

Matstrups- och magsäckscancer

Nationellt vårdprogram

2024-06-18 Version: 5.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	8
Sammanfattning.....	8
1.1 Cancer i matstrupe och övre magmun.....	8
1.2 Cancer i magsäcken	10
Kapitel 2	12
Inledning.....	12
2.1 Målgrupp.....	12
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	12
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version	13
2.4 Standardiserat vårdförlopp	13
2.5 Lagstöd	13
2.6 Evidensgradering	14
Kapitel 3	16
Mål med vårdprogrammet	16
Kapitel 4	17
Bakgrund och orsaker.....	17
4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken	17
4.2 Incidens och geografisk distribution.....	18
4.3 Etiologi och prognos.....	21
4.3.1 Etiologi.....	21
4.3.2 Prognos	21
Kapitel 5	23
Ärftlighet.....	23
5.1 Bakgrund.....	23
5.2 Patienter som rekommenderas remiss till Klinisk genetik för utredning	23
5.2.1 Misstänkt hereditär diffus ventrikeltcancer (HDGC)	23
5.2.2 Misstänkt intestinal ventrikeltcancer (FICG)	24
5.2.3 Misstänkt ärftligt ventrikelpolypos (GAPPS)	24

Kapitel 6	25
Symtom och tidig utredning	25
6.1 Symtom och kliniska fynd	25
6.1.1 Symtom vid esofagus- och cardiacancer	25
6.1.2 Symtom vid ventrikeltumor	25
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp	26
Kapitel 7	27
Diagnostik	27
7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	27
7.2 Utredning	27
7.2.1 Gastroskopi	28
7.2.2 Anamnes och klinisk bedömning	30
7.2.3 Radiologisk och nukleärmedicinsk avbildning	30
7.2.4 Diagnostisk laparoskopi vid ventrikeltumor	31
Kapitel 8	33
Kategorisering av tumören	33
8.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	33
8.2 Anamnestisk remissinformation	34
8.3 Klassificering av tumören	34
8.4 Prediktiva analyser	35
8.4.1 PD-L1	36
8.4.2 HER2	37
8.4.3 MMR/MSI	37
8.4.4 Claudin 18.2	38
Kapitel 9	39
Multidisciplinär konferens	39
Kapitel 10	42
Primär behandling	42
10.1 Cervikal esofaguscancer	42
10.1.1 Bakgrund	42
10.1.2 Val av behandling	42
10.1.3 Definitiv kemoradioterapi vid cervical esofaguscancer	43
10.1.4 Kirurgisk behandling	44
10.2 Torakal esofaguscancer inklusive cardiacancer Siewert typ I–II	45
10.2.1 Val av behandling	45
10.2.2 Kirurgisk behandling	48
10.2.3 Onkologisk behandling vid resektabel esofaguscancer	51
10.2.4 Definitiv kemoradioterapi	56

10.3	Ventrikelcancer inklusive Cardia Siewert typ III	59
10.3.1	Val av behandling	59
10.3.2	Kirurgisk behandling	61
10.3.3	Onkologisk behandling vid resektabel ventrikelcancer	65
10.4	Ytlig cancer	69
10.4.1	Höggradig dysplasi (HGD) eller intramukosal cancer (IMC) av adenocarcinom typ i esofagus	70
10.4.2	Höggradig dysplasi (HGD) eller intramukosal cancer (IMC) av skivepiteltyp i esofagus	72
10.4.3	Ventrikel.....	72
10.5	Komplikationer efter kirurgisk eller onkologisk behandling.....	73
10.5.1	Komplikationer efter esofaguscancerkirurgi.....	73
10.5.2	Komplikationer efter ventrikelcancerkirurgi.....	74
10.6	Biverkningar vid onkologisk behandling av esofagus- och ventrikelcancer	75
10.7	Anestesiologiska aspekter vid resektionskirurgi.....	76
10.7.1	Preoperativ bedömning.....	77
10.7.2	Torakal epiduralanestesi	77
10.7.3	Mekanisk ventilation	77
10.7.4	Vätskebehandling	78
10.7.5	Lungkomplikationer.....	78
Kapitel 11	79
Omvårdnad, rehabilitering och nutrition.....	79
11.1	Kontaktsjuksköterska	79
11.2	Min vårdplan	80
11.3	Aktiva överlämningar.....	80
11.4	Cancerrehabilitering	80
11.4.1	Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående	81
11.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	81
11.5	Omvårdnad vid kirurgisk behandling	82
11.5.1	Koncept för tidig återhämtning (Enhanced Recovery Pathway) för esofagektomi samt gastrektomi	82
11.5.2	Prehabilitering.....	83
11.5.3	Kirurgisk omvårdnad.....	84
11.5.4	Planering inför utskrivning och uppföljning	86
11.5.5	Hälsorelaterad livskvalitet	87
11.6	Omvårdnad vid onkologisk behandling.....	87
11.7	Fysisk aktivitet och rehabilitering under utrednings- och behandlingsfas	88
11.7.1	Under prehabiliteringsfas.....	88
11.7.2	Under pågående radio- och kemoterapi	88
11.7.3	Peri- eller postoperativt.....	88

