Carboplatin alene<sup>23</sup> eller kombineret med vinblastin<sup>24</sup> har ikke effekt ved planocellulære carcinomer.

Vinorelbine<sup>25</sup>, ifosfamid<sup>26</sup>, trimetrexat<sup>27</sup>, methyl-GAG<sup>28</sup> og vindesin<sup>29</sup> har vist responsrater på 7-20%.

Der eksisterer ingen randomiserede undersøgelser over for "best supportive care" ved metastatisk sygdom.

## Anbefaling

?? Kemoterapi ved metastatisk sygdom kan ikke anbefales udenfor kliniske undersøgelser (C).

### 7.2.1 PRÆOPERATIV KEMOTERAPI (KT) OVERFOR OPERATION ALENE

Den eneste randomiserede undersøgelse som er dimensioneret til at påvise en forskel i overlevelsen på ca. 10%, omfatter 802 patienter med adeno eller planocellulært carcinom<sup>30</sup> (Ib). Preliminære data viser, at to serier præoperativ cisplatin og 5-FU gav en median overlevelse og 2 års overlevelse på henholdsvis 17 mdr. og 43% mod 13 mdr og 34% efter operation alene. I 5 mindre undersøgelser<sup>31 32 33 34 35</sup>(Ib) med 39-440 patienter er overlevelsen ikke forbedret.

En *meta-analyse*<sup>36</sup> som også inkluderer ikke engelsksprogede artikler, konkluderer, at patienter, som modtog præoperativ KT havde mindre sandsynlighed for at undergå en resektion, men blandt de patienter der undergik en sådan, havde signifikant flere i KT armen mikroskopisk radikale resektioner end i kirurgi alene armen..

Overlevelsen, recidivmønsteret og morbiditeten var ens i de to grupper. Komplet remission sås hos 31%, komplet patologisk remission hos 5% i KT armen.

### *Anbefaling*

?? Rutinemæssig, præoperativ kemoterapi er ikke indiceret og bør kun gives inden for rammerne af prospektive kliniske undersøgelser, omend en undersøgelse har vist lovende resultater (B).

## **7.3 KEMO-RADIOTERAPI (KT-RT):**

### 7.3.1 PRÆOPERATIV KEMO-/RADIOTERAPI

Radioterapi (RT) og kemoterapi (KT) kan gives sekventielt eller samtidigt og præ eller postoperativt. Præoperativ behandling er bedst undersøgt og indebærer også en række potentielle fordele: Mulighed for debulking og downstaging før kirurgi, ingen ventetid på start af KT-RT på grund af rekonvalescens efter kirurgi, samt øget følsomhed for radioterapi på grund af bedre oxygenisering i ikke opereret væv.

Sekventiel behandling, som regel med KT før RT, gør det lettere at give behandlingen i fuld dosis, men den lange behandlingstid øger formentlig risikoen for resistensudvikling, og ved cancer esophagi, som ved andre cancersygdomme, anvendes overvejende samtidig KT-RT, og som ovenfor nævnt som præoperativ behandling.

Om den operative mortalitet øges efter præoperativ KT-RT er uklart. I undersøgelser med intensiv kemoterapi, store bestrålede volumina, eller store enkeltfraktioner, synes den operative mortalitet at være øget <sup>37 38 39 75 41 58</sup>, medens andre undersøgelser med mindre intensiv behandling ikke har fundet øget postoperativ mortalitet<sup>40 42</sup>.

### *Randomiserede undersøgelser:*

Der foreligger 6 undersøgelser af præoperativ KT-RT med i alt 835 patienter, 4 over for operation alene<sup>41 42 43 44</sup>(Ib), én overfor præoperativ RT, hvor kun 37% af patienterne blev opereret og resten fik radikal KT-RT<sup>45</sup> (Ib) og én 4 armet undersøgelse<sup>5</sup> (Ib) med hhv. præoperativ RT, præoperativ KT-RT og præoperativ KT over for operation alene. Dosis af RT er 20-45 Gy, KT består af cisplatin + evt. 5-FU. Tre undersøgelser<sup>5 41 42</sup> med sekventiel KT-RT og lav dosis RT (<40 Gy) med eller uden pauser har ikke vist effekt af præoperativ behandling. Af tre undersøgelser<sup>43 44 45</sup> (Ib) med RT dosis ?40 Gy og i alt fald delvist samtidig KT viser de to<sup>43 45</sup> signifikant effekt på overlevelsen med 3 års overlevelser på hhv. 32% og 13% i den præoperativt behandlede gruppe mod hhv. 6% og 8% i kontrolarmen. I<sup>43</sup> var overlevelsen i kontrolarmen dårligere end forventet, nemlig 6% efter 3 år, og undersøgelsen er blevet kritiseret på grund af suboptimal stadietildeling <sup>46</sup>. I undersøgelsen med KT-RT overfor RT <sup>45</sup> blev kun 37% af patienterne opereret, og det kan indvendes, at præoperativ RT ikke har bedre effekt end operation alene, så den præoperativt bestrålede gruppe måske blot har fået operationen forsinket. I reference <sup>38</sup> var der ingen signifikant forskel, men tre års overlevelse efter kombinationsbehandling var 30% mod 16% i den alene opererede gruppe. Undersøgelsen var med kun 100 patienter designet til at vise en forbedring i den mediane overlevelse fra ét år til 2,2 år, hvilket næppe er realistisk.

### *Ikke-randomiserede undersøgelser:*

Der foreligger talrige ikke-randomiserede opgørelser. Referencerne <sup>47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70</sup>omfatter i alt 1607 patienter, hvoraf 66% er blevet opereret. Der opnås komplet patoanatomisk

remission (PCR) hos 33% af de opererede. Med en RT dosis under 40 Gy<sup>47 48 49 50 51 52 53 54 70</sup> (Ib) opnåede 21% af hele materialet og 27% af de opererede PCR. Med højere RT dosis (Ib)(504 patienter) blev 86% (432) opereret, og af disse opnåede 44% PCR, sv.t. 37% af alle patienter.

En lignende analyse<sup>71</sup> (Ia) finder samme resultat med en PCR rate på 24% for hele materialet og større sandsynlighed for PCR med stigende RT dosis og dosis af 5-FU og cisplatin. Andre signifikante faktorer er patientens alder og behandlingstiden for RT.

Der er intet, der tyder på, at adenokarcinomer har en anderledes prognose end planocellulære karcinomer.

Der er størst overlevelse hos patienter med vægttab under 10%. En multivariat analyse<sup>72</sup> (Ib) har endvidere vist, at den histologiske grad af remission er en væsentligere prediktor for langtidsoverlevelsen end alder, tumorlokalisering, tumors størrelse og andre prognostiske parametre.

### *Anbefaling*

?? Præoperativ KT-RT kan ikke anbefales rutinemæssigt (A).

?? Præoperativ KT-RT bør undersøges i prospektivt randomiseret regi (C).

#### 7.3.2 POSTOPERATIV KT-RT

Er kun beskrevet i mindre fase II undersøgelser; ingen af disse dokumenterer større overlevelse, end hvad der kan forventes ved kirurgi alene; toxiciteten er større end ved præoperativ behandling.

### *Anbefaling*

?? Postoperativ KT-RT kan ikke anbefales udenfor rammerne af prospektive kliniske undersøgelser (C)

#### 7.3.3 RADIKAL KT-RT

##### *Ikke randomiserede undersøgelser:*

Ikke-randomiserede undersøgelser af radikal KT-RT har vist overlevelse på niveau med operation alene<sup>63 73</sup> (III). Der eksisterer ingen randomiserede undersøgelser mellem kirurgi og KT-RT.

##### *Randomiserede undersøgelser mellem radikal KT-RT og radikal RT:*

Herskovic<sup>75</sup> (Ib) opnåede i en undersøgelse med 121 patienter 5 års overlevelse på 27% efter KT-RT (50,4 Gy + cisplatin og 5-FU) mod 0% efter radikal RT til 64 Gy. Efterfølgende blev 69 patienter behandlet som i protokollen med KT-RT, hvor der opnåedes identiske resultater.

En undersøgelse<sup>76</sup> (Ib), hvor den ene arm var næsten identisk med KT-RT armen i ovennævnte undersøgelse, den anden med samme kemoterapi, men med RT dosis på 64 Gy, blev lukket efter en interimanalyse af 230 patienter, idet chancen for, at højdosisarmen ville vise forbedret overlevelse kun var 2.4% og toxiciteten var høj.

Blandt 221 patienter<sup>77</sup> (Ib) randomiseret til 20 Gy i 2 serier over for samme RT + 6 serier cisplatin, var median overlevelsen ikke signifikant forskellig (7,8 mdr mod 10,5 mdr), men 4 års overlevelsen var 20% i KT-RT gruppen mod 10% i RT gruppen. Tid til lokalrecidiv var længst i KT-RT gruppen (11,3 mdr mod 6,2 mdr), ligesom den progressionsfrie overlevelse (8,1 mdr mod 5,5 mdr). Det kan indvendes, at strålebehandlingen ikke er optimal pga lav dosis og pause.

To randomiserede undersøgelser med 59 og 82 patienter<sup>78 79</sup> fandt ikke forskel mellem RT og KT-RT. Et Cochrane review<sup>80</sup> viser, at radikal KT-RT forbedrer overlevelsen efter 2 år med 8% i forhold til RT alene.

### *Anbefaling*

?? Radikal KT-RT øger overlevelsen sammenlignet med RT alene og kan anbefales til udvalgte patientgrupper (A).

?? Radikal KT-RT bør sammenlignes med kirurgi i prospektivt randomiseret regi.

## **7.4 PALLIATIV STRÅLEBEHANDLING**

Der er åbenlys selektion bias i de refererede undersøgelser, hvilket vanskeliggør sammenligning mellem behandlingerne. Endvidere er patientmaterialerne dårligt beskrevet, hvad angår smerter, dysfagi, almentilstand m.m.

### 7.4.1 EKSTERN RT ELLER BRACHYTERAPI (INTRACAVITÆR STRÅLEBEHANDLING (BT))

Retrospektive analyser af ekstern RT viser effekt på dysfagi hos ca. 50% i 2-6 måneder<sup>81 82</sup> (III).

BT sikrer en høj dosis i et lille område, flere undersøgelser med 15-197 patienter har vist nogenlunde samme effekt som ved ekstern RT<sup>83 84 85 86 87</sup> (III) med en dosis på 10-15 Gy i 1 cm. dybde.

RT og stent er sammenlignet retrospektivt<sup>88</sup> (IIb): Der fandtes 56% dysfagifrie efter ekstern RT, 49% efter kemoterapi (KT), men 81% efter stent.

Randomiserede undersøgelser af adjuverende ekstern RT eller BT efter stent<sup>89 90 91</sup> (Ib) har vist let forlænget overlevelse efter adjuverende behandling og lidt længere tid til restenoseering.

### 7.4.2 KOMBINERET EKSTERN STRÅLEBEHANDLING OG BRACHYTERAPI

En retrospektiv undersøgelse af 133 patienter<sup>92</sup> (III) viste god eller moderat palliation hos 52% efter ekstern RT mod 76% efter ekstern RT + BT med 40 Gy i ½ cm.

The American Brachytherapy Society,<sup>93</sup> (IV) anbefaler ved kort forventet overlevelse, evt. efter tidligere ekstern RT, at der gives palliativ BT alene. Til ikke tidligere strålebehandlede patienter med en forventet overlevelse på mere end 6 måneder anbefales ekstern RT til 45-50 Gy fulgt af BT.

### 7.4.3 STRÅLEBEHANDLING OG KEMOTERAPI (KT):

I takt med, at kurativ behandling er blevet intensiveret i de senere år med anvendelse af samtidig KT og RT (KT-RT), har det været naturligt at se på denne behandling som palliation. Patientmaterialerne er små; palliation beskrives hos 49%-59%<sup>94</sup> (III).

#### 7.4.4 SMERTELINDRING:

Strålebehandling har veldokumenteret effekt på smerter forårsaget af indvækst i naboorganer eller fjernmetastaser. Ved knoglemetastaser giver RT med én fraktion samme palliative effekt som flere fraktioner<sup>95 96</sup> (Ib), og behandlingen er mindre belastende og mindre ressourcekrævende. Ved bløddelsmetastaser anvendes normalt 4-10 fraktioner, uden at dette dog er tilstrækkeligt undersøgt.

Det optimale dosisniveau er ikke fastlagt, idet retrospektive undersøgelser er behæftet med selektionsbias.

#### *Anbefaling*

- ?? Ekstern strålebehandling eller brachyterapi kan anvendes mod smerter, dysfagi og blødning (C).
- ?? Få fraktioner i høj dosering bør anvendes (C).
- ?? Kombineret KT-RT som palliation kan ikke anbefales (C).
- ?? Knoglemetastaser bør pallieres med en enkelt fraktion (A).
- ?? Adjuverende behandling efter anlæggelse af stent er ikke indiceret (B).

### **7.5 KARCINOM I VENTRIKLEN**

#### Indledning

Indtil 1970 var 5-fluorouracil (5-FU) standardbehandling til patienter med avanceret ventrikelcancer, men flere studier antydede en bedre effekt med en kombination af 2 eller 3 stoffer, og allerede i slutningen af 70'erne var FAM (5-FU, Adriamycin, Mitomycin) den nye standard. Op mod halvdelen af patienterne opnåede tumorsvind, nogle endda komplet tumorsvind (CR). Dette er baggrunden for en række undersøgelser af præoperativ (neoadjuvant) og postoperativ (adjuverende) kemoterapi, evt i kombination med strålebehandling.

Patienter med ventrikelcancer stadie I (T1N0, T2N0, T1N1) har en meget god prognose med 5-års overlevelse på 70-80% efter operation alene, og aktuelt er der ikke indikation for supplerende behandling. Med nye teknikker er det muligt at foretage korrekt præoperativ stadieinddeling hos en stor del af patienter med lokal avanceret sygdom og dermed mulighed for selektion af patienter til neoadjuvant behandling.

#### 7.5.1 POSTOPERATIV ADJUVERENDE KEMOTERAPI

Adjuverende kemoterapi er anvendt igennem fire årtier. Der er udført talrige randomiserede undersøgelser (RCT) både i Japan og i den vestlige verden, men de fleste undersøgelser er udført med regimer, som kun har beskednen effekt hos patienter med metastaserende sygdom og derfor ikke længere anvendes<sup>97 98</sup>(IV).

Japanske undersøgelser har vist signifikant forlænget overlevelse med omkring 10% efter kemoterapi (ofte Mitomycin alene eller i kombination med 5-FU). I Japan udføres sjældent undersøgelser med en ubehandlet kontrolgruppe<sup>97</sup> (IV). I Japan starter kemoterapi indenfor få dage efter operation, mens kemoterapi først starter efter 4-8 uger i Vesten. Betydningen af denne forskel er dog ikke undersøgt nærmere. De kirurgiske resultater fra japanske centre er vanskelige at sammenligne med vestlige centres, hvilket også gælder for resultaterne af den ikke-kirurgiske behandling<sup>98</sup> (IV). I aktuelle rapport tages derfor primært udgangspunkt i RCT udført i Europa og Nord-Amerika.

I den første metaanalyse indgik 11 randomiserede undersøgelser (RCT) med i alt 2.096 patienter<sup>99</sup> (IA). Man fandt tendens til forlænget overlevelse, og ved en opdatering året efter fandtes signifikant effekt (odds ratio 0,82 [0,68-0,97]).

En ny metaanalyse<sup>100</sup> (IA) fandt signifikant effekt svarende til en absolut forøgelse af overlevelsen på 4%. Der var tendens til større effekt i undergruppen af patienter med lymfeknudemetastaser.

Yderligere en metaanalyse<sup>101</sup> (IA) med 20 RCT og 3658 patienter fandt signifikant overlevelsesevinst. Adjuverende kemoterapi reducerede risiko for død med 18% svarende til en absolut overlevelsesevinst på 5% (dog kun 2% for patienter i stadium I).