11.8	Nutrition.....	89
11.8.1	Bakgrund	89
11.8.2	Diagnostik av undernäring	90
11.8.3	Preoperativ nutrition.....	90
11.8.4	Interventionell behandling av nutritionsproblematik	91
11.8.5	Nutritionsbehandling vid icke-botbar sjukdom	91
11.8.6	Kostråd efter esophagektomi eller gastrektomi.....	92
Kapitel 12.....	94	
Egenvård	94	
12.1	Allmänt om egenvård	94
12.1.1	Rökning och alkohol	95
12.1.2	Kost	96
12.2	Komplementär och alternativ medicin.....	96
Kapitel 13.....	97	
Palliativa onkologiska, kirurgiska och endoskopiska insatser	97	
13.1	Val av behandling	98
13.2	Endoskopisk stentbehandling	98
13.2.1	Vid dysfagi.....	99
13.2.2	Vid esofagorespiratorisk fistel.....	100
13.2.3	Vid utflödesproblematik i ventrikeln	100
13.2.4	Övrig stentbehandling.....	101
13.3	Palliativ kirurgi	102
13.3.1	Esofagus cancer.....	102
13.3.2	Ventrikel cancer	102
13.4	Palliativ onkologisk läkemedelsbehandling	104
13.4.1	Skivepitel cancer i esofagus	105
13.4.2	Adenocarcinom i esofagus och ventrikel	107
13.5	Palliativ radioterapi.....	113
13.5.1	Extern radioterapi	113
13.5.2	Brachyterapi	115
Kapitel 14.....	116	
Uppföljning.....	116	
14.1	Mål med uppföljningen	116
14.2	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor ...	116
14.3	Självrapportering av symtom	117
14.4	Kontroll av återfall	118
14.5	Förslag till uppföljningsintervall.....	118
14.5.1	Uppföljning efter kirurgisk eller endoskopisk resektionsbehandling.....	119

14.5.2	Uppföljning efter definitiv kemoradioterapi mot esofagus-cancer, patienter som kan bli aktuella för eventuell salvagekirurgi	120
14.5.3	Uppföljning efter definitiv kemoradioterapi mot esofagus-cancer, patienter som inte är aktuella för salvagekirurgi	121
14.6	Ansvar	121
14.7	Avslut av uppföljning i specialistvården	122
14.8	Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning inom specialistvården	122
Kapitel 15.....		123
Nivåstrukturering.....		123
Kapitel 16.....		124
Uppföljning av cancervården.....		124
16.1	Nationellt kvalitetsregister för esofagus- och ventrikelför cancer (NREV)	124
16.2	Syfte.....	124
16.3	Mål	125
16.4	Inklusionskriterier	125
16.5	Exklusionskriterier	125
Kapitel 17.....		126
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....		126
17.1	Kvalitetsindikatorer och målnivåer	126
Kapitel 18.....		128
Referenser.....		128
Kapitel 19.....		160
Vårdprogramgruppen.....		160
19.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	160
19.2	Vårdprogramgruppens medlemmar.....	160
19.3	Adjungerade författare.....	161
19.4	Jäv och andra bindningar	161
19.5	Vårdprogrammets förankring.....	161



Bilaga 1	163
Radioterapi för esofaguscancer	163
Fractionation schedule.....	163
Simulation.....	163
Positioning of the patient.....	164
Definition of target volumes	164
Normal tissue contouring	165
Dose constraints.....	166
Radiation technique.....	167
Contouring atlas: heart.....	168
Contouring atlas: the elective lymph nodes.....	169
References	172

KAPITEL 1

Sammanfattning

Detta kapitel är en kortfattad sammanfattning av vårdprogrammet gällande cancer i matstrupe (esofagus), övre magmun (cardia) och magsäck (ventrikel). Cancer i matstrupe och övre magmun uppvisar stora likheter gällande uppkomst, riskfaktorer, utredning och behandling. Sammanfattningen är därför uppdelad på matstrups- och övre magmunscancer samt magsäckscancer.