I den nyeste metaanalyse<sup>98</sup> (IA) med 21 RCT og 3962 patienter fandtes signifikant overlevelsesevinst, men hvis de asiatiske undersøgelser (888 patienter) blev udelukket fra analysen, fandtes ikke signifikant effekt. I alle metaanalyserne indgik som nævnt hovedsageligt ældre kombinationsregimer, moderne platinholdige regimer er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

### *Anbefaling*

Adjuverende kemoterapi kan ikke anbefales uden for kontrollerede undersøgelser (A).

#### 7.5.2 ADJUVERENDE STRÅLEBEHANDLING/KEMOTERAPI

RT alene kan nedsætte risiko for lokalrecidiv, men forlænger ikke overlevelsen<sup>97</sup> (IV).

RT i kombination med kemoterapi er undersøgt i en række RCT. Den første RCT<sup>102</sup> (Ib) viste at kombineret RT og 5-FU forlængede overlevelsen signifikant, men dette kunne ikke bekræftes i en efterfølgende metaanalyse<sup>103</sup>(Ia).

I den nyeste og største RCT med 600 patienter fandtes forlænget overlevelse<sup>104</sup>(Ib). Median overlevelsen blev øget fra 28 til 35 måneder, og 3 års-overlevelsen blev øget fra 41% til 52%. Man anbefalede supplerende kemo-radioterapi til patienter med T2 og T3 tumorer, specielt hvis der ikke blev foretaget D2 operation. Resultatet er dog fortsat svært at tolke, ikke mindst pga. en meget variabel kvalitet af kirurgien, f.ex fik kun 20% af patienterne foretaget den anbefalede D2 operation.

### *Anbefaling*

?? Adjuverende strålebehandling alene kan ikke anbefales (A).

?? Adjuverende strålebehandling i kombination med kemoterapi er lovende og kan tilbydes inden for rammerne af klinisk kontrollerede undersøgelser (B).

#### 7.5.3 ANDEN ADJUVERENDE BEHANDLING

Det er muligt at finde tumorceller i peritonealhulen hos over halvdelen af patienterne, og op mod 50% af de intenderede kurativt recesserede udvikler peritoneal carcinomatose. Der er farmakokinetiske fordele ved intraperitoneal administration af kemoterapi<sup>98</sup> (IIa), og eksperimentelle studier har desuden vist at den højeste cytotoxiske effekt opnås lige før eller på operationsdagen<sup>105</sup> (IIa). Intraoperativ perfusion er undersøgt i 3 mindre japanske studier af dårlig kvalitet, hvorfor resultaterne er svære at tolke<sup>98</sup> (IIa).

Postoperativ intraperitoneal kemoterapi (ofte Mitomycin C eller cisplatin) er undersøgt i en række RCT<sup>106 107 108 109</sup>(Ib). De største undersøgelser har hidtil ikke kunnet påvise en overlevelsesgevinst, men en nylig opdatering af den største RCT (fra Korea) viste, at peroperativ intraperitoneal kemoterapi signifikant forøgede overlevelsen<sup>110</sup> (Ib). 248 patienter (stadium IB til IV) blev, efter mikroradikal D2-operation, allerede intraoperativt randomiseret til kirurgi alene eller tidlig intraperitoneal kemoterapi med 5-FU og Mitomycin. Behandlingen startede dagen efter operation og blev givet i et kirurgisk anlagt peritonealkateter i 5 dage. Tidlig peroperativ kemoterapi forlængede 5 års overlevelsen fra 38% til 54%. I vestlige RCT<sup>106 108</sup> (Ib), hvor kemoterapi påbegyndes på et senere tidspunkt, har man ikke kunnet påvise en overlevelsesgevinst, men derimod observeret flere komplikationer. Resultaterne fra flere asiatiske RCT er meget lovende, men effekten skal eftervises i Europa eller Nordamerika, før denne behandling bør indføres.

Adjuverende ranitidin eller cimetidin har ingen effekt<sup>97</sup> (Ib).

Kombinationen af kemoterapi og hypertermi har synergistisk cytotoxisk effekt. Flere små japanske randomiserede undersøgelser har påvist overlevelsesgevinst ved anvendelse af Mitomycin<sup>97</sup> (Ib). Flere centre i Europa og USA er aktuelt i færd med at undersøge kontinuerlig hyperterm peritoneal perfusion.

### *Anbefaling*

?? H<sub>2</sub>-receptorantagonister bør ikke anvendes (A).

?? Intraperitoneal kemoterapi eller kontinuerlig hyperterm peritoneal perfusion kan anvendes indenfor rammerne af kontrollerede undersøgelser (B).

#### 7.5.4 NEOADJUVANT KEMOTERAPI

Det blev tidligt vist, at kemoterapi kunne reducere tumor helt eller delvist og dermed give mulighed for efterfølgende potentiel kurativ operation (RO) af patienter med en ellers in-ekstirpabel ventrikelcancer. I fase II undersøgelser<sup>98</sup> (IIa) og 2 små RCT<sup>111 112</sup>(Ib) har man anvendt kombinationskemoterapi ofte med cisplatin (evt kombineret med strålebehandling) før operation, for at mindske primærtumor og dermed øge muligheden for RO resektion. Evaluering af tumorsvind er vanskelig, men der er set tumorsvind hos 30-70% af patienterne med komplet patoanatomisk tumorsvind hos op til 10% af patienterne. 40-100% er efterfølgende blevet opereret, og den mediane overlevelse er typisk 15-18 måneder. I den ene af de 2 små RCT er der set højere 2 års overlevelse<sup>111</sup> (Ib).

Alle undersøgelser viser samstemmende, at præoperativ kemoterapi kan gives uden øgning i operativ morbiditet eller mortalitet<sup>97 98</sup> (IIa). Flere europæiske og amerikanske undersøgelser undersøger aktuelt neoadjuvant behandling i store randomiserede undersøgelser.

### *Anbefaling*

?? Neoadjuvant kemoterapi kan tilbydes patienter med lokalt avanceret ventrikelcancer inden for rammerne af kontrollerede undersøgelser (B).

#### 7.5.5 BEHANDLING AF AVANCERET SYGDOM

Karcinom i ventriklen er relativt følsom for kemoterapi. På trods af dette er patienter med avanceret sygdom ikke kurable.

Der er publiceret 4 RCT, som sammenligner forskellige kombinationsregimer med "best supportive care"<sup>113</sup>  
<sup>114 115 116</sup>(Ib). Undersøgelserne viser samstemmende, at kemoterapi forlænger overlevelsen fra 4 til 9 måneder, og desuden forbedres livskvaliteten. Standardbehandling til patienter i god almen tilstand bør være kemoterapi, selv om disse 4 studier alle er små.

En lang række cytotoxika er undersøgt som enkeltstofbehandling, og der er fundet responsrater fra 0 - 30%<sup>97</sup> (IIa). I randomiserede undersøgelser er responsraten på nye kombinationsbehandlinger omkring 50%. FAMtx (5-FU, Adriamycin, Methotrexat) var tidligere standardbehandling<sup>117</sup> (Ib), men nye, randomiserede undersøgelser har vist, at ECF (Epirubicin, Cisplatin og kontinuerlig infusion af 5-FU) er mere effektivt, og aktuelt anses ECF af mange for at være standardbehandling<sup>118 119</sup>(Ib). Overlevelsen forlænges, og livskvaliteten forbedres. Dette regime undersøges aktuelt både i den adjuverende og neoadjuverende situation. ECF er imidlertid belastende med kontinuerlig tilførsel af 5-FU i flere måneder. I mange igangværende RCT er kontrolarmen derfor CF (cisplatin dag 1 og 5-FU i 5 dage). Et andet hyppigt anvendt regime er ELF (Etoposid, Leukovorin, 5-FU ), som i én RCT gav resultater sammenlignelige med FAMtx eller CF<sup>120</sup> (Ib).

### *Anbefaling*

- ?? Kemoterapi bør tilbydes patienter med metastaserende karcinom i ventriklen hvis almentilstanden er god (A).

## 7.4 LITTERATUR:

---

- <sup>1</sup> Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoms: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67(7):457-461.
- <sup>2</sup> Coia LR, Minsky BD, Berkey BA, John MJ, Haller D, Landry J et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):455-462.
- <sup>3</sup> Tanisada K, Teshima T, Ikeda H, Abe M, Owen JB, Hanks GE et al. A preliminary outcome analysis of the patterns of care study in Japan for esophageal cancer patients with special reference to age: Non surgery group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5):1223-1233.
- <sup>4</sup> Nemoto K, Matsumoto Y, Yamakawa M, Seiya J, Yoshihiro I, Oguchi M et al. Treatment of superficial esophageal cancer by external radiation therapy alone: Results of a multi-institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4):921-25.
- <sup>5</sup> Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16(6):1104-1109.
- <sup>6</sup> Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992; 24(2):108-113.
- <sup>7</sup> Gignoux M, Roussel A, Paillet B, Gillet M, Schlag P, Dalesio O et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study by the EORTC. *Recent Results Cancer Res* 1988; 110:1-13.
- <sup>8</sup> Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153(5):690-692.
- <sup>9</sup> Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(2):325-327.
- <sup>10</sup> Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):579-583.
- <sup>11</sup> Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113(2):138-147.
- <sup>12</sup> Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995; 19(3):444-449.
- <sup>13</sup> Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173(2):123-130.

- <sup>14</sup> Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(8):1216-1220.
- <sup>15</sup> Sekiguchi H, Akiyama S, Fujiwara M, Nakamura H, Kondo K, Kasai Y et al. Phase II trial of 5-fluorouracil and low-dose cisplatin in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg Today* 1999; 29(2):97-101.
- <sup>16</sup> Feliu J, Gonzalez BM, Garcia GC, Espinosa E, Vicent JM, Gomez NJ et al. Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin in inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus. ONCOPAZ Cooperative Group, Spain. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(6):577-580.
- <sup>17</sup> Warner E, Jensen JL, Cripps C, Khoo KE, Goel R, Kerr IA et al. Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 1999; 38(2):255-259.
- <sup>18</sup> Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Kelsen DP. Paclitaxel in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Semin Oncol* 1995; 22(3 Suppl 6):35-40.
- <sup>19</sup> Einzig AI, Neuberger D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA et al. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 1996; 13(2):87-93.
- <sup>20</sup> Slabber CF. A Phase II study of Docetaxel in advanced inoperable squamous carcinoma of the esophagus. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 20, ab 1151. 1999. Ref Type: Abstract
- <sup>21</sup> Lokich JJ, Sonneborn H, Anderson NR, Bern MM, Coco FV, Dow E et al. Combined paclitaxel, cisplatin, and etoposide for patients with previously untreated esophageal and gastroesophageal carcinomas. *Cancer* 1999; 85(11):2347-2351.
- <sup>22</sup> Kelsen D, Ginsberg R, Bains M, Cooper J, Arquette M, Forastiere AA et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24(6 Suppl 19):S19.
- <sup>23</sup> Queisser W, Preusser P, Mross KB, Fritze D, Rieche K, Beyer JH et al. Phase II evaluation of carboplatin in advanced esophageal carcinoma. A trial of the Phase I/II Study Group of the Association for Medical Oncology of the German Cancer Society. *Onkologie* 1990; 13(3):190-193.
- <sup>24</sup> Lovett D, Kelsen D, Eisenberger M, Houston C. A phase II trial of carboplatin and vinblastine in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991; 67(2):354-356.
- <sup>25</sup> Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJ, Paillot B, Francois E et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):164-170.
- <sup>26</sup> Nanus DM, Kelsen DP, Lipperman R, Eisenberger M. Phase II trial of ifosfamide in epidermoid carcinoma of the esophagus: unexpected severe toxicity. *Invest New Drugs* 1988; 6(3):239-241.
- <sup>27</sup> Fleming TR, Brown TD, Ross SW, Macdonald JS. Phase II trial of trimetrexate in advanced esophageal cancer: a southwest oncology group study. *Invest New Drugs* 1996; 13(4):363-365.
- <sup>28</sup> Kelsen D, Chapman R, Bains M, Heelan R, Dukeman M, Golbey R. Phase II study of methyl-GAG in the treatment of esophageal carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66(6):1427-1429.

- <sup>29</sup> Kelsen DP, Bains M, Cvitkovic E, Golbey R. Vindesine in the treatment of esophageal carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(11-12):2019-2021.
- <sup>30</sup> Peter Clark, MRC Clinical Trials Unit, London, UK. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer: An updated analysis of a randomized controlled trial conducted in the UK Medical Research Council Upper Gi Tract Cancer Group. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 20, 126. 2001.
- <sup>31</sup> Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1979-1984.
- <sup>32</sup> Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(2):210-217.
- <sup>33</sup> Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96(2):242-248.
- <sup>34</sup> Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992; 127(12):1446-1450.
- <sup>35</sup> Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, Zaninotto G, Bonavina L, Peracchia A. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001 Jun 1;91(11):2165-74.
- <sup>36</sup> Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183:274-79.
- <sup>37</sup> MacKean J, Burmeister BH, Lamb DS, Denham JW. Concurrent chemoradiation for esophageal cancer: Factors influencing myelotoxicity. *Australas Radiol* 1996; 40:424-29.
- <sup>38</sup> DePree C, Aapro MS, Spiliopoulos A, Popowski Y, Mermillod B, Mirimanoff RO et al. Combined chemotherapy and radiotherapy, followed or not by surgery, in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1995; 6:551-57.
- <sup>39</sup> Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg RJ, Pajak T et al. Final report of intergroup trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:517-23.
- <sup>40</sup> Kane JM, Shears LL, Ribeiro U, Clark MR, Peterson M, Landreneau RJ et al. Is esophagectomy following upfront chemoradiotherapy safe and necessary? *Arch Surg* 1997; 132:481-6.
- <sup>41</sup> Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337(3):161-167.

- <sup>42</sup> Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-1784.
- <sup>43</sup> Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7):462-467.
- <sup>44</sup> Urba S, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, Iannettoni M, Forastiere A. A Randomized Trial Comparing surgery (s) to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients (pts) with resectable esophageal cancer (ca): Updated Analysis. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 16, 277. 1997. Ref Type: Abstract
- <sup>45</sup> Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Jr., Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2):269-276.
- <sup>46</sup> Wilke H, Fink U. Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1996; 335(7):509-510.
- <sup>47</sup> Naunheim KS, Petruska PJ, Roy TS, Schlueter JM, Kim H, Baue AE. Multimodality therapy for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5):1085-1090.
- <sup>48</sup> Malhaire JP, Labat JP, Lozac'h P, Simon H, Lucas B, Topart P et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(2):429-437.
- <sup>49</sup> Hoff SJ, Stewart JR, Sawyers JL, Murray MJ, Merrill WH, Adkins RB et al. Preliminary results with neoadjuvant therapy and resection for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(2):282-286.
- <sup>50</sup> Terz JJ, Leong LA, Lipsett JA, Wagman LD. Preoperative chemotherapy and radiotherapy for cancer of the esophagus. *Surgery* 1993; 114(1):71-75.
- <sup>51</sup> Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Dindogru A, Kinzie J, Toben S et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984; 2(2):75-79.
- <sup>52</sup> Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S et al. Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987; 5(4):622-628.
- <sup>53</sup> Bedenne L, Seitz JF, Milan C, Renard P, Fraise J, Corony T et al. Preoperative radiotherapy and chemotherapy in epidermoid esophageal cancers. Results of a phase II multicentric trial by the French Foundation for carcinology of the digestive tract (FFCD). *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 12, 199. 1993.  
Ref Type: Abstract
- <sup>54</sup> Butler D, Hoff S, Garrow G, Sawyers J, Murray M, Johnson D. Neoadjuvant therapy with cisplatin, 5-FU, leucovorin, +/- etoposide and radiation for esophageal cancer. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 12, 202. 1993.  
Ref Type: Abstract
- <sup>55</sup> Stewart JR, Hoff SJ, Johnson DH, Murray MJ, Butler DR, Elkins CC et al. Improved survival with neoadjuvant therapy and resection for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1993; 218(4):571-576.