1.1 Cancer i matstrupe och övre magmun

Detta vårdprogram innefattar två typer av matstrupscancer. De två typerna utgörs av skivepitelcancer och adenocarcinom. Matstrupscancer är den åttonde vanligaste cancerformen i världen.

Globalt sett dominerar skivepitelcancer, omfattande över 85 % av all matstrupscancer. I flera västländer inklusive Sverige har skivepitelcancer de senaste åren minskat i incidens, dvs färre personer drabbas av denna typ av cancer. Rökning och alkoholkonsumtion är riskfaktorer till att utveckla denna form av cancer.

Adenocarcinom i matstrupe och övre magmun har däremot ökat i incidens. Orsaken är inte helt klarlagd men ökningen av övervikt och reflux sjukdom som i sin tur leder till inflammation och cellförändringar i matstrupen anses vara en förklaring.

Det vanligaste symtomet vid cancer i matstrupe och övre magmun är svårigheter att svälja. Till en början är det svårt att svälja fast föda, senare även flytande. Följden av att ha svårt att svälja blir en påtaglig viktminskning.

Nyttillkomna sväljsvårigheter ska utredas med gastroskopi. Denna undersökning bör göras inom en vecka. Hittas en cancermisstänkt förändring vid denna undersökning ska prov tas från förändringen och standardiserat vårdförlopp omgående startas. Den fortsatta utredningen inkluderar blodprovstagnning, röntgen och värdering av patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och näringsintag. Röntgenundersökning är i första hand datortomografi av bröstorg och buk men patienter som bedöms kunna vara aktuella för operation genomgår oftast kompletterande röntgenundersökningar



och värdering av prestationsförmåga. Det är viktigt att under utredningen även värdera vilka rehabiliteringsbehov patienten har och att erbjuda kontakt med kontaktsjuksköterska, dietist och kurator.

Utredningen avslutas med en behandlingsrekommendation från en multidisciplinär konferens. Vid denna konferens deltar kirurg, onkolog, röntgenläkare, kontaktsjuksköterska och ibland även patolog. Efter denna konferens informeras patienten av läkare och beslut om behandling fattas tillsammans med patienten.

Behandlingen anpassas individuellt men kan delas upp i tre inriktningar: botande, bromsande och symtomlindrande. Behandlingen som syftar till att bota patienten är oftast en kombination av onkologisk och kirurgisk behandling. Denna behandling är mycket krävande. Den onkologiska behandlingen består vanligtvis av cytostatika som ges före och ibland även efter operationen. Kirurgisk behandling för matstrupscancer utförs på samtliga universitetssjukhus med undantag av cancer högt upp i matstrupen som utförs på enbart två sjukhus i Sverige. Vid operationen tas cancer och relevanta lymfkörtlar bort med marginal och matstrupen ersätts med delar av magsäck eller tarm. Operationen behöver göras från både buk och bröstkorg och ibland även hals. Operationen är förknippad med flertalet komplikationer.

Den allvarligaste komplikationen i samband med operation är läckage från den nygjorda kopplingen mellan kvarvarande matstrupe och magsäck/tarm. Andra komplikationer som kan tillstå är lunginflammation, sårinfektion, blodpropp och problem med att äta.

Det tar lång tid att återhämta sig från en operation för matstrupscancer och det är viktigt framför allt i tidig fas efter operationen att få en tydlig rehabiliteringsplan där stöd gällande näringsintag är centralt. Det finns i dagsläget inget stöd i litteraturen att röntgenkontroller efter operationen medför överlevnadsvinst för patienter. Forskningsstudie gällande detta pågår.

Vid bromsande behandling ges oftast cytostatika eller annan onkologisk behandling. Symtomlindrande behandling anpassas helt till den enskilda patientens behov. Oavsett om patienten kan botas från sin cancer eller inte så ska omhändertagandet och rehabiliteringen vara individanpassad och behovsstyrd och kan lämpligen koordineras av kontaktsjuksköterska. Patienten ska få Min vårdplan vid första informationsbesöket.

I patientens Min vårdplan ska framgå:

- Patientens individuella utrednings-, behandlings- och uppföljningsplan.
- Vilka områden patienten själv ansvarar för.

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

1.2 Cancer i magsäcken

Med magsäckscancer avses adenocarcinom i magsäcken förutom i övre magmunnen. Incidensen har minskat i Sverige de senaste årtiondena. Detta anses bero på den ökande behandlingen av *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* är en bakterie som orsakar inflammation i magsäcken vilket anses vara den viktigaste riskfaktorn för cancerutveckling. Andra riskgrupper är patienter som tidigare (> ca 20 år sedan) opererats p.g.a. magsår. Familjär förekomst ses hos ungefär 10 % av patienterna. Rökning, högt intag av salt/rökt mat och lågt intag av frukt och grönsaker är andra kända riskfaktorer.

Symtombilden vid magsäckscancer är ofta diffus men cirka 70 % av patienterna har obehag i övre delen av buken vid diagnos. Ett annat symptom är blödning som kan ge upphov till blodbrist. Diagnosen ställs med gastroskopi. Om en cancermisstänkt förändring ses på gastroskopin ska prover från förändringen tas och utredning inom standardiserat vårdförlopp startas.

Den fortsatta utredningen inkluderar blodprovstagning, röntgenundersökning och värdering av patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och näringsintag. Röntgenundersökning är i första hand datortomografi av bröstorg och buk.

Det är viktigt att under utredningen även värdera vilka rehabiliteringsbehov patienten har och att erbjuda kontakt med kontaktsjuksköterska, dietist och kurator.

Utredningen avslutas med en behandlingsrekommendation från en multidisciplinär konferens. Vid denna konferens deltar kirurg, onkolog, röntgenläkare, kontaktsjuksköterska och ibland även patolog. Efter denna konferens informeras patienten av läkare och beslut om behandling fattas tillsammans med patienten.



Behandlingen anpassas individuellt men kan delas upp i botande, bromsande och symtomlindrande. Behandlingen som syftar till att bota patienten är oftast en kombination av onkologisk och kirurgisk behandling. Den onkologiska behandlingen består vanligtvis av cytostatika som ges före och ibland även efter operationen. Vid operationen tas cancer bort med marginal samt de lymfkörtlar som ingår i operationsmetoden. Beroende på var i magsäcken cancer sitter tas hela eller nedre/mellersta delen av magsäcken bort och tunntarm kopplas till kvarvarande magsäck.

Den allvarligaste komplikationen i samband med operation är läckage från den nygjorda kopplingen mellan kvarvarande magsäck och tunntarm. Andra komplikationer som kan tillstå är sårinfektion, blodpropp och problem med att äta.

Det är viktigt framför allt i tidig fas efter operationen att få en tydlig rehabiliteringsplan där stöd gällande näringsintag är centralt. Det finns i dagsläget inget stöd i litteraturen att postoperativa kontroller ger en överlevnadsvinst för patienterna. Forskningsstudie gällande detta pågår.

Vid bromsande behandling ges oftast cytostatika eller annan onkologisk behandling. Symtomlindrande behandling anpassas helt till den enskilda patientens behov. Oavsett om patienten kan botas eller ej avseende sin cancer ska omhändertagandet och rehabilitering vara individanpassad och behovsstyrd och kan lämpligen koordineras av kontaktsjuksköterska. Patienten ska få Min vårdplan vid första informationsbesöket.

I patientens Min vårdplan ska framgå:

- Patientens individuella utrednings-, behandlings- och uppföljningsplan.
- Vilka områden patienten själv ansvarar för.

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

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlet Sammanfattning är skrivet med denna bredare målgrupp i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

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

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och version 5.0 är fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-06-18. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Norr.

Tabell 1. Tidigare versioner av vårdprogrammet

Datum	Beskrivning av förändring
2012-11-21	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2017-10-03	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-11-21	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-08-23	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan

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



2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

Vårdprogrammet har anpassats i sin helhet till den nya mallen vilket även medfört att kapitel 1 "Sammanfattning" är helt omarbetad.

Kapitel 4 "Bakgrund och orsaker" är uppdaterad med mer aktuell statistik.