- <sup>56</sup> Meluch AA, Hainsworth JD, Gray JR, Thomas M, Whitworth PL, Davis JL et al. Preoperative combined modality therapy with paclitaxel, carboplatin, prolonged infusion 5-fluorouracil, and radiation therapy in localized esophageal cancer: preliminary results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(2):84-91.
- <sup>57</sup> Keller SM, Ryan LM, Coia LR, Dang P, Vaught DJ, Diggs C et al. High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1998; 83(9):1908-1916.
- <sup>58</sup> Urba SG, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Bromberg J, Forastiere A. Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 69(2):285-291.
- <sup>59</sup> Girvin GW, Matsumoto GH, Bates DM, Garcia JM, Clyde JC, Lin PH. Treating esophageal cancer with a combination of chemotherapy, radiation, and excision. *Am J Surg* 1995; 169(5):557-559.
- <sup>60</sup> Forastiere AA, Heitmiller RF, Lee DJ, Zahurak M, Abrams R, Kleinberg L et al. Intensive chemoradiation followed by esophagectomy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus [see comments]. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(3):144-152.
- <sup>61</sup> Poplin EA, Khanuja PS, Kraut MJ, Herskovic AM, Lattin PB, Cummings G et al. Chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1994; 74(4):1217-1224.
- <sup>62</sup> Orringer MB, Forastiere AA, Perez-Tamayo C, Urba S, Takasugi BJ, Bromberg J. Chemotherapy and radiation therapy before transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma [see comments]. *Ann Thorac Surg* 1990; 49(3):348-354.
- <sup>63</sup> Wolfe WG, Vaughn AL, Seigler HF, Hathorn JW, Leopold KA, Duhaylongsod FG. Survival of patients with carcinoma of the esophagus treated with combined-modality therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(4):749-755.
- <sup>64</sup> Burmeister BH, Denham JW, O'Brien M, Jamieson GG, Gill PG, Devitt P et al. Combined modality therapy for esophageal carcinoma: preliminary results from a large Australasian multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(4):997-1006.
- <sup>65</sup> Raoul JL, Le Prise E, Meunier B, Heresbach D, Campion JP, Launois B. Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1):29-34.
- <sup>66</sup> Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):156-163.
- <sup>67</sup> Stahl M, Wilke H, Fink U, Stuschke M, Walz MK, Siewert JR et al. Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):829-837.
- <sup>68</sup> Shahab N, Wilkes J, Beyer S, Reynolds M, Demmy T, Westgate S et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for regional/locally advanced esophageal carcinoma. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 15, 209. 1996.  
Ref Type: Abstract
- <sup>69</sup> Adelstein DJ, Rice TW, Becker M, Larto MA, Kirby TJ, Koka A et al. Use of concurrent chemotherapy, accelerated fractionation radiation, and surgery for patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1997; 80(6):1011-1020.

- <sup>70</sup> Gill PG, Denham JW, Jamieson GG, Devitt PG, Yeoh E, Olweny C. Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiotherapy either as sole treatment or followed by surgery [published erratum appears in J Clin Oncol 1992 Nov;10(11):1822] [see comments]. J Clin Oncol 1992; 10(7):1037-1043.
- <sup>71</sup> Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer: evidence of dose response. Proceedings American Society of Clinical Oncology 20, ab 958. 2000.  
Ref Type: Abstract
- <sup>72</sup> Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994; 73(11):2680-2686.
- <sup>73</sup> Murakami M, Kuroda Y, Nakajima T, Okamoto Y, Mizowaki T, Kusumi F et al. Comparison between chemoradiation protocol intended for organ preservation and conventional surgery for clinical T1-T2 esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(2):277-284.
- <sup>74</sup> Chan A, Wong A. Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(2):265-270.
- <sup>75</sup> Herskovic A, Martz, al-Sarraf M, Leichman L et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992;326:1593-8.
- <sup>76</sup> Minsky BD, Berkey B, Kelsen DK, Ginsberg P, Pisansky T, Matenson J et al. Preliminary results of intergroup INT 0123 randomized trial of combined modality therapy (CMT) for esophageal cancer: Standard versus high dose radiation therapy. Proceedings American Society of Clinical Oncology 19, ab 927. 2000.  
Ref Type: Abstract
- <sup>77</sup> Roussel A, Haeghele P, Paillot B, Gignoux M, Marinus A, Sahmoud A et al. Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CCDP in inoperable esophageal cancer. Proceedings American Society of Clinical Oncology 13, 199. 1994.  
Ref Type: Abstract
- <sup>78</sup> Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimitchuk MJ et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. Cancer 1991; 67(9):2258-2261.
- <sup>79</sup> Andersen AP, Berdal P, Edsmyr F, Hagen S, Hatlevoll R, Nygaard K et al. Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer: a randomized clinical study. The first Scandinavian trial in esophageal cancer. Radiother Oncol 1984; 2(3):179-188.
- <sup>80</sup> Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 3, 2001.
- <sup>81</sup> Kelsen D. Treatment of advanced esophageal cancer. Cancer 1982; 50(11 Suppl):2576-2581.
- <sup>82</sup> Wara WM, Mauch PM, Thomas AN, Phillips TL. Palliation for carcinoma of the esophagus. Radiology 1976; 121(3 Pt. 1):717-720.
- <sup>83</sup> Brewster AE, Davidson SE, Makin WP, Stout R, Burt PA. Intraluminal brachytherapy using the high dose rate microSelectron in the palliation of carcinoma of the esophagus. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996; 7(2):102-5.

- <sup>84</sup> Wee JT, Theobald DR, Chua EJ. Intraluminal brachytherapy in the treatment of esophageal cancers—some preliminary results. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(2):226-30.
- <sup>85</sup> Rowland CG, Pagliero KM. Intracavitary irradiation in palliation of carcinoma of esophagus and cardia. *Lancet* 1985; 2(8462):981-3.
- <sup>86</sup> Spencer GM, Thorpe SM, Sargeant IR, Blackman GM, Solano J, Tobias JS, Brown SG. Laser and brachytherapy in the palliation of adenocarcinoma of the esophagus and cardia. *Gut* 1996; 39(5):726-31.
- <sup>87</sup> Jager J, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J, de Jong J. A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 1995; 37(3):237-240.
- <sup>88</sup> Cwikel M, Cwikel W, Albertsson M. Palliation of dysphagia in patients with malignant esophageal strictures. Comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent treatment. *Acta Oncol* 1996; 35(1):75-79.
- <sup>89</sup> Kharadi MY, Qadir A, Khan FA, Khuroo MS. Comparative evaluation of therapeutic approaches in stage III and IV squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with conventional radiotherapy and endoscopic treatment in combination and endoscopic treatment alone: a randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2):309-320.
- <sup>90</sup> Sargeant IR, Tobias JS, Blackman G, Thorpe S, Glover JR, Bown SG. Radiotherapy enhances laser palliation of malignant dysphagia: a randomised study. *Gut* 1997; 40(3):362-369.
- <sup>91</sup> Tan CC, Freeman JG, Holmes GK, Benghiat A. Laser therapy combined with brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Singapore Med J* 1998; 39(5):202-7.
- <sup>92</sup> Petrovich Z, Langholz B, Formenti S, et al. Management of carcinoma of the esophagus: The role of radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1991;14: 80-86.
- <sup>93</sup> Caspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinician Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 1;34(1):127-32.
- <sup>94</sup> Urba SG, Turrisi AT, III. Split-course accelerated radiation therapy combined with carboplatin and 5-fluorouracil for palliation of metastatic or unresectable carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1995; 75(2):435-439.
- <sup>95</sup> Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47(3):233-240.
- <sup>96</sup> Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study [see comments] [published erratum appears in *Radiother Oncol* 1999 Nov;53(2):167]. *Radiother Oncol* 1999; 52(2):101-109.
- <sup>97</sup> Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the Stomach. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, published by Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- <sup>98</sup> Janunger KG, Hafström L, Nygren P, Glimelius B. A Systemic Overview of Chemotherapy effects in Gastric Cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-26.
- <sup>99</sup> Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11(8): 1441-7.

- <sup>100</sup> Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-64.
- <sup>101</sup> Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000;11: 837-43.
- <sup>102</sup> Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7.
- <sup>103</sup> Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treatment Rev* 1994;20:17-40.
- <sup>104</sup> MacDonald JS, Smalley S, Benedetti J. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and GE junction. Results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). *Proc ASCO* 2000; 19: 1.
- <sup>105</sup> Averbach AM & Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83(6):726-33.
- <sup>106</sup> Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-absorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998;16:2733.
- <sup>107</sup> Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH et al. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998;228:347.
- <sup>108</sup> Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:970.
- <sup>109</sup> Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O. Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-31.
- <sup>110</sup> Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001;25:985-90.
- <sup>111</sup> Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, Matsuki N, Fushida S, Tanaka S et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 1993; 17: 256-61.
- <sup>112</sup> Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsich P, de Vries JE, Wils JA et al. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999;35(4):558-62.

- <sup>113</sup> Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-8.
- <sup>114</sup> Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. 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; 71:587-91.
- <sup>115</sup> Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72:37-41.
- <sup>116</sup> Scheithauer W, Kornek G, Zeh B. Palliative chemotherapy vs supportive care in patients with metastatic gastric cancer. A randomized trial. Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of GI Malignancy, Köln, Germany 1995:68.
- <sup>117</sup> Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin - a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827.
- <sup>118</sup> Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer. Results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269-72.
- <sup>119</sup> Ross PJ, Cunningham D, Scharfe JH. Results of a randomized trial comparing ECF with MCF in advanced esophago-gastric cancer. In: Perry MC, ed. *American Society of Clinical Oncology Thirty-Fifth Annual Meeting*, vol 18. Atlanta: American Society of Clinical Oncology, 1999:272a.
- <sup>120</sup> Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-57.

---

## 8. PALLIATIV KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOMER I

### VENTRIKEL, CARDIA OG ESOFAGUS

---

#### 8.1 BAGGRUND

Radikal behandling af karcinom i esophagus og cardia er primært operativ, men kombineret behandling med kemoterapi og strålebehandling har også vist sig at have kurativt potentiale<sup>1</sup>. Desværre er operativ behandling kun mulig hos ca. 20% af patienterne. Palliativ resektion vil være teknisk mulig hos en del af patienterne, men værdien af denne behandling er omdiskuteret. Palliativ behandling vil således udgøre den eneste mulighed for langt størstedelen af disse patienter<sup>2</sup>. Da der for øjeblikket ikke findes nogen sikkert livsforlængende, medicinsk eller onkologisk behandling af den langt overvejende del af disse cancerformer, retter den palliative behandling sig især mod bedring af patientens kliniske tilstand, ved at bevare patientens mulighed for at ernære sig pr. os, dvs. at nedsætte graden af dysphagi.

De mest anvendte palliative behandlingsmetoder er:

- **Koagulation af tumor**

Laser photokoagulation  
Argon plasma koagulation  
Elektrokoagulation

- **Stents**

Gummi/plastiktuber (Celestin, Atkinson)  
Selvudvidende metalstents (SEMS)

- **Fotodynamisk terapi (PDT)**

- **Scleroterapi**

Elektrokoagulation og scleroterapi anvendes næsten ikke, hvorfor disse behandlingsmetoder ikke, eller kun meget kort, vil blive berørt i det følgende.

Litteraturen inden for dette område er omfattende, men består næsten udelukkende af små u-randomiserede eller ukontrollerede serier. Egentlige velgennemførte, randomiserede studier, der sammenligner de forskellige behandlingsmetoder, findes stort set ikke.

Da dysfagi graden sjældent fremgår af studierne, umuliggøres en egentlig sammenligning af behandlingseffekter.

Den accepterede dysfagiskala er : 0: Normal kost. 1: Fast kost. 2: Blød kost. 3: Flydende kost. 4: Dysfagi for flydende/totalt stop.

Emneområdet er skæmmet af en betydelig grad af dobbeltpublicering.

#### 8.2 LASER PHOTOKOAGULATION

Til laserkoagulation af gastrointestinale tumorer anvendes Nd:YAG-laser, hvorved man opnår en koagulationsdybde på ca 4 mm. Temperaturen ved anvendelse af lyskoagulationen bliver meget høj, hvorved vævet vaporiserer og carboniserer, således at der dannes en hård kuls skorpe, der umuliggør yderligere behandling i samme seance.

Laserfotokoagulation kan skabe passage igennem tumor hos ca 70-90%. Den procedure relaterede mortalitet er lille (<1%). Perforationsfrekvensen ligger på 1-3% af behandlingerne. Behandlingen skal gentages hver 4-6 uge for at opretholde åbenstående tumorstenose<sup>3 4 5 6 7</sup>(Ib).

Der findes flere små randomiserede studier<sup>8 9 10 11 12</sup>, der sammenligner laserbehandling alene og kombineret med efterfølgende brachyterapi. Kombinationen synes at fordoble behandlingsintervallerne fra 5 til 10 uger. Da behandlingen normalt ikke kan gentages, og den gennemsnitlige overlevelse er ca. 6 måneder, har denne behandlingskombination ikke vundet indpas. Behandlingskombination synes ikke at have nogen indflydelse på overlevelsen.

Der foreligger 2 arbejder vedrørende tumornekrotisering ved hjælp af sclerosering. Angelini<sup>13</sup> sammenlignede laserbehandling med sclerosering med polidocanol. Hos 34 patienter i to lige store grupper opnåedes samme effekt på graden af dysfagi, idet henholdsvis 89 og 82% efterfølgende kunne spise normal kost (Ib). Langtidseffekten af de to behandlinger er ikke undersøgt. Carrazzone<sup>14</sup> sammenlignede en gruppe på 47 patienter randomiseret til laser eller sclerosering med alkohol. Der fandtes ingen forskel på graden af bedring af dysfagi.

Laserbehandling sammenlignet med traditionelle stents (gummi eller plastiktuber) viser i tre randomiserede arbejder<sup>15 16 17</sup>, at laserkoagulationen giver den bedste kliniske forbedring af dysphagigraden ved stenose længde mindre end 4 cm, hvorimod patienter med længere stenoser pallieres bedre med stent (Ib).

Anderledes stiller det sig ved selvekspanderende netmetal stents (SEMS). Der foreligger kun et større arbejde, der sammenligner effekten af SEMS og laser<sup>18</sup>. I dette arbejde randomiseres 60 patienter til laserbehandling eller SEMS med eller uden plastikdække (covered SEMS). Der er signifikant større dysfagiforbedring ved hjælp af SEMS (uanset plastikdække), selvom komplikationerne (bl.a. indvækst og dislokation) er hyppigere (26 %), (Ib).

Et andet mindre arbejde<sup>19</sup> sammenligner prospektivt, men ikke kontrolleret, laser overfor SEMS og plastikstents hos 125 patienter (IIa). Konklusionen er her, at laser er førstevalgsterapi, fordi komplikationsraten ved SEMS og plastikstents er høj, sammenlignet med laserterapiens.

#### ANBEFALING

?? Laserterapi eller scleroseringsbehandling bør vælges frem for plastik/gummi stents **(A)**

?? Laserkoagulation er især velegnet ved strikturlængder under ca. 4 cm **(A)**

### 8.3 ARGON PLASMA ELEKTROKOAGULATION (APE)

Den inerte luftart, argon, "bærer" elektronerne således, at der opstår en "svejseflamme", hvormed vævet koaguleres neden for fremføringskateteret. Sammenlignet med laserkoagulation er APE ikke så dyb (ca 2mm) og temperaturen ikke så høj, hvorved carbonisering af tumorvævet undgås. Flowet af argongassen (2 l/min) blæser evt. blod og koaguleret væv bort, således at koagulationsområdet forbliver synligt. Ulempen ved metoden er ophobning af argon i ventriklen, som skal udtømmes jævnlige under proceduren, der hermed afbrydes. Argonudstyret er billigt i anskaffelse, og proceduren er ikke forbundet med specielle forholdsregler eller specielle krav til uddannelse af personale.

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der sammenligner effekten af APE med andre modaliteter.

Grund<sup>20 21</sup> finder i en stor ikke-kontrolleret undersøgelse af i alt 697 patienter med 1606 behandlinger, at behandlingen var succesfuld hos 98% af patienterne med en gennemsnitlig behandling på 2,7 gange, til tumor blev passabel. Perforation forekom i 0,3% af behandlingerne (III). I et dansk arbejde<sup>22</sup> findes lignende resultater hos 83 patienter (III).

Behandlingen må som ved laserkoagulation gentages hver 4-6 uge, for at effekten opretholdes.

#### ANBEFALING

?? APE kan skabe passage hos op mod 90% af alle patienter **(B)**

?? APE kan anvendes i alle situationer i stedet for laserkoagulation **(C)**

## 8.4 ENDOSKOPISK PALLIATION MED TUBE ELLER STENT

### 8.4.1 TUBE:

Traditionelle gummi/plastik tuber har været kendt og anvendt i mange år, men er nu en obsolet behandling.

### 8.4.2 STENT:

Forskellige stents har forskellige fysisk-mekaniske egenskaber. Bilag 5 anfører forskelligheder for de i dag mest anvendte stenttyper med angivelse af den radiale ekspansionskraft og "Buckling radius" (knækdannelse radius). Lille radius angiver, at stent kan deformeres meget uden at kinke, mens stor radius angiver knækdannelse (kinkning) ved lille vinkling af stenten<sup>23</sup>.

Stents kan være covered (silikone membran dækket) eller non-covered (uden dække af metal struktur). Membrandækket er udviklet for at undgå indvækst af tumorræv i stent lumen. Den seneste udvikling inden for stents er antireflux mekanisme for at hindre gastroesophageal reflux i forbindelse med stentanlæggelse over den gastroesophageale sphincter<sup>24</sup>. Generelt må det vurderes, at de mange stenttyper fortsat er under udvikling. Prismæssigt er stents ca 5-8 gange dyrere end tuber.

### 8.4.3 STENT VERSUS TUBE:

Fire randomiserede studier<sup>25 26 27 28</sup> konkluderer alle, at stents er signifikant bedre end tuber (Ib). Der findes kun én randomiseret sammenligning af forskellige stenttyper<sup>29</sup>, Wall-stent og Ultraflex-stent. Der var ingen forskel i dysphagirate. Der findes flere prospektive sammenligninger med vekslende resultater<sup>30 31</sup>.

Af ikke-randomiserede pro - og retrospektive undersøgelser af stent-behandling af malign dysfagi findes i dag mere end 100 studier<sup>32 33 34 35 36 37 38 39</sup>. 80-95% af patienterne får god palliation af deres dysfagi. Komplikationer, der kræver reintervention i behandlingsforløbet, er hyppige, 10-50% (III). Der findes intet randomiseret studium, der viser effekten af stentcover over for ikke-covered stent, men reinterventionsfrekvensen pga. indvækst er reduceret<sup>37</sup> (IIa).

Patienter med esophagobronkiale/trakeale fistler behandles med covered stents, da behandlingen har god effekt hos 80-95%<sup>38 40 41</sup>(III).

Anvendelsen af antireflux-stent er endnu ikke evalueret i større, prospektive serier. Der er dog fundet en effekt på graden af reflux i præliminære serier<sup>24</sup>.

Ved anlæggelse af stent eller tube over den gastroesophageale overgang bør patienter pga. refluktendens behandles med protonpump hæmmer.

### *Anbefaling*

- ?? Stent foretrækkes frem for tube **(A)**
- ?? Stent bør anlægges uden eller med så beskeden dilatation som muligt **(C)**
- ?? Covered stent bør normalt foretrækkes frem for non-covered stent **(B)**
- ?? Covered stent er førstevalgsbehandling til esophagotrakeale/bronkiale fistler **(B)**

## 8.5 FOTODYNAMISK TERAPI (PDT)

PDT er en tottrinsbehandling bestående af en lysensibilisering af tumorrævnet med photopriner eller aminolævulinsyre. Når vævet herefter belyses med rødt Argon laserlys (630-635 nm, 125-250 J/cm<sup>2</sup>), destrueres vævet på grund af ophobning af frie iltradikaler. Denne behandling har været anvendt i kurativt sigte ved overfladiske små tumorer (Tis - T2, <2 mm, samt Barrets) samt som palliation ved inoperable tumorer<sup>42</sup>.

Problemet ved behandlingen har været den generelle fotosensibilisering af patienten, der således ikke har kunnet opholde sig i dagslys i op til tre døgn efter indtagelsen af det fotosensibiliserende stof. Dette problem er muligvis løst ved anvendelse af nyere photopriner<sup>43 44</sup>. To randomiserede studier<sup>4 45</sup> af PDT over for laserbehandling viste ens dysphagiforbedrende effekt, men Heier<sup>45</sup> viste signifikant længerevarende effekt af PDT (84 vs. 57 dage) (Ib).

## Anbefaling

?? PDT kan anvendes som alternativ til traditionel laserbehandling ved palliation (A)

## 8.6 PALLIATIV RESEKTION AF KARCINOM I ESOPHAGUS, CARDIA OG VENTRIKEL

### 8.6.1 Palliativ kirurgisk behandling af esophagus og cardia

Palliativ resektion er en intenderet ikke-kurativ resektion.

Den gennemsnitlige overlevelse for patienter med karcinomer i cardia og esophagus er ca. 6 mdr., morbiditet og mortalitet er over 30%, og den palliative virkning er kortvarig<sup>2 46</sup>. Disse operationer udføres nu kun undtagelsesvist, idet ligeværdig palliation kan opnås med moderne stents eller strålebehandling. Der foreligger ingen randomiserede studier af effekten af disse operationer.

Bypass af esophagus udføres ved transposition af ventriklen, colon eller tyndtarm<sup>46 47</sup>. Morbiditeten og mortaliteten er meget høj ved disse indgreb<sup>46 47</sup>. De udføres primært hos patienter med esophagobronkiale fistler, hvor stentbehandling ikke er lykkedes<sup>49</sup> (III).

Bypass med jejunuminterposition<sup>50</sup> eller coloninterposition<sup>51</sup> udføres ligeledes sjældent og er ikke vurderet i klinisk kontrollerede studier.

### 8.6.2 Palliativ resektion ventrikel

## Anbefaling

?? Palliativ resektion eller bypassprocedurer af esophagus og cardia er pga. høj morbiditet og mortalitet sjældent indiceret (C)

?? Palliativ resektion af karcinomer i ventriklen kan foretages.

---

<sup>1</sup> Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoms: II. A critical view of radiotherapy. Br J Surg 1980; 67(7):457-461.

<sup>2</sup> Coia LR, Minsky BD, Berkey BA, John MJ, Haller D, Landry J et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. J Clin Oncol 2000; 18(3):455-462.

<sup>3</sup> Tanisada K, Teshima T, Ikeda H, Abe M, Owen JB, Hanks GE et al. A preliminary outcome analysis of the patterns of care study in Japan for esophageal cancer patients with special reference to age: Non surgery group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(5):1223-1233.

<sup>4</sup> Nemoto K, Matsumoto Y, Yamakawa M, Seiya J, Yoshihiro I, Oguchi M et al. Treatment of superficial esophageal cancer by external radiation therapy alone: Results of a multi-institutional experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(4):921-25.

<sup>5</sup> Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg 1992; 16(6):1104-1109.

<sup>6</sup> Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. Radiother Oncol 1992; 24(2):108-113.

- 
- <sup>7</sup> Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Dalesio O et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study by the EORTC. *Recent Results Cancer Res* 1988; 110:1-13.
- <sup>8</sup> Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153(5):690-692.
- <sup>9</sup> Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(2):325-327.
- <sup>10</sup> Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):579-583.
- <sup>11</sup> Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113(2):138-147.
- <sup>12</sup> Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995; 19(3):444-449.
- <sup>13</sup> Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173(2):123-130.
- <sup>14</sup> Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(8):1216-1220.
- <sup>15</sup> Sekiguchi H, Akiyama S, Fujiwara M, Nakamura H, Kondo K, Kasai Y et al. Phase II trial of 5-fluorouracil and low-dose cisplatin in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg Today* 1999; 29(2):97-101.
- <sup>16</sup> Feliu J, Gonzalez BM, Garcia GC, Espinosa E, Vicent JM, Gomez NJ et al. Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin in inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus. ONCOPAZ Cooperative Group, Spain. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(6):577-580.
- <sup>17</sup> Warner E, Jensen JL, Cripps C, Khoo KE, Goel R, Kerr IA et al. Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 1999; 38(2):255-259.
- <sup>18</sup> Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Kelsen DP. Paclitaxel in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Semin Oncol* 1995; 22(3 Suppl 6):35-40.
- <sup>19</sup> Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA et al. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 1996; 13(2):87-93.
- <sup>20</sup> Slabber CF. A Phase II study of Docetaxel in advanced inoperable squamous carcinoma of the esophagus. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 20, ab 1151. 1999. Ref Type: Abstract

- 
- <sup>21</sup> Lokich JJ, Sonneborn H, Anderson NR, Bern MM, Coco FV, Dow E et al. Combined paclitaxel, cisplatin, and etoposide for patients with previously untreated esophageal and gastroesophageal carcinomas. *Cancer* 1999; 85(11):2347-2351.
- <sup>22</sup> Kelsen D, Ginsberg R, Bains M, Cooper J, Arquette M, Forastiere AA et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24(6 Suppl 19):S19.
- <sup>23</sup> Queisser W, Preusser P, Mross KB, Fritze D, Rieche K, Beyer JH et al. Phase II evaluation of carboplatin in advanced esophageal carcinoma. A trial of the Phase I/II Study Group of the Association for Medical Oncology of the German Cancer Society. *Onkologie* 1990; 13(3):190-193.
- <sup>24</sup> Lovett D, Kelsen D, Eisenberger M, Houston C. A phase II trial of carboplatin and vinblastine in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991; 67(2):354-356.
- <sup>25</sup> Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJ, Paillet B, Francois E et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):164-170.
- <sup>26</sup> Nanus DM, Kelsen DP, Lipperman R, Eisenberger M. Phase II trial of ifosfamide in epidermoid carcinoma of the esophagus: unexpected severe toxicity. *Invest New Drugs* 1988; 6(3):239-241.
- <sup>27</sup> Fleming TR, Brown TD, Ross SW, Macdonald JS. Phase II trial of trimetrexate in advanced esophageal cancer: a southwest oncology group study. *Invest New Drugs* 1996; 13(4):363-365.
- <sup>28</sup> Kelsen D, Chapman R, Bains M, Heelan R, Dukeman M, Golbey R. Phase II study of methyl-GAG in the treatment of esophageal carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66(6):1427-1429.
- <sup>29</sup> Kelsen DP, Bains M, Cvitkovic E, Golbey R. Vindesine in the treatment of esophageal carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(11-12):2019-2021.
- <sup>30</sup> Peter Clark, MRC Clinical Trials Unit, London, UK. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer: An updated analysis of a randomized controlled trial conducted in the UK Medical Research Council Upper GI Tract Cancer Group. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 20, 126. 2001.
- <sup>31</sup> Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1979-1984.
- <sup>32</sup> Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(2):210-217.
- <sup>33</sup> Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96(2):242-248.
- <sup>34</sup> Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992; 127(12):1446-1450.

- 
- <sup>35</sup> Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, Zaninotto G, Bonavina L, Peracchia A. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001 Jun 1;91(11):2165-74.
- <sup>36</sup> Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183:274-79.
- <sup>37</sup> MacKean J, Burmeister BH, Lamb DS, Denham JW. Concurrent chemoradiation for esophageal cancer: Factors influencing myelotoxicity. *Australas Radiol* 1996; 40:424-29.
- <sup>38</sup> DePree C, Aapro MS, Spiliopoulos A, Popowski Y, Mermillod B, Mirimanoff RO et al. Combined chemotherapy and radiotherapy, followed or not by surgery, in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1995; 6:551-57.
- <sup>39</sup> Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg RJ, Pajak T et al. Final report of intergroup trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:517-23.
- <sup>40</sup> Kane JM, Shears LL, Ribeiro U, Clark MR, Peterson M, Landreneau RJ et al. Is esophagectomy following upfront chemoradiotherapy safe and necessary? *Arch Surg* 1997; 132:481-6.
- <sup>41</sup> Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337(3):161-167.
- <sup>42</sup> Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-1784.
- <sup>43</sup> Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7):462-467.
- <sup>44</sup> Urba S, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, Iannettoni M, Forastiere A. A Randomized Trial Comparing surgery (s) to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients (pts) with resectable esophageal cancer (ca): Updated Analysis. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 16, 277. 1997. Ref Type: Abstract
- <sup>45</sup> Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Jr., Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2):269-276.
- <sup>46</sup> Wilke H, Fink U. Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1996; 335(7):509-510.
- <sup>47</sup> Naunheim KS, Petruska PJ, Roy TS, Schlueter JM, Kim H, Baue AE. Multimodality therapy for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5):1085-1090.
- <sup>48</sup> Malhaire JP, Labat JP, Lozac'h P, Simon H, Lucas B, Topart P et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(2):429-437.

- 
- <sup>49</sup> Hoff SJ, Stewart JR, Sawyers JL, Murray MJ, Merrill WH, Adkins RB et al. Preliminary results with neoadjuvant therapy and resection for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(2):282-286.
- <sup>50</sup> Terz JJ, Leong LA, Lipsett JA, Wagman LD. Preoperative chemotherapy and radiotherapy for cancer of the esophagus. *Surgery* 1993; 114(1):71-75.
- <sup>51</sup> Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Dindogru A, Kinzie J, Toben S et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984; 2(2):75-79.
- <sup>52</sup> Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S et al. Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987; 5(4):622-628.
- <sup>53</sup> Bedenne L, Seitz JF, Milan C, Renard P, Fraisse J, Corony T et al. Preoperative radiotherapy and chemotherapy in epidermoid esophageal cancers. Results of a phase II multicentric trial by the French Foundation for carcinology of the digestive tract (FFCD). *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 12, 199. 1993.  
Ref Type: Abstract
- <sup>54</sup> Butler D, Hoff S, Garrow G, Sawyers J, Murray M, Johnson D. Neoadjuvant therapy with cisplatin, 5-FU, leucovorin, +/- etoposide and radiation for esophageal cancer. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 12, 202. 1993.  
Ref Type: Abstract
- <sup>55</sup> Stewart JR, Hoff SJ, Johnson DH, Murray MJ, Butler DR, Elkins CC et al. Improved survival with neoadjuvant therapy and resection for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1993; 218(4):571-576.
- <sup>56</sup> Meluch AA, Hainsworth JD, Gray JR, Thomas M, Whitworth PL, Davis JL et al. Preoperative combined modality therapy with paclitaxel, carboplatin, prolonged infusion 5-fluorouracil, and radiation therapy in localized esophageal cancer: preliminary results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(2):84-91.
- <sup>57</sup> Keller SM, Ryan LM, Coia LR, Dang P, Vaught DJ, Diggs C et al. High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1998; 83(9):1908-1916.
- <sup>58</sup> Urba SG, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Bromberg J, Forastiere A. Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 69(2):285-291.
- <sup>59</sup> Girvin GW, Matsumoto GH, Bates DM, Garcia JM, Clyde JC, Lin PH. Treating esophageal cancer with a combination of chemotherapy, radiation, and excision. *Am J Surg* 1995; 169(5):557-559.
- <sup>60</sup> Forastiere AA, Heitmiller RF, Lee DJ, Zahurak M, Abrams R, Kleinberg L et al. Intensive chemoradiation followed by esophagectomy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus [see comments]. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(3):144-152.
- <sup>61</sup> Poplin EA, Khanuja PS, Kraut MJ, Herskovic AM, Lattin PB, Cummings G et al. Chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1994; 74(4):1217-1224.
- <sup>62</sup> Orringer MB, Forastiere AA, Perez-Tamayo C, Urba S, Takasugi BJ, Bromberg J. Chemotherapy and radiation therapy before transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma [see comments]. *Ann Thorac Surg* 1990; 49(3):348-354.