Kapitel 5 "Ärftlighet" är uppdaterad i enlighet med Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik.

I kapitel 10 "Primär behandling" har ett nytt avsnitt lagts till, "Komplikationer efter kirurgisk och onkologisk behandling".

Kapitel 11–13 är delvis helt omarbetade.

2.4 Standardiserat vårdförlopp

För matstrups- och magsäckscancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016.

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

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i [Kunskapsbanken](#).

2.5 Lagstöd

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

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) är vårdgivaren skyldig att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt (3 kap. 1–2 §).

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).

2.6 Evidensgradering

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

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.



Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Vårdprogrammets huvudsakliga mål är att:

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



KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Sammanfattning

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

4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken

Sammanfattning

- Rökning och hög alkoholkonsumtion, särskilt i kombination, ökar risken för skivepitelcancer i esofagus (+++).
- Övervikt och gastroesofageal reflux sjukdom är riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus (+++).
- Högt intag av frukt och grönsaker skyddar mot insjuknande i esofagus- och ventrikeltumor (+).

Miljöfaktorer som rökning, låg socioekonomisk status och lågt intag av frukt och grönsaker ökar risken för cancer i esofagus och ventrikel. Rökning och konsumtion av alkohol är starkt bidragande faktorer till utveckling av skivepitelcancer i esofagus, särskilt i kombination. Dessa faktorer har större betydelse för risken att insjukna än genetiska faktorer.

En riskfaktor för adenocarcinom i esofagus är långvarig gastroesofageal reflux sjukdom. Andra riskfaktorer för adenocarcinom i esofagus är övervikt [1],

särskilt abdominell, och rökning, medan ett skyddande samband har noterats för *Helicobacter pylori*-infektion och intag av frukt och grönsaker.

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

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder för levnadsvanor. För generella råd om levnadsvanor se [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) samt [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling](#) som beskriver detta utförligt.

Gällande den årliga risken för utveckling av cancer vid Barretts esofagus så uppgår den till 0,13 %. Rekommendation för kontroller och behandling vid Barretts esofagus finns utformade av [Svensk Gastroenterologisk Förening](#).

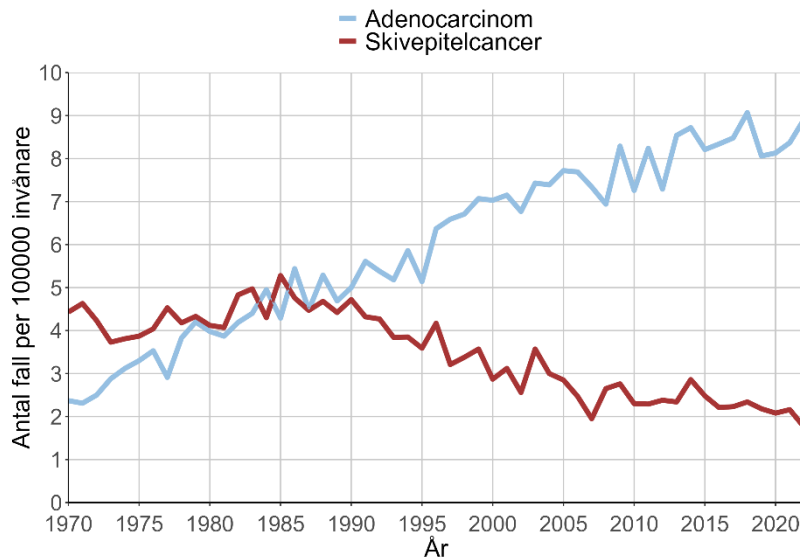
Svensk gastroenterologisk förening har även utformat [riktlinjer för handläggning och uppföljning av precarcinösa tillstånd i ventrikeln \(svenskgastronterologi.se\)](#).