- 
- <sup>63</sup> Wolfe WG, Vaughn AL, Seigler HF, Hathorn JW, Leopold KA, Duhaylongsod FG. Survival of patients with carcinoma of the esophagus treated with combined-modality therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(4):749-755.
- <sup>64</sup> Burmeister BH, Denham JW, O'Brien M, Jamieson GG, Gill PG, Devitt P et al. Combined modality therapy for esophageal carcinoma: preliminary results from a large Australasian multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(4):997-1006.
- <sup>65</sup> Raoul JL, Le Prise E, Meunier B, Heresbach D, Campion JP, Launois B. Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1):29-34.
- <sup>66</sup> Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):156-163.
- <sup>67</sup> Stahl M, Wilke H, Fink U, Stuschke M, Walz MK, Siewert JR et al. Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):829-837.
- <sup>68</sup> Shahab N, Wilkes J, Beyer S, Reynolds M, Demmy T, Westgate S et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for regional/locally advanced esophageal carcinoma. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 15, 209. 1996.  
Ref Type: Abstract
- <sup>69</sup> Adelstein DJ, Rice TW, Becker M, Larto MA, Kirby TJ, Koka A et al. Use of concurrent chemotherapy, accelerated fractionation radiation, and surgery for patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1997; 80(6):1011-1020.
- <sup>70</sup> Gill PG, Denham JW, Jamieson GG, Devitt PG, Yeoh E, Olweny C. Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiotherapy either as sole treatment or followed by surgery [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1992 Nov;10(11):1822] [see comments]. *J Clin Oncol* 1992; 10(7):1037-1043.
- <sup>71</sup> Geh JJ, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer: evidence of dose response. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 20, ab 958. 2000.  
Ref Type: Abstract
- <sup>72</sup> Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73(11):2680-2686.
- <sup>73</sup> Murakami M, Kuroda Y, Nakajima T, Okamoto Y, Mizowaki T, Kusumi F et al. Comparison between chemoradiation protocol intended for organ preservation and conventional surgery for clinical T1-T2 esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2):277-284.
- <sup>74</sup> Chan A, Wong A. Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2):265-270.
- <sup>75</sup> Herskovic A, Martz, al-Sarraf M, Leichman L et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.

- 
- <sup>76</sup> Minsky BD, Berkey B, Kelsen DK, Ginsberg P, Pisansky T, Matenson J et al. Preliminary results of intergroup INT 0123 randomized trial of combined modality therapy (CMT) for esophageal cancer: Standard versus high dose radiation therapy. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 19, ab 927. 2000.  
Ref Type: Abstract
- <sup>77</sup> Roussel A, Haegele P, Paillot B, Gignoux M, Marinus A, Sahmoud A et al. Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CCDP in inoperable esophageal cancer. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 13, 199. 1994.  
Ref Type: Abstract
- <sup>78</sup> Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimitchuk MJ et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67(9):2258-2261.
- <sup>79</sup> Andersen AP, Berdal P, Edsmyr F, Hagen S, Hatlevoll R, Nygaard K et al. Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer: a randomized clinical study. The first Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1984; 2(3):179-188.
- <sup>80</sup> Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001.
- <sup>81</sup> Kelsen D. Treatment of advanced esophageal cancer. *Cancer* 1982; 50(11 Suppl):2576-2581.
- <sup>82</sup> Wara WM, Mauch PM, Thomas AN, Phillips TL. Palliation for carcinoma of the esophagus. *Radiology* 1976; 121(3 Pt. 1):717-720.
- <sup>83</sup> Brewster AE, Davidson SE, Makin WP, Stout R, Burt PA. Intraluminal brachytherapy using the high dose rate microSelectron in the palliation of carcinoma of the esophagus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 7(2):102-5.
- <sup>84</sup> Wee JT, Theobald DR, Chua EJ. Intraluminal brachytherapy in the treatment of esophageal cancers—some preliminary results. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(2):226-30.
- <sup>85</sup> Rowland CG, Pagliero KM. Intracavitary irradiation in palliation of carcinoma of esophagus and cardia. *Lancet* 1985; 2(8462):981-3.
- <sup>86</sup> Spencer GM, Thorpe SM, Sargeant IR, Blackman GM, Solano J, Tobias JS, Brown SG. Laser and brachytherapy in the palliation of adenocarcinoma of the esophagus and cardia. *Gut* 1996; 39(5):726-31.
- <sup>87</sup> Jager J, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J, de Jong J. A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 1995; 37(3):237-240.
- <sup>88</sup> Cwikiel M, Cwikiel W, Albertsson M. Palliation of dysphagia in patients with malignant esophageal strictures. Comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent treatment. *Acta Oncol* 1996; 35(1):75-79.
- <sup>89</sup> Kharadi MY, Qadir A, Khan FA, Khuroo MS. Comparative evaluation of therapeutic approaches in stage III and IV squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with conventional radiotherapy and endoscopic treatment in combination and endoscopic treatment alone: a randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2):309-320.
- <sup>90</sup> Sargeant IR, Tobias JS, Blackman G, Thorpe S, Glover JR, Bown SG. Radiotherapy enhances laser palliation of malignant dysphagia: a randomised study. *Gut* 1997; 40(3):362-369.

- 
- <sup>91</sup> Tan CC, Freeman JG, Holmes GK, Benghiat A. Laser therapy combined with brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Singapore Med J* 1998; 39(5):202-7.
- <sup>92</sup> Petrovich Z, Langholz B, Formenti S, et al. Management of carcinoma of the esophagus: The role of radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1991;14: 80-86.
- <sup>93</sup> Caspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinician Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 1;34(1):127-32.
- <sup>94</sup> Urba SG, Turrisi AT, III. Split-course accelerated radiation therapy combined with carboplatin and 5-fluorouracil for palliation of metastatic or unresectable carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1995; 75(2):435-439.
- <sup>95</sup> Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47(3):233-240.
- <sup>96</sup> Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study [see comments] [published erratum appears in *Radiother Oncol* 1999 Nov;53(2):167]. *Radiother Oncol* 1999; 52(2):101-109.
- <sup>97</sup> Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the Stomach. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, published by Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- <sup>98</sup> Janunger KG, Hafström L, Nygren P, Glimelius B. A Systemic Overview of Chemotherapy effects in Gastric Cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-26.
- <sup>99</sup> Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11(8): 1441-7.
- <sup>100</sup> Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-64.
- <sup>101</sup> Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000;11: 837-43.
- <sup>102</sup> Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7.
- <sup>103</sup> Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treatment Rev* 1994;20:17-40.
- <sup>104</sup> MacDonald JS, Smalley S, Benedetti J. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and GE junction. Results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). *Proc ASCO* 2000; 19: 1.
- <sup>105</sup> Averbach AM & Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83(6):726-33.

- 
- <sup>106</sup> Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-absorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998;16:2733.
- <sup>107</sup> Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH et al. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998;228:347.
- <sup>108</sup> Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:970.
- <sup>109</sup> Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O. Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-31.
- <sup>110</sup> Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001;25:985-90.
- <sup>111</sup> Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, Matsuki N, Fushida S, Tanaka S et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 1993; 17: 256-61.
- <sup>112</sup> Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsich P, de Vries JE, Wils JA et al. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999;35(4):558-62.
- <sup>113</sup> Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-8.
- <sup>114</sup> Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587-91.
- <sup>115</sup> Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72:37-41.
- <sup>116</sup> Scheithauer W, Kornek G, Zeh B. Palliative chemotherapy vs supportive care in patients with metastatic gastric cancer. A randomized trial. Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of GI Malignancy, Köln, Germany 1995:68.
- <sup>117</sup> Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin - a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the

---

European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827.

<sup>118</sup> Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer. Results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269-72.

<sup>119</sup> Ross PJ, Cunningham D, Scharfe JH. Results of a randomized trial comparing ECF with MCF in advanced esophago-gastric cancer. In: Perry MC, ed. *American Society of Clinical Oncology Thirty-Fifth Annual Meeting*, vol 18. Atlanta: American Society of Clinical Oncology, 1999:272a.

<sup>120</sup> Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-57.

## 8.7 LITTERATUR

- <sup>1</sup> Chan A, Wong A. Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma. *Int J. Radiat. Oncol. Biol Phys* 1999;45(2):265-70.
- <sup>2</sup> Barbier PA, Luder PJ, Schupfer G, Becker CD, Wagner HE. Quality of life and patterns of recurrence following transhiatal esophagectomy for cancer: results of a prospective follow-up in 50 patients. *World J Surg* 1988;12(2):270-76.
- <sup>3</sup> Buset M, des Marez B, Baize M, Bourgeois N, de Boelpaep C, de Toeuf J et al. Palliative endoscopic management of obstructive esophagogastric cancer: laser or prosthesis? *Gastrointestinal Endosc.* 1987;33(5):357-61.
- <sup>4</sup> Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan JS, Gerdes H, Overholt BF et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42(6):507-12.
- <sup>5</sup> Maciel J, Barbosa J, Leal AS. Nd-YAG laser as a palliative treatment for malignant dysphagia *Eur J Surg Oncol* 1996;22(1):69-73.
- <sup>6</sup> Hurley JF, Cade RJ. Laser photocoagulation in the treatment of malignant dysphagia. *Aust N Z Surg.* 1997; 67(11):800-3.
- <sup>7</sup> Norberto L, Ranzato R, Marino S, Angriman I, Erroi F, Donadi M et al. Endoscopic palliation of esophageal and cardiac cancer: Nd:YAG laser therapy. *Dis Esophagus* 1999;12(4):294-6.
- <sup>8</sup> Riess G, Topfer M, Hagemuller F, Sander C, Sander F. Palliative treatment of malignant stenosis of the esophagus and cardia: laser therapy versus laser+high-dose-rate Iridium afterloading therapy. A prospective randomized study. *Strahlenther Onkol* 1989;165(8):584-6.
- <sup>9</sup> Sander R, Hagenmueller F, Sander C, Riess G, Classen M. Laser versus laser plus afterloading with Iridium-192 in the palliative treatment of malignant stenosis of the esophagus: prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 1991;37(4):433-40.
- <sup>10</sup> Tan CC, Freeman JG, Holmes GK, Benghiat A. Laser therapy combined with brachytherapy for the palliative treatment of malignant dysphagia. *Singapore Med J* 1998;39:202-7.
- <sup>11</sup> Sur RK, Donde B, Levine VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;15:447-53.
- <sup>12</sup> Low DE, Pagliero KM. Prospective randomized clinical trial comparing brachytherapy and laser photoablation for palliation of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:103-78.
- <sup>13</sup> Angelini G, Pasini AF, Ederle A, Castagnini A, Talamini G, Bulighin G. Nd:YAG laser versus polidocanol injection for palliation of malignant esophageal malignancy: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 1991;37:607-10.
- <sup>14</sup> Carrazzone A, Bonavina L, Segalin A, Ceriani C, Peracchia A. Endoscopic palliation of esophageal cancer: results of a prospective comparison of Nd:YAG laser and ethanol injection *Eur J Surg* 1999;165:351-6.
- <sup>15</sup> Barr H, Krasner N, Raouf A, Walker RJ. Prospective randomized trial of laser therapy only and laser followed by endoscopic intubation for the palliation of malignant dysphagia. *Gut* 1990;31:252-8.

- <sup>16</sup> Carter R, Smith JS, Anderson JR. Laser recanalization versus endoscopic intubation in the palliation of malignant dysphagia: a randomized prospective study. *Br J Surg* 1992;79:1167-70.
- <sup>17</sup> Alderson D, Wright PD. Laser recanalization versus endoscopy intubation in the palliation of malignant dysphagia. *Br J Surg* 1990;77:1151-3.
- <sup>18</sup> Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS, Morgan RA, Saunders M, Mason RC. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997; 202:344-8.
- <sup>19</sup> Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P. A comparison of laser therapy, plastic stent, and expandable stents for palliation of malignant dysphagia with fistula. *Gastrointest Endosc* 1998;48:383-8.
- <sup>20</sup> Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endosc Surg Allied Technol* 1994;2:42-6.
- <sup>21</sup> Grund KE, Zindel C, Farin G. Argon plasma coagulation through a flexible endoscope. Evaluation of a new therapeutic method after 1606 uses. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:432-8.
- <sup>22</sup> Heindorff H, Wøjdemann M, Bisgård T, Svendsen LB. Endoscopic palliation of inoperable cancer of the esophagus and cardia by argon electrocoagulation. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:21-3.
- <sup>23</sup> Chan AC, Shin FG, Lam YH, Ng EK, Sung JJ, Lau JY et al. A comparison study on the physical properties of self-expandable esophageal metal stents. *Gastrointest Endosc* 1999;49:462-5.
- <sup>24</sup> Kocher M, Dlouhy M, Neoral C, Buriankova E, Gryga A, Duda M, Aujesky R. Esophageal stent with antireflux valve for tumors involving the cardia: work in progress. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:1007-10.
- <sup>25</sup> Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993;28:1302-7.
- <sup>26</sup> Roseveare CD, Patel P, Simmonds N, Goggin PM, Kimble K, Shepherd HA. Metal stents improve dysphagia, nutrition and survival in malignant esophageal stenosis: a Randomized controlled trial comparing modified Gianturco Z-stents with plastic Atkinson tubes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:653-7.
- <sup>27</sup> Siersema PD, Hop WC, Dees J, Tilanus HW, van Blankenstein M. Coated self-expanding metal stents versus prothesis for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation chemotherapy. *Gastrointest Endosc* 1998;47:113-20.
- <sup>28</sup> De Palma GD, Galloro G, Sivero L, Di Matteo E, Labianca O, Siciliano S et al. Self-expanding metal stents for palliation of inoperable carcinoma of the gastroesophageal junction. 1995;90:2140-2.
- <sup>29</sup> Scmassmann A, Meyenberger C, Knuchel J, Binek J, Lammer F, Kleiner B et al. Self-expanding metal stents in malignant esophageal obstruction: a comparison between two stent types. *Am j Gastroenterology* 1997; 92: 400-6
- <sup>30</sup> May A, Hahn EG, Ell C. Self-expanding metal stents for palliation of malignant upper gastrointestinal tract obstruction in the tract. Comparative assessment of three stent types implemented in 96 implantations *J Clin Gastroenterol* 1996;22:261-6.
- <sup>31</sup> Dorta G, Binek J, Blum AL, Buhler H, Felley CP, Koelz HR et al. Comparison between esophageal wallstent and Ultarflex stent in the treatment of malignant stenosis of the esophagus and cardia: *Endoscopy* 1997;29: 149-54

- <sup>32</sup> Segalin A, Granelli P, Bonavina L, Siardi C, Mazzoleni L, Peracchia A. Self-expanding esophageal prosthesis. Effective palliation for inoperable cervical esophagus. *Surg Endosc* 1994;8:1343-5.
- <sup>33</sup> Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, Dees J. A new design metal stent (flamingo stent) for palliation of malignant dysphagia: a prospective study. The Rotterdam Esophageal Tumor study group. *Gastrointest Endosc* 2000;52:139-45.
- <sup>34</sup> Bartelsman JF, Bruno MJ, Jensema AJ, Harinsma J, Reeders JW, Tytgat GN. Palliation of patients with esophagogastric neoplasms by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis : experience in 153 patients. *Gastrointest Endosc* 2000;51:134-8.
- <sup>35</sup> Cwikiel W, Tranberg KG, Cwikiel M, Lillo-Gil R. Malignant dysphagia: palliation with esophageal stents – longtime results in 100 patients. *Radiology* 1998;207:513-8.
- <sup>36</sup> Bethge N, Sommer A, von Kleist D, Vakil N. A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:283-6.
- <sup>37</sup> Hills KS, Chopra KB, Pal A, Westaby D. Self-expanding metal esophageal endoprotheses, covered and uncovered. Review of 30 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:371-4.
- <sup>38</sup> Song HY, Do YS, Han YM, Sung KB, Choi EK, Sohn KH et al. Covered expandable esophageal metallic stent tubes: Experience in 119 patients. *Radiology* 1994;193:689-95.
- <sup>39</sup> Olsen E, Thyregaard, Kiil J. Esophacoil expanding stent in the management of patients with non-resectable esophageal or cardiac neoplasm. A prospective study. *Endoscopy* 1999;31:417-20.
- <sup>40</sup> May A, Ell C. Palliative treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with Gianturco-Z stents. A prospective clinical trial and review of the literature on covered metal stents. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:532-5.
- <sup>41</sup> Rajiman I, Lynch P. Coated expandable stents in the treatment of digestive-respiratory fistulas. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2188-91.
- <sup>42</sup> Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer: *Gastroenterology* 1995;108:337-44.
- <sup>43</sup> Grosjean P, Savary JF, Mizeret J, Wagnieres G, Woodtli A, Theumann JF et al. Photodynamic therapy for cancer of the upper aerodigestive tract using tetra (m-hydroxyphenyl)chlorin. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14: 281-7.
- <sup>44</sup> Gossner L, Stolte M, Sroka R, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic therapy of early carcinoma and severe squamous epithelial dysplasias of the esophagus with 5-aminolevulinic acid. *Z Gastroenterol* 1998;36:19-26.
- <sup>45</sup> Heier SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WS. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: Light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser *Gastroenterology* 1995;109:63-72.
- <sup>46</sup> LawSY, Fok M, Wong J. Risk analysis in resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. *World J Surg* 1994;18:339-46.
- <sup>47</sup> Orringer MB. Substernal gastric bypass of the excluded esophagus – Results of an ill advised operation. *Surgery* 1984;96 (3):467-80.
- <sup>48</sup> Meunier B, Spiliopoulos Y, Stasik C, akehal M, Malledant Y, Launois B et al. Retrosternal bypass operation for unresectable squamous cell cancer of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1996;62(2):373-7.