4.2 Incidens och geografisk distribution

Esofaguscancer är den åttonde vanligaste cancerformen där 572 034 patienter drabbades i världen år 2018 [1, 2]. Den geografiska variationen i incidens är slående med hög-incidensområden i delar av Central- och Sydostasien, östra Afrika och Sydamerika [2, 3]. Globalt sett dominerar skivepitelcancer, omfattande över 85 % av all esofaguscancer [4]. I flera västländer har rapporterats en stabil eller sjunkande incidens för skivepitelcancer i esofagus under de senaste decennierna medan en ökande incidens för adenocarcinom i esofagus skett under samma tidsperiod [5, 6]

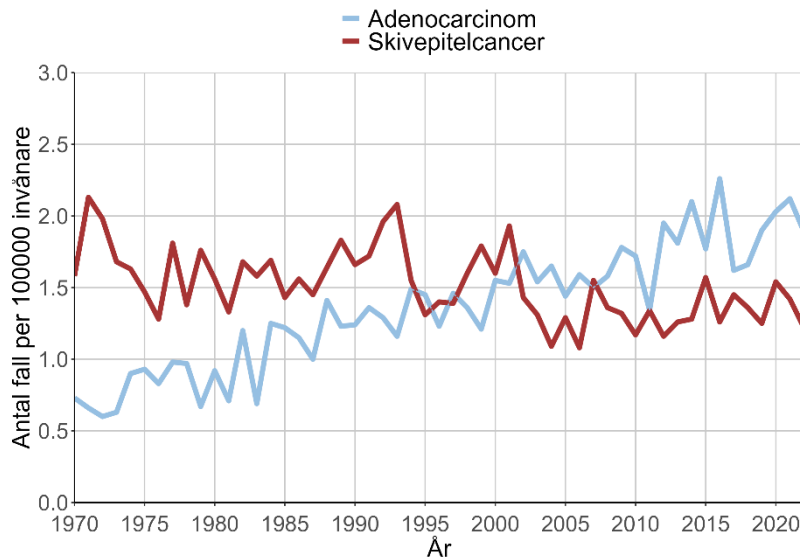
Cancer i cardia liknar på flera sätt mer adenocarcinom i esofagus än annan ventrikelcancer vad gäller epidemiologi. Därför rapporteras den här tillsammans med adenocarcinom i esofagus. Figur 1 och 2 visar incidensen för skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus eller cardia i Sverige mellan åren 1970 och 2020 (mätt som antal fall per 100 000 personer, åldersstandardiserat för befolkningen i Sverige år 2000). Sedan mitten på 1980-talet drabbas fler män av adenocarcinom i esofagus eller cardia än av skivepitelcancer i Sverige, se figur 1, medan motsvarande skifte för kvinnor skedde först kring millennieskiftet, se figur 2.

Figur 1. Incidens för män med skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus/cardia i Sverige 1970–2020, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000



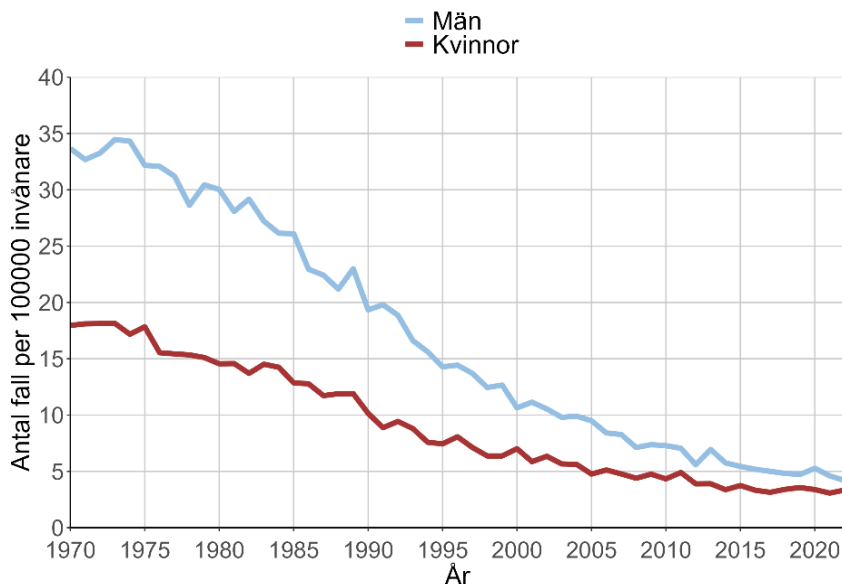
Data hämtat från [Socialstyrelsen](#).