<sup>49</sup> Dougenis D, Petsas T, Bouboulis N, Leukaditou C, Vagenas C, Kardamakis D et al Management of non resectable malignant esophageal stricture and fistula. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11(1):38-45.

<sup>50</sup> Moylan JP, Bell JW, Cantrel JR, Merendino KA The jejunal interposition operation: a follow up on 17 patients followed 10 to 17 years. *Ann Surg* 1970;172:205.

<sup>51</sup> Postlethwait RW, Sealy WC, Dillon ML, Young WG. Colon interposition for esophageal substitution. *AnnSurg* 1971;12:89-109

---

## 9. PRÆOPERATIV OG POSTOPERATIV ERNÆRING

---

### 9.1 BAGGRUND

Svær underernæring med depletering af både protein- og fedtdepoter og dehydrering kendetegner patienter med øvre gastrointestinale (GI) karcinomer. Hos disse patienter er protein-kalorie-underernæringen karakteriseret ved vægttab, hypoalbuminæmi, nedsat tværstribet muskelmasse, nedsatte fedtdepoter samt nedsat totalt lymfocytaltal og nedsat cellulær og humoral immunitet. Hos de patienter, som behandles operativt, er kombinationen af underernæring og immunsuppression bestemmende for udviklingen af postoperative komplikationer, herunder dårlig sårheling, øget frekvens af infektioner, forlænget postoperativt ophold på intensivt afsnit samt forlænget samlet indlæggelsestid og øgede omkostninger.

Perioperativ ernæring kan genoprette mange af de biokemiske og immunologiske parametre samt øge legemsvægten<sup>1,2</sup>, men ikke nødvendigvis ændre forløbet af den maligne sygdom<sup>3</sup>.

### 9.2 INDIKATIONER

Den primære indikation for en målrettet perioperativ ernæringsindsats hos disse risikopatienter er at reducere de postoperative komplikationer. Dette sikres ved: 1) en sufficient kalorieindtagelse, 2) tilstrækkeligt tidlig påbegyndelse af ernæring for herved at undgå et hypermetabolisk respons samt 3) anvendelse af specielle ernæringsprodukter (immunoernæring) som led i optimering af patientens immunfunktion.

### 9.3 PARENTERAL VERSUS ENTERAL ERNÆRING

Perioperativ ernæring kan administreres parenteralt (PE), enteralt (EE) eller som en kombination. Patienter med øvre GI karcinom har ofte problemer med fødeindtagelsen (stenose, kvalme m.m). Fordelen ved PE er, at det er let at administrere med en hurtig dækning af kvælstof- og kaloriebehovet til følge<sup>4</sup>.

Eksperimentelle data fastslår, at EE er mere fysiologisk end PE. EE stimulerer den intestinale barriere og er hermed et effektivt værn mod intraluminale bakterier og toksiner (translokation)<sup>5,6</sup>. Herudover stimulerer EE også andre af tarmens funktioner, såsom fordøjelse, produktion af enzymer og hormoner, peristaltik samt den immunologiske funktion<sup>7,8</sup>.

Forskellen mellem PE og EE bliver i nogen grad tillagt betydningen af aminosyren glutamin, som normalt ikke findes i PE. Selv efter tilsætning af glutamin til PE er tarmmucosaens tykkelse dog stadig signifikant mindre ved anvendelse af PE sammenlignet med EE<sup>9</sup>.

I randomiserede, kliniske studier ses en signifikant nedsættelse af infektiøse komplikationer ved anvendelse af EE sammenlignet med PE både postoperativt og hos kritisk syge patienter<sup>10,11(Ib)</sup>. En oversigtsartikel<sup>12</sup> konkluderer således, at PE stort set aldrig er indiceret, dog måske undtaget som præoperativ substitution hos svært underernærede. Dette er i overensstemmelse med en metaanalyse fra 1992<sup>13(Ia)</sup>, hvor anvendelse af PE til højrisikopatienter resulterede i udvikling af en eller flere infektiøse komplikationer hos 35%, sammenlignet med 16% hos patienter, som fik EE (p=0.01).

#### *Anbefaling*

?? Enteral ernæring bør anvendes frem for parenteral ernæring (A).

### 9.4 IMMUNOERNÆRING

Betydningen af EE til kritisk syge patienter har resulteret i erkendelsen af nødvendigheden af specielle ernæringsprodukter. Af specifik interesse for den kirurgiske onkologi er de næringsstoffer, som virker direkte immunstimulerende eller evt. modvirker den immunosuppressive virkning af andre biologiske eller metaboliske processer. Immunoernæring indebærer administration af disse specifikke næringsstoffer mhp. at modulere immunresponsen hos den stressede, syge patient snarere end at tilføre et minimum af daglige behov. Aminosyrerne arginin og glutatmin samt nucleotider og omega 3-fedtsyre har vist sig væsentlige som immunstimulerende ernæringstilskud og har i kliniske studier vist at reducere infektøse komplikationer og indlæggelsestiden<sup>14 15 16 17 18 19 20 21 22</sup>.

To randomiserede studier har bekræftet et forbedret, postoperativt, immunologisk respons<sup>23 24</sup>. Ydermere har en række randomiserede, prospektive studier, gennemført de sidste 10 år, bekræftet de kliniske fordele ved anvendelse af immunoernæring fremfor standard enteral ernæring. En betydelig del af de foreliggende studier er gennemført hos patienter opereret for øvre GI karcinom<sup>24 25 26 27 28 29</sup> (Ib).

Alle studierne viser en signifikant reduktion i forekomsten af postoperative infektøse komplikationer. Dette bekræftes i to nyere publicerede metaanalyser<sup>30 31</sup> (Ia), hvor der findes signifikant reduktion i forekomsten af infektøse komplikationer (Odds ratio henholdsvis 0,60 (95% CI 0,42 – 0,86)<sup>30</sup> og 0,47 (95% CI 0,39 – 0,70)<sup>31</sup>, samt i indlæggelsestid (2,9 dage (95% CI 1,4 – 4,4)<sup>30</sup> og 2,5 dage (95% CI 2,0 – 4,0)<sup>31</sup>).

### Anbefaling

?? Immunoernæring bør anvendes frem for standard enteral ernæring (A).

## 9.5 PRÆOPERATIV OG/ELLER POSTOPERATIV ERNÆRING

Adskillige studier har vist, at både enteral ernæring og tidspunktet for påbegyndelse af ernæring er vigtig. I ét af de første, randomiserede studier viste Moore og Jones<sup>32</sup> således, at tidlig påbegyndelse af postoperativ ernæring (inden for 18 timer) signifikant reducerede antallet af infektøse komplikationer (9% vs 29%), sammenlignet med påbegyndelse af ernæring efter 3-5 dage. I den forbindelse er det interessant, at nogle studier f.eks. ikke har kunnet påvise nogen effekt af EE fremfor PE<sup>33</sup> eller af immunoernæring fremfor standard EE<sup>34</sup>. Dette skyldes højst sandsynligt, at EE først blev påbegyndt efter 4-6 dage<sup>33</sup> og immunoernæring efter 10 dage<sup>34</sup>.

I et dansk studium fra 1996<sup>35</sup> blev det for første gang i et randomiseret, dobbelt blindt studium (Ib) vist, at umiddelbar påbegyndelse af EE via nasoduodenal sonde (i alt i 4 dage) signifikant reducerede infektøse komplikationer efter stor kirurgi sammenlignet med placebo.

Imidlertid har det vist sig, at uanset hvor tidligt immunoernæring påbegyndes postoperativt, er den ude af stand til at forhindre den immunosuppression, som kan konstateres de første postoperative døgn. Først efter 7 døgn ses en signifikant forbedret immunfunktion sammenlignet med standard EE<sup>23 25</sup>. Den forbedrede immunfunktion blev efterfulgt af en reduktion i infektøse komplikationer, som dog sædvanligvis først var signifikant efter 5-7 døgn<sup>27 28</sup>. Derfor vil påbegyndelse af immunoernæring præoperativt til patienter, som skal gennemgå større kirurgiske indgreb, være en logisk konsekvens heraf.

I overensstemmelse med dette fandt Braga et al<sup>36 37</sup> (Ib) en signifikant forbedret immunfunktion samt signifikant reduktion i antallet af infektøse komplikationer (10,5% vs 24%) og i indlæggelsestid (11,1 +/- 4,4 dage vs 12,2 +/- 4,6 dage) hos patienter som præ- og postoperativt fik immunoernæring sammenlignet med standard præ- og postoperativ EE. Senest har Senkel et al<sup>38</sup> (Ib) fundet lignende resultater, og som konsekvens heraf er der nu i USA publiceret rekommandationer for præoperativ immunoernæring til alle patienter, som skal gennemgå større, gastrointestinale indgreb<sup>39</sup>.

### Anbefalinger

?? Præoperativ immunoernæring i form af oralt drikketilskud samt postoperativ enteral immunoernæring bør anvendes frem for standard enteral ernæring (A).

?? Ved længere tids postoperativ ernæring bør standard enteral ernæring anvendes (A).

## 9.6 ERNÆRING OG KEMOTERAPI

PE til patienter i kemoterapi har i mindst 20 prospektive, randomiserede studier ikke kunnet dokumentere nogen positiv effekt på overlevelse, bivirkninger eller tumorrespons<sup>40</sup>. Derimod konstateredes en øget hyppighed af infektiøse komplikationer, således at nettovirkningen var skadelig<sup>41</sup>.

Anvendelse af EE har ikke kunnet demonstrere hverken positiv eller negativ effekt<sup>3</sup>.

### *Anbefaling*

?? Parenteral ernæring kan ikke anbefales (A).

## 9.7 ERNÆRING OG STRÅLETERAPI

Der har ikke kunnet påvises reduktion i morbiditet eller mortalitet ved anvendelse af hverken PE eller EE til patienter i strålebehandling<sup>26</sup>.

### *Anbefaling*

?? Parenteral ernæring kan ikke anbefales (C).

## 9.8 SONDETYPER OG TEKNIKKER

Efter større kirurgiske indgreb beholder tyndtarmen peristaltisk og absorptiv kapacitet, medens dette ikke er tilfældet for ventrikel og colon i de første 2-7 dage. Umiddelbart postoperativt kan det efter større indgreb være vanskeligt for patienten at indtage den nødvendige ernæring peroralt, ligesom man hos nogle kan forvente et forlænget og evt. komplikationsfyldt postoperativt forløb. Det vil derfor være indiceret at anlægge en sonde i jejunum. Denne kan placeres på forskellig vis, og ved korrekt placering er der god tolerance med få bivirkninger til den enterale ernæring<sup>28 29 30 31 35 37</sup>.

Anlæggelse af sonde til EE efter øvre GI kirurgi sker bedst som: 1) nasojejunal eller 2) perkutan jejunostomi. I begge tilfælde bør anlæggelsen foregå peroperativt. Risikoen for reflux, aspiration og pneumoni kan minimeres ved placering af sondespidsen mindst 15 cm analt for Treitz ligament<sup>42</sup>.

Hvilken af de to metoder, man skal anvende, beror på et skøn og kirurgens tradition. Ved skønnet langvarig anvendelse vil den perkutant anlagte jejunostomi have klare fordele, bl.a. i form af færre gener. Imidlertid udvikler 1-2% af patienterne med perkutant anlagt jejunostomi alvorlige komplikationer med høj mortalitet<sup>43 44 45 46</sup>.

Abdominal distention, diarre, opkastning og evt. aspiration er funktionelle komplikationer, der forekommer hos 20-50%, og som oftest ses ved for hurtig infusion<sup>47 48</sup>. Derfor kræves nøje overvågning af patienten i de første postoperative døgn, og infusionshastigheden må kun øges, såfremt der ikke er smerter, distension eller reflux. Alvorlige komplikationer kan herved minimeres.

Den enterale ernæring seponeres af mange pga. tilstødende diarre. Det er i denne forbindelse vigtigt at understrege, at diarreen som oftest har andre årsager, såsom antibiotika, fedtmalarabsorption og for høj osmolaritet af ernæringen. Disse problemer bør løses uden at stoppe ernæringen. Det er vigtigt at reducere infusionshastigheden i stedet for at seponere EE. Ved obstipationstendens kan det skyldes mangel på opløselige fibre i ernæringsproduktet.

### *Anbefaling*

?? Postoperativt anvendes naso-jejunal eller perkutant anlagt jejunostomi-sonde (A).

## 9.9 SAMLET ANBEFALING

- ?? Præoperativt anvendes enteral immunoernæring i form af oralt drikketilskud (A).
- ?? Postoperativt anvendes enteral immunoernæring via nasojejunal eller perkutant anlagt jejunostomisonde (A).
- ?? Ved indikation for længerevarende postoperativ ernæring gives standard enteral ernæring (A).
- ?? Parenteral ernæring kan normalt ikke anbefales (A).

## 9.10 LITTERATUR

- <sup>1</sup>Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB, Dobrin PB, Mangan JE, Stunnard RT. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *J Parenter Enteral Nutr* 1980;4:357-9.
- <sup>2</sup>Young GA, Chem C, Hill GL. Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1978;31:429-35.
- <sup>3</sup>Koretz RL. Is nutritional support worthwhile? In: Heatley RV, Green JH, Losowsky MS, eds. *Consensus in Clinical Nutrition* Cambridge: Cambridge University Press 1994:158-91.
- <sup>4</sup>Ryan JA, Jr Abel RM, Abbott WM et al. Catheter complications in total parenteral nutrition: a prospective study of 200 consecutive patients. *N Engl J Med* 1974;290:757-61.
- <sup>5</sup>Purandare S, Offenbartl K, Westrøm B, Bengmark S. Increased gut permeability to fluorescein isothiocyanate-dextran after total parenteral nutrition in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:678-82.
- <sup>6</sup>Alverdy JC, Aoys E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988;104:185-90.
- <sup>7</sup>Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity: the importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985;202:681-4.
- <sup>8</sup>Langkamp-Henken B, Glezer JA, Kudsk KA. Immunologic structure and function of the gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract* 1992;100:100-8.
- <sup>9</sup>Hwang TL, O'Dwyer ST, Smith RJ, Wilmore DW. Preservation of small bowel mucosa using glutamine-enriched parenteral nutrition. *Surg Forum* 1986;37:56-8.
- <sup>10</sup>Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma-reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989;29:916-23.
- <sup>11</sup>Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992;215:503-13.
- <sup>12</sup>Torosian MH. Perioperative nutrition support for patients undergoing gastrointestinal surgery: Critical analysis and recommendations. *World J Surg* 1999;23:565-9.
- <sup>13</sup>Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The result of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992;216:172-83.
- <sup>14</sup>Daly JM, Reynolds J, Thom A et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988;208:512-23.

- <sup>15</sup>Ziegler TR, Young LS, Benfell K et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1992;116:821-8.
- <sup>16</sup>Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study) *J Parent Ent Nutr* 1993;17:407-13.
- <sup>17</sup>Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-months outcome of critical ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13:295-302.
- <sup>18</sup>Fanslow WC, Kulkarni AD, Van Buren CT, Rudolph FB. Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. *JPEN* 1988;12:49-52.
- <sup>19</sup>Pizzini RP, Kumar S, Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. Dietary nucleotides reverse malnutrition and starvation-induced immunosuppression. *Arch Surg* 1990;125:86-90.
- <sup>20</sup>Khan AL, Heys SD, Eremin O. Synthetic polyribonucleotides: current role and potential use in oncological practice. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:224-7.
- <sup>21</sup>Heys SD, Gough DB, Khan AL, Eremin O. Nutritional pharmacology and malignant disease: a therapeutic modality in patients with cancer? *Br j Surg* 1996;83:608-19.
- <sup>22</sup>Alexander JW. Mechanism of immunological suppression in burn injury. *J trauma* 1990;30:S70-5.
- <sup>23</sup>Kemen M, Senkal M, Homann HH et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-, omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of impact. *Crit Care Med* 1995;23:652-9.
- <sup>24</sup>Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumbobel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1995;161:115-22.
- <sup>25</sup>Daly JM, Liebermann MD, Goldfine J et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery* 1992;112:56-67.
- <sup>26</sup>Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221:327-38.
- <sup>27</sup>Senkal M, Mumme A, Eickhoff U et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-96.
- <sup>28</sup>Gianotti L, Braga M, Vignali A, Cestari A, Di Carlo V. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997;132:1222-30.
- <sup>29</sup>Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26:24-30.
- <sup>30</sup>Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
- <sup>31</sup>Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999; 229: 467-77.

- <sup>32</sup>Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986;26:874-81.
- <sup>33</sup>Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, Konstantinides NN, Tesley KM. Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988;104:727-33.
- <sup>34</sup>Heslin MJ, Latkany L, Leung D et al. A prospective, randomized trial of enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997;226:567-80.
- <sup>35</sup>Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996; 39:833-5.
- <sup>36</sup>Braga M, Gianotti L, Cestari A. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 1996;131:1257-65.
- <sup>37</sup>Braga M, Gianotti L, Radaelli G et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. Results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999; 134:428-33.
- <sup>38</sup>Senkal M, Zumbel V, Bauer K-H et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. A prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134:1309-16.
- <sup>39</sup>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus recommendations from the U.S. summit on immune-enhancing enteral therapy. *JPEN* 2001; 25: S61-S62
- <sup>40</sup>Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract* 1994;9:91-100.
- <sup>41</sup>American College of Physicians. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1989;110:734-6.
- <sup>42</sup>Weltz CR, Morris JB, Mullen JL. Surgical jejunostomy in aspiration risk patients. *Ann Surg* 1992;140:140-5.
- <sup>43</sup>Myers JG, Page CP, Stewart RM, Schwesinger WH, Sirinek KR, Aust JB. Complications of needle catheter jejunostomy in 2,022 consecutive applications. *Am J Surg* 1995;170:547-50.
- <sup>44</sup>Eddy VA, Snell JE, Morris JA, Jr. Analysis of complications and long-term outcome of trauma patients with needle catheter jejunostomy. *Am Surg* 1996;62:40-4.
- <sup>45</sup>Schunn CD, Daly JM. Small bowel necrosis associated with postoperative jejunal tube feeding. *J Am Coll Surg* 1995;180:410-6.
- <sup>46</sup>North JH Jr, Nava HR. Pneumatosis intestinalis with needle catheter jejunostomy. *Am Surg* 1995; 61: 1045-8.
- <sup>47</sup>Gerndt SJ, Orringer MB. Tube jejunostomy as an adjunct to esophagectomy. *Surgery* 1994;115:164-9.
- <sup>48</sup>Wakefield SE, Mansell NJ, Baigrie RJ, Dowling BL. Use of a feeding jejunostomy after esophagogastric surgery. *Br J Surg* 1995; 82:811-13.



---

## 10. PATOLOGISK ANATOMI OG STADIEINDELING

---

TNM-klassifikationen og den patoanatomiske klassifikation følger retningslinjerne fra World Health Organization<sup>1</sup> (WHO). Ved TNM- klassifikationen må man skelne mellem cardia-/ventrikelkarcinomer (CC/CV) og esofagus-karcinomer (CE).

Stadieinddeling af CV og CC, bilag 9.

Stadieinddeling af CE, bilag 10.

### 10.1 VENTRIKLEN, INCLUSIV CARDIA

#### 10.1.1 ANATOMI

Ventriklen strækker sig fra den esofagogastriske overgang til den anale del af sphincter pyloricum.

Den esofagogastriske overgang identificeres endoskopisk og patoanatomisk lettest ved det orale ophør af plicae gastricae bestemt på den ikke distenderede ventrikel<sup>2</sup>(IV).

Den esofagogastriske overgang inddeles anatomisk efter Siewert og Stein<sup>3 4</sup> (IV) (Bilag 4).

Ventriklen inddeles anatomisk i 3 lige store afsnit (C, M og A) som foreslået fra japansk side<sup>5</sup> (IV) (Bilag 1)

#### 10.1.2. NEOPLASI

##### 10.1.2.1 Introduktion

Carcinoma ventriculi antages at opstå fra epitelceller i ventrikelslimhinden, enten ved omdannelse af ventrikelslimhindens normale celletyper eller ved malign transformation af intestinalt metaplastisk epitel. De maligne celler spreder sig først til den tilgrænsende slimhinde og fra slimhinden ved direkte vækst ned i de underliggende lag i ventrikelvæggen og senere via lymfekar, blodkar og peritoneum som metastaser til andre organer.

Disponerende gastriske forandringer:

- 1) Kronisk atrofisk gastrit med intestinal metaplasi, især helicobacter-associeret gastrit
- 2) Kronisk ventrikelulcus
- 3) Den resecerede ventrikel
- 4) Andre, sjældne tilstande: Mb. Ménétrier, familiær polypose, juvenil polypose, Peutz-Jeghers' polypose etc.

##### 10.1.2.2 Definitioner:

#### Dysplasi

Neoplastiske forandringer begrænset til lamina epithelialis

Dysplasi i ventriklen er oftest fladeformet og har kun sjældent karakter af eksofytisk vækst (adenom), og er da ofte bredbasy (sessil) og sjældent stilket (pedunkulær). Dysplasi kan enten opstå i epitel af gastrisk type eller i intestinalt metaplastisk epitel. Dysplasi kan graderes ("let, moderat, svær" eller eventuelt "indefinite for dysplasia, low grade dysplasia, high grade dysplasia"). Under tiden er dysplasigradering ikke mulig<sup>6</sup> (IV).

#### Karcinom

Epitelial neoplastisk proces, der har gennemvokset basalmembranen.

Makroskopisk skelnes mellem følgende typer:

A) Tidligt ventrikelkarcinom ("Early gastric cancer"):

Karcinom begrænset til mucosa eller mucosa og submucosa, uanset om der foreligger metastaser til lymfeknuder.

Er oftest små tumorer, der inddeles makroskopisk som foreslået af Japan Gastroenterological Endoscopic Society<sup>7</sup> (IV).

En særlig undergruppe af tidligt ventrikelkarcinom er:

Superficielt spredende karcinom, som er et karcinom af varierende, ofte relativt stor størrelse (> 25 cm<sup>2</sup>) i et tidligt stadium. Processen er flad, let eleveret eller let deprimeret, men uden fortykkelse af ventrikelvæggen<sup>8</sup> (IIb).

B) Fremskredent ventrikelkarcinom ("Advanced gastric cancer"):

1) Lokaliseret karcinom svarende til Borrmann's type I (polypoid), II (fungoid) eller III (ulcereret)<sup>9</sup> (IV). Denne type er makroskopisk velafgrænset og inddrager aldrig hele ventriklen.

2) Den diffust infiltrerende type (Borrmann's type IV), som giver en fibrøs fortykkelse af det involverede område (linitis plastica), oftest pylorusregionen. Denne type er makroskopisk uskarpt afgrænset og inddrager i 1/3 af tilfældene hele ventriklen.

Den diffust infiltrerende type angives at have en dårligere prognose end de øvrige makroskopiske typer<sup>10</sup> (IIb).

### 10.1.2.3 Klassifikation

Ved klassifikation af carcinoma ventriculi anvendes typebestemmelse, gradering og stadienddeling.

#### 10.1.2.3.1 Typebestemmelse

Der findes ingen generelt anerkendt typebestemmelse (mikroskopisk klassifikation) af karcinomer i ventriklen. De hyppigst anvendte er WHO's klassifikation<sup>1</sup> (IV), Laurén's klassifikation<sup>11</sup> (IIb), Ming's klassifikation<sup>12</sup> (IIb), Mulligan's klassifikation<sup>13</sup> (IIb), og senest Goseki's klassifikation<sup>14</sup> (IIb).

WHO's klassifikation er relativt simpel og anvender en traditionel terminologi. Denne klassifikation vil blive anvendt i det følgende og omfatter følgende grupper:

	SNOMED <sup>15</sup>
Adenokarcinom	m81403
Intestinalcelle adenokarcinom	m81443
Diffust adenokarcinom	m81453
Papillært adenokarcinom	m82603
Tubulært adenokarcinom	m82113
Mucinøst adenokarcinom	m84803
Signetringscellekarcinom	m84903
Adenoskvamøst karcinom	m85603
Planocellulært karcinom	m80703
Småcellet karcinom	m80413
Udifferentieret karcinom	m80203
Andre.	

I gruppen “Andre” falder primært gastrisk koriokarcinom, embryonalt karcinom, parietalcellekarcinom<sup>16</sup> (IIb) samt hepatoidt adenokarcinom<sup>17</sup> (IIb) m.m. inklusive uklassificerbare typer.

### 10.1.2.3.2 Gradering

Planocellulære karcinomer og adenokarcinomer i ventriklen graderes efter WHO<sup>1</sup> (IV) ved en sammenligning med, i hvor høj grad de imiterer det normale epitel, i følgende grader:

Grad I: Højt differentieret

Grad II: Middelhøjt differentieret

Grad III: Lavt differentieret

Hvis der i tumor findes flere differentieringsgrader, klassificeres tumor som værende af den laveste differentieringsgrad. Gradering skal dog ikke foretages på basis af den avancerende tumorkant eller på områder direkte i relation til ulcerative eller inflammatoriske processer.

Endvidere kunne man overveje at tilføje: Grad X = gradering ikke mulig<sup>18</sup> (IV).

### 10.1.2.3.3 Stadietdeling TNM

Denne foretages efter TNM-systemet<sup>19</sup> (IV).

Den patoanatomiske TNM-klassifikation har præfikset “p”.

#### Primær tumor

pTX	Primær tumor kan ikke vurderes
pT0	Ingen tegn på primær tumor
pTis	Svær dysplasi/carcinoma <i>in situ</i>
pT1	Tumor infiltrerer lamina propria eller submucosa
pT2	Tumor infiltrerer tunica muscularis eller subserosa
pT3	Tumor infiltrerer serosa (visceral peritoneum) uden at infiltrere andre organer eller strukturer
pT4	Tumor infiltrerer andre organer eller strukturer

#### Regionale lymfeknuder

pNX	Regionale lymfeknuder er ikke vurderet
pN0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
pN1:	Metastaser til 1-6 regionale lymfeknuder
pN2	Metastaser til 7-15 regionale lymfeknuder
pN3	Metastaser til mere end 15 regionale lymfeknuder

#### Fjernmetastaser

pMX	Fjernmetastaseforhold ukendt
pM0	Ingen fjernmetastaser
pM1	Fjernmetastaser påvist histologisk

#### 10.1.2.4 Præparation

Afstanden fra tumor til henholdsvis orale og anale resektionsrand måles *in situ* på den ustrakte ventrikel af den opererende kirurg og anføres på rekvisitionsskemaet.

Måling af disse afstande efter resektion af esofagustumorer er såvel i frisk som i fikseret tilstand behæftet med en betydelig usikkerhed. Skrumpning op til 32% af længden *insitu* kan forekomme<sup>20,21</sup> (IIb). Lignende forhold gælder sandsynligvis også for ventriklen.

Kirurgen afmærker orale resektionsrand langs med lille kurvatur med lang sutur.

Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller er vokset ind i naboorganer, med lang sutur.

Fremsendelse af præparatet (fikseret/ufikseret, opklippet/uopklippet) aftales med den modtagende patologiafdeling.

#### 10.1.2.5 Makroskopisk beskrivelse

Den patoanatomiske undersøgelse skal gøre det muligt at pTNM-klassificere tumor samt at vurdere, om tumor er mikroskopisk radikalt fjernet.

Resektatets omfang (jævnfør afsnittene C, M og A i ventriklen (bilag 1) og resektatets længde langs store og lille kurvatur anføres.

Tumors lokalisation:

Cardia-nære tumorer<sup>4</sup> (IV):

Type I: Tumors centrum eller mere end 2/3 af tumormassen er lokaliseret mellem 1 cm og 5 cm over den esofagogastriske overgang (lave esofaguskarcinomer).

Type II: Tumors centrum eller mere end 2/3 af tumormassen er lokaliseret mindre end 1 cm oralt og mindre end 2 cm analt for den esofagogastriske overgang (egentlige cardiakarcinomer).

Type III: Tumors centrum eller mere end 2/3 af tumormassen er lokaliseret mellem 2 og 5 cm analt for den esofago-gastriske overgang (subkardiale ventrikelkarcinomer).

Øvrige ventrikeltumorer<sup>2</sup> (IV):

Tumors udbredning i område C, M og/eller A, store og/eller lille kurvatur, forvæg og/eller bagvæg anføres (bilag 1). Tumors makroskopiske udseende anføres. (Tidligt ventrikelkarcinom: 1. lokaliseret, 2. overfladisk spredende. Fremskredent ventrikelkarcinom: 3. lokaliseret, 4. diffust infiltrerende).

Tumors mindste afstand til den profunde resektionsflade (denne udgøres af den ikke-peritonealbeklædte bløddelskant nærmest tumors dybeste penetration, svarende til resektionskanten i omentum minus eller suturafmærkede områder med mistanke om indvækst i naboorganer).

Tumors maksimale udvækst udenfor tunica muscularis og mindste afstand til fri serosa måles.

Øvrige fokale forandringer i slimhinden beskrives.

Antallet af identificerede lymfeknuder langs lille kurvatur (abdomen, lymfeknudestation 3, se bilag 6 (CV) eller 7 (CC)) og langs store kurvatur (abdomen, lymfeknudestation 4, se bilag 6 (CV) eller 7 (CC)) anføres hver for sig.

Eventuelle lymfeknuder langs esofagus anføres separat (lymfeknudestation: thorax paraesophageale, se bilag 6 (CV) eller 7 (CC)).

#### 10.1.2.6 Følgende snit udtages til mikroskopi

Hvis orale resektionsrand er i esofagus udtages snit fra hele denne.

Der udtages snit fra de dele af resektionsranden(e) i ventriklen, hvor afstanden til tumor målt *in-situ* er mindre end 6 cm<sup>22</sup> (IIb).

1 snit fra tumors orale rand.

1 snit fra tumors anale rand.

1-2 snit fra tumor med maksimal gennemvækst og mindste afstand til den profunde resektionsflade (herunder snit fra områder afmærket med sutur med makroskopisk tumorindvækst i naboorganer).

1-2 snit fra tumors nærmeste afstand til fri serosa.

Såfremt tumor ikke vokser igennem tunica muscularis indstøbes hele tumor.

Endvidere udtages snit fra andre fokale forandringer i ventrikelslimhinden samt mindst 1 snit fra normal ventrikelvæg langs store og lille kurvatur i hvert af de repræsenterede afsnit C, M og A med henblik på påvisning af eventuel gastritis og/eller intestinal metaplasi, eller anden disponerende tilstand.

Snit fra hver lymfeknude påvist langs lille kurvatur (lymfeknudestation: abdomen station 3).

Snit fra hver lymfeknude påvist langs store kurvatur (lymfeknudestation: abdomen station 4).

Snit fra hver lymfeknude påvist paraesofagealt (lymfeknudestation: thorax paraesofageale).

Samtlige øvrige lymfeknudestationer tilsendes i separate glas og med separat afmærkning. Fra dette materiale udtages snit fra hver lymfeknude med angivelse af, fra hvilken lymfeknudestation hver enkelt lymfeknude stammer.