Figur 2. Incidens för kvinnor med skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus/cardia i Sverige 1970–2020, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000



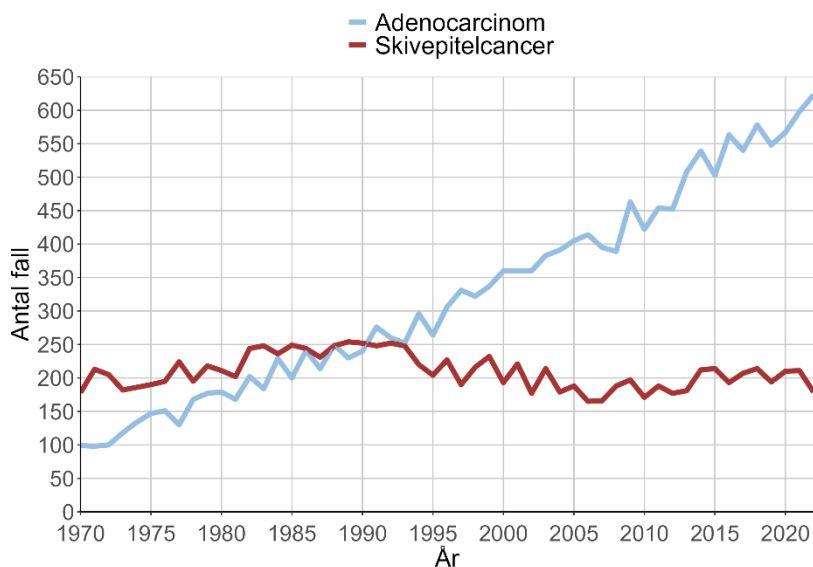
Data hämtat från [Socialstyrelsen](#).

Figur 3. Incidens för adenocarcinom i ventrikeln (borträknat cardia) i Sverige 1970–2020, åldersstandardiserad för befolkningen år 2000



Data hämtat från [Socialstyrelsen](#).

Figur 4. Antal fall i skivepitelcancer och adenocarcinom i esofagus/cardia i Sverige 1970–2020, åldersstandardiserat för befolkningen år 2000



Data hämtat från [Socialstyrelsen](#).

Ventrikeltumor, som till över 95 % domineras av den histologiska subtypen adenocarcinom, var länge den vanligaste cancerformen i världen. Under de senaste decennierna har en stadigt minskande incidens globalt lett till



att ventrikelcancer nu är den femte vanligaste cancerformen med knappt en miljon personer som drabbas årligen [2]. Ventrikelcancer är vanligast i delar av östra Asien, framför allt i Japan och Sydkorea, men är också relativt vanligt i östra Europa och delar av Sydamerika [2]. Figur 4 visar en tydligt sjunkande incidens (mätt som antal fall per 100 000 personer, åldersstandardiserat för befolkningen i Sverige år 2000) för ventrikelcancer (borträknat cardia) i Sverige mellan 1970 och 2020.

4.3 Etiologi och prognos

4.3.1 Etiologi

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

De flesta adenocarcinom i esofagus uppstår i ett metaplastiskt omvandlat skivepitel i nedre delen av esofagus benämnt Barretts esofagus.

Gastroesofageal reflux har etablerats som den dominerande riskfaktorn, inte bara för Barretts esofagus utan också för adenocarcinom i esofagus [7-9].

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

Cancer i cardia efterliknar adenocarcinom i esofagus vad gäller etiologiska faktorer [8, 9, 11, 12].

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

4.3.2 Prognos

Långtidsprognosen vid esofagus- och ventrikelcancer är framför allt beroende av tumörstadium men även andra faktorer så som övriga sjukdomar, patientens ålder och tumörlokalisering. Generellt sett är prognosen dålig, enligt NREV:s årsrapport 2017 lever drygt 20 % av alla patienter 3 år efter att diagnosticerats

med esofagus- eller ventrikeltcancer. Esofagus- och ventrikeltcancer är den sjätte respektive tredje vanligaste orsaken till cancerdöd i världen [13].

Av de som genomgår kurativt syftande kombinationsbehandling med förbehandling med kemoterapi med eller utan radioterapi följt av resektion av esofagus överlever upp emot 50 % [14]. Den stadiesspecifika 5-årsöverlevnaden under senare år har rapporterats vara 71 %, 32 % och 11 % för stadium 0–I, II respektive III [15]. På senare år har flera studier rapporterat att sjukhus med hög årlig volym av esofagus resektion för cancer har en lägre postoperativ mortalitet än sjukhus med lägre årlig volym [16–20].