De pato-anatomiske fund angives i et skema (bilag 6 (CV) eller 7 (CC)).

## 10.2. ESOFAGUS

### 10.2.1 ANATOMI

Esofagus' orale begrænsning er musculus cricopharyngeus, der danner den øvre esofageale sphincter. Esofagus' anale begrænsning er den esofagogastriske overgang, hvor esofagus' væg er fortykket svarende til den nedre esofageale sphincter.

Den esofagogastriske overgang identificeres endoskopisk og patoanatomisk lettest ved det orale ophør af plicae gastricae bestemt på den ikke distenderede ventrikel<sup>3</sup>(IV).

Esofagus er almindeligvis pladeepitelbeklædt ned til den esofago-gastriske overgang, der befinder sig ud for den nedre esofageale sphincter. Svarende til et 1-2 cm langt stykke findes en uregelmæssig, fliget eller takket overgang fra pladeepitelbeklædt esophagusslimhinde til cylinderepitelbeklædt ventrikelslimhinde<sup>10</sup> (IV).

Ved kronisk refluxesofagit med cylinderepitelmetaplasi forskydes transformationszonen mellem pladeepitel og cylinderepitel oralt i forhold til den normale esofagogastriske overgang.

Ved Barretts esofagus forstås cylinderepitelmetaplasi med intestinal metaplasi i esofagusslimhinden<sup>23</sup> (IV).

### 10.2.2 NEOPLASI

#### 10.2.2.1 Introduktion

De to hovedtyper af carcinoma esophagi er planocellulært karcinom og adenokarcinom. Planocellulære karcinomer udgør knap 40% af alle esofaguskarcinomer og antages at opstå fra celler i esofagus' normale pladeepitelbeklædning.

Adenokarcinomer udgør ca. 60% af tilfældene<sup>24</sup>(IIb). Incidencen af disse er steget 20-fold indenfor de sidste 20 år<sup>25</sup>(IIb). Adenokarcinomer i esofagus antages at opstå fra celler i metaplastisk cylinderepitelbeklædt esofagusslimhinde (Barrett's esofagus).

Begge karcinom-typer spreder sig fra slimhinden ved direkte indvækst i de underliggende lag i esofagusvæggen til det adventitielle bindevæv og senere via lymfekar og blodkar som metastaser til andre organer.

#### 10.2.2.2 Definitioner:

##### **Dysplasi**

Neoplastiske forandringer begrænset til lamina epithelialis.

Dysplasi kan graderes ("let, moderat, svær" eller eventuelt "indefinite for dysplasia, low grade dysplasia, high grade dysplasia"). Undertiden er dysplasi-gradering ikke mulig.

Dysplastiske områder i såvel pladeepitel som metaplastisk cylinderepitel i esofagus er oftest fladeformede og sjældent polypøse.

##### **Karcinom**

Epitelial neoplastisk proces, der har gennemvokset basalmembranen.

#### 10.2.2.3 Klassifikation

Ved klassifikation af esofaguskarcinomer anvendes typebestemmelse, gradering og stadietinddeling.

##### **10.2.2.3.1 Typebestemmelse**

Ved typebestemmelse anvendes WHO's inddeling<sup>1</sup>(IV):

	SNOMED <sup>15</sup>
Planocellulært karcinom	m80703
Verrukøst (planocellulært) karcinom	m80513
Basaloidt karcinom	m81233
Spindle cell (planocellulært) karcinom	m80743
Adenokarcinom	m81403
Adenoskvamøst karcinom	m85603
Mukoepidermoidt karcinom	m84303
Adenoidt cystisk karcinom	m82003
Småcellet karcinom	m80143
Udifferentieret karcinom	m80203
Andre	

##### **10.2.2.3.2 Gradering**

Planocellulære og adenokarcinomer i esofagus graderes efter WHO<sup>1</sup> (IV) ved en sammenligning med i hvor høj grad de imiterer det normale epitel, i følgende grader:

Grad I: Højt differentieret

Grad II: Middelhøjt differentieret

Grad III: Lavt differentieret

Hvis der i tumor findes flere differentieringsgrader, klassificeres tumor som værende af den laveste differentieringsgrad. Gradering skal dog ikke foretages på basis af den avancerende tumorkant eller på områder direkte i relation til ulcerative eller inflammatoriske processer.

Endvidere kunne man overveje at tilføje: Grad X = gradering ikke mulig<sup>26</sup> (IV).

### 10.2.2.3.3 Stadietinddeling TNM

Denne foretages efter TNM-systemet<sup>27</sup> (IV).

Den patoanatomiske TNM-klassifikation har præfikset "p".

#### Primær tumor

pTX	Primærtumor kan ikke vurderes
pT0	Ingen tegn på primærtumor
pTis	Svær dysplasi/ carcinoma <i>in situ</i>
pT1	Tumor infiltrerer lamina propria eller submucosa
pT2	Tumor infiltrerer tunica muscularis
pT3	Tumor infiltrerer adventitia
pT4	Tumor infiltrerer andre organer eller strukturer

#### Regionale lymfeknuder

pNX	Regionale lymfeknuder er ikke vurderet
pN0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
pN1	Regionale lymfeknudemetastaser
pN1a	Metastaser til 1-3 lymfeknuder
pN1b	Metastaser til 4-7 lymfeknuder
pN1c	Metastaser til mere end 7 lymfeknuder

#### Fjernmetastaser

PMX	Fjernmetastaseforhold ukendt
pM0	Ingen fjernmetastaser
pM1	Fjernmetastaser
Tumorer i den nedre del af esofagus:	
pM1a	Metastaser til celiakale lymfeknuder
pM1b	Andre fjernmetastaser
Tumorer i den midttorakale del af esofagus:	
pM1a	Ikke anvendelig
pM1b	Metastaser til non-regionale lymfeknuder og/eller andre fjernmetastaser
Tumorer i den øverste del af esofagus	
pM1a	Metastaser til de cervikale lymfeknuder
pM1b	Andre fjernmetastaser

#### 10.2.2.4 Præparation

Afstanden fra tumor til henholdsvis orale og anale resektionsrand måles *in situ* af den opererende kirurg på den ustrakte esofagus og anføres på rekvisitionsskemaet (bilag 12.9.3).

Måling af disse afstande efter resektion af esofagustumorer er såvel i frisk som i fikseret tilstand behæftet med en betydelig usikkerhed. Skrumpling op til 32% af længden *in situ* kan forekomme<sup>19,20</sup> (IIb).

Kirurgen afmærker orale resektionsrand med lang sutur.

Fremsendelse af præparatet (fikseret/ufikseret, opklippet/uopklippet) aftales med den modtagende patologiafdeling.

Materiale fra lymfeknudestationer tilsendes i separate glas med særskilt afmærkning.

#### 10.2.2.5 Makroskopisk beskrivelse

Den pato-anatomiske undersøgelse skal gøre det muligt at pTNM-klassificere tumor samt at vurdere, om tumor er mikroskopisk radikalt fjernet.

Makroskopisk måles resektatets samlede længde med angivelse af esofagusstykkets længde og et eventuelt ventrikelstykkets længde langs store og lille kurvatur, tumors største diameter i esofagus' længderetning og tumors største tværdiameter, tumors relation til den esofago-gastriske overgang, mindste afstand til den profunde resektionsflade, antal mm's udvækst udenfor tunica muscularis og mindste afstand til fri serosa. Eventuelle andre forandringer i resektatet beskrives.

Endvidere anføres antallet af identificerede lymfeknuder i det paraesophageale væv (lymfeknudestation: thorax paraesophageale, se bilag 8), samt antallet af identificerede lymfeknuder langs et eventuelt ventrikelstykkets lille kurvatur (lymfeknudestation: abdomen station 3, se bilag 8) og store kurvatur (lymfeknudestation: abdomen station 4, se bilag 8).

#### 10.2.2.6 Følgende snit udtages til mikroskopi:

Snit fra hele orale og hele anale resektionsrand, hvis disse er i esofagus.

Er anale resektionsrand i ventriklen, udtages snit fra de dele af resektionsranden, hvor afstanden til tumor målt *in situ* er mindre end 6 cm (IIb).

Ét snit fra tumors orale rand og 1 snit fra tumors anale rand, 1-2 snit fra tumor med maksimal gennemvækst og mindste afstand til den profunde resektionsflade<sup>28</sup> (IIb).

Ved tumor lokaliseret i den nederste del af esofagus endvidere 1 snit til illustration af mindste afstand til fri serosa.

Såfremt gennemvækst af tunica muscularis ikke påvises i de ovenfor anførte snit, indstøbes hele tumor.

Såfremt der foreligger cylinderepitelmetaplasti i anale esofagus (Barretts esofagus) udtages snit fra ikke-tumorinvolveret slimhinde til illustration af udbredningen af cylinderepitelmetaplastien.

Såfremt tumor vokser ind i tilgrænsende organer udtages snit herfra.

Snit fra hver lymfeknude påvist paraesophagealt (lymfeknudestation: thorax paraesophageale).

Snit fra hver lymfeknude påvist langs ventriklens lille kurvatur (lymfeknudestation: abdomen station 3, se bilag 8).

Snit fra hver lymfeknude påvist langs ventriklens store kurvatur (lymfeknudestation: abdomen station 4, se bilag 8).

Samtlige øvrige lymfeknudestationer tilsendes i separate glas og med separat afmærkning. Fra dette materiale udtages snit fra hver lymfeknude, med angivelse af, fra hvilken lymfeknudestation hver enkelt lymfeknude stammer.

Endvidere udtages snit fra eventuelle andre forandringer i resektatet.

De patoanatomiske fund angives i et skema (bilag 8).

### 10.3 LITTERATUR

- 
- <sup>1</sup> WHO: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. SR. Hamilton, LA. Aaltonen, editors. Lyon, IARC Press. 2000.
- <sup>2</sup> Nandurkar S, Talley NJ. Barrett's Esophagus: The long and the short of it. *Am.J.Gastroenterol* 1999; 94: 30-40.
- <sup>3</sup> Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996; 9: 183-6.
- <sup>4</sup> Siewert JR, Feith M, Werner M Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-61.
- <sup>2</sup>Kajitani T, ed., Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and Pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981;11:127-39.
- <sup>6</sup> Rugge M, Correa P, Dixon MF et al. Gastric dysplasia. The Padova international classification. *Am j surg pathol* 2000;24:167-76.
- <sup>7</sup> Mukarami T. Patho-morphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. In: *Early gastric Cancer, Gann Monograph on Cancer Research no 11*, University of Tokyo Press, Tokyo, 1972; 53.
- <sup>8</sup> Stout AP. Superficial spreading type of carcinoma of the stomach. *Arch Surg* 1942;44:651-7.
- <sup>9</sup> Borrmann R: Geschwülste des Magens und Duodenums. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Springer, Berlin, 1926;4:865.
- <sup>10</sup> Levin KJ, Riddell RH, Weinstein WM. *Gastrointestinal pathology and its clinical implications*. Igaku-Shoin, New York 1992:639.
- <sup>11</sup> Laurén P: The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so called intestinal type carcinoma. An attempt at histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1965;64:31-49.
- <sup>12</sup> Ming S-C: Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977;39:2475-85.
- <sup>13</sup> Mulligan RM: Histogenesis and biological behaviour of gastric carcinoma. In *Pathology Annual*, vol 7, Appleton-Century-Croft, New York, 1972; 349-415.
- <sup>14</sup> Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 1992;33:606-12.
- <sup>15</sup> Kodebog for pato-anatomiske undersøgelser, 3 udgave. Sundhedsstyrelsen 1996.
- <sup>16</sup> Capella C, Frigerio B, Cornaggia M, et al.: Gastric parietal cell carcinoma - a new recognized entity: Light microscopic and ulstructural features. *Histopathology* 1984; 8:313-24.
- <sup>17</sup> Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M et al.: Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986;58:119-26.

- 
- <sup>18</sup> Compton CC, Sobin LH. Protocol for the examination of specimens removed from patients with gastric carcinoma, a basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:9-14.
- <sup>19</sup> Flemming ID, Cooper JS, Henson DE et al, eds. *AJCC. Manual for staging of cancer*. American Joint Committee on Cancer. 5th ed. New York: Lippincott-Raven; 1997;71-6.
- <sup>20</sup> Siu KF, Cheung HC, Wong J. Shrinkage of the esophagus after resectio for carcinoma. *Ann surg* 1986;203(2): 173-6.
- <sup>21</sup> Law S, Arcilla C, Chu K, Womg J. The significance of histologically infiltrated resection margin after esophagectomy for esophageal cancer. *Am J Surg* 1998;176:286-90.
- <sup>22</sup> Bozetti F, Bonfanti G, Bufalino R et al.: Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1982;196(6):685-90.
- <sup>23</sup> Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis. Surveillance, an therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1028-32
- <sup>24</sup> Cancerregisteret, personlig meddelelse.
- <sup>25</sup> Bytzer P. et al. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:86-91.
- <sup>26</sup> Lee RG, Compton CC. Protocol for the examination of specimens removed from patients with esophageal carcinoma, a basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:925-9.
- <sup>27</sup> Flemming ID, Cooper JS, Henson DE et al, eds. *AJCC. Manual for staging of cancer*. American Joint Committee on Cancer. 5th ed. New York: Lippincott-Raven 1997; 65-9.
- <sup>28</sup> Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, Dixon MF, Quirke P. Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1386-

---

## 11 DATABASEPARAMETRE

---

Der er oprettet en landsdækkende klinisk database for esophagus, cardia og ventrikeltumorer; Dansk Esophagus/Cardia/Ventrikel Cancer Database (**DECV-Cancer Database**). Databaseparametrene er fastlagt af arbejdsgruppen og afspejler referenceprogrammet.

### 11.1 VÆSENLIGSTE KVALITETSINDIKATORER OG MÅL

#### 11.1.1 OVERLEVELSEN

Den risikovurderede patientoverlevelse i form af dels den postoperative mortalitet og dels den alderskorrigerede recidivfri 5 års overlevelse.

Målet er en samlet recidivfri overlevelse større end 30 %.

#### 11.1.2 KOMPLIKATIONER

Hyppigheden af postoperative komplikationer.

Målet er, at hyppigheden af betydelige postoperative komplikationer ligger under 20 %.

#### 11.1.3 QUALITY OF LIFE

Hyppigheden af bivirkninger til behandlingen, i form af synkebesvær, dumping, diarre og reflux har stor betydning for patienternes livskvalitet.

Målet er, at hyppigheden af disse bivirkninger ligger under 15 %.

### 11.2 INDBERETTENDE AFDELINGER

Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Århus Universitetshospital, Amtssygehuset i Gentofte og Ålborg Sygehus. Ud over de nævnte centre vil alle sygehuse i landet, der behandler patienter med esophagus/cardia/ventrikel tumorer blive tilbudt og opfordret til at deltage i indberetningen af data.

### 11.3 IT-STRUKTUR OG DATABASEHANDLING

Der er udviklet et databaseprogram, der kan anvendes til elektronisk overførsel af data fra de enkelte afdelinger. Databasens layout og den software-tekniske del er udviklet af Klinisk Epidemiologisk Afdeling ved Ålborg Sygehus og Århus Universitetshospital og Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling Ålborg Sygehus. Databasebehandlingen varetages af en styregruppe, der består af repræsentanter for de 5 centre der deltager i arbejdsgruppen, i et samarbejde med Klinisk Epidemiologisk Afdeling ved Ålborg Sygehus og Århus Universitetshospital.



---

## 12 BILAG

---

BILAG 1 Ventriklens anatomiske inddeling

BILAG 2 Ventriklens lymfeknudestationer

BILAG 3 Niveau inddeling af ventriklens lymfeknudestationer

BILAG 4 Klassifikation af karcinomer i cardia

BILAG 5 Stents fysiske og mekaniske egenskaber

BILAG 6 Registreringsskema karcinomer i ventriklen

BILAG 7 Registreringsskema karcinomer i cardia

BILAG 8 Registreringsskema karcinomer i esophagus

BILAG 9 Stadie inddeling karcinomer i ventriklen og cardia

BILAG 10 Stadie inddeling karcinomer i esofagus