Överlevnaden för patienter med ventrikeltcancer varierar starkt mellan exempelvis Japan och Europa, men också mellan olika europeiska länder. Det beror sannolikt på skillnader i patientpopulation, tumörspecifika faktorer som stadium och lokalisation samt typ av behandling. Över lag lever färre än 20 % av patienterna i Sverige mer än 5 år efter diagnos [21]. I populationsbaserade material opereras mindre än 30 % med kurativt syfte i Sverige, varav ca 40 % lever efter 5 år [21]. Prognostiskt viktigt för långtidsöverlevnad är lymfkörtelstatus, radikal resektion samt frånvaro av postoperativa komplikationer.



KAPITEL 5

Ärftlighet

5.1 Bakgrund

Det finns en familjär anhopning i 10–20 % av alla fall av ventrikelcancer, varav 1–3 % har en känd genetisk orsak.

Ärftlig ventrikelcancer innefattar hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC) som orsakas av mutationer i *CDH1* (och i ett fåtal fall *CTNNA1* eller *TP53*), ärftligt ventrikelpolypos (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPs) som kan vara en variant av familjär adenomatös polypos (FAP) samt hereditär intestinal ventrikelcancer (FIGC) som har en okänd genetisk orsak. En ökad risk för ventrikelcancer kan även ses vid andra ärftliga cancersyndrom som domineras av andra tumörformer, såsom Lynchs (mutation i mismatch repair-gener), Li-Fraumeni (*TP53*), FAP (*APC*), juvenil polypos (*SMAD4* och *BMPR1A*) och Peutz-Jeghers syndrom (*STK11*).

Uppföljning av patienter med ärftlig ventrikelcancer bör ske på högspecialiserad endoskopimottagning med stor erfarenhet av patientgruppen, i nära kontakt med enhet för klinisk genetik.

5.2 Patienter som rekommenderas remiss till Klinisk genetik för utredning

5.2.1 Misstänkt hereditär diffus ventrikelcancer (HDGC)

En person med diffus ventrikelcancer eller blandtyp (även kallat ”mixed type” eller ”intermediate”) och minst en av följande:

- En första- eller andragsläkting med diffus ventrikelcancer eller in situ signetringstumör.
- Diagnos före 40 år.
- Lobulär bröstcancer hos första- eller andragsläktingar, minst en före 50 år.
- Lobulär bröstcancer (hos samma individ) oavsett ålder och familjehistoria.

- Läpp-käk-gomspalt hos patienten eller förstegradssläktingar.
eller:
Påvisad patogen variant i CDH1/CTNNA1-genen.
eller:
Bilateral lobulär bröstcancer under 50 år eller två första- eller andragradssläktingar med lobulär bröstcancer och en av de insjuknade under 50 år inom en familj.

5.2.2 Misstänkt intestinal ventrikeltumor (FICG)

En person med intestinal ventrikeltumor och minst en av följande:

- En intestinal ventrikeltumor hos en förstegradssläkting, minst en med diagnos före 60 år.
- Två fall av intestinal ventrikeltumor i första- eller andragradssläktingar oberoende av insjuknandeålder.

5.2.3 Misstänkt ärftligt ventrikelpolypos (GAPPS)

Samtliga kriterier krävs:

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

I remissen till Klinisk genetik, ange diagnoser inom familjen, åldrar för insjuknande samt om någon med ventrikeltumor eller annan associerad sjukdom är i livet.

För mer information, var god se riktlinjer för ärftlig ventrikeltumor på [hemsidan för Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik](#).



KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Rekommendationer

- Nyttillkomna sväljsvårigheter (dysfagi) är ett alarmsymtom och ska föranleda misstanke enligt standardiserat vårdförlopp. Det innebär att patienten redan samma dag ska remitteras till utredning med gastroskopi (filterfunktion) utan andra föregående undersökningar.
- Även nyttillkomna kräkningar sedan minst 3 veckor, kraftig oförklarad viktnedgång, tidig mättnadskänsla sedan minst 3 veckor, gastrointestinal blödning och järnbristanemi bör primärt utredas med gastroskopi.

6.1 Symtom och kliniska fynd

6.1.1 Symtom vid esofagus- och cardiacancer

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

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

6.1.2 Symtom vid ventrikeltumor

Patienter med ventrikeltumor är inte sällan helt asymtomatiska och när tumören väl börjar ge besvär är symtomen ofta diffusa. Buksmärta är ett vanligt symtom, från lätta obehag och dyspepsiliknande besvär till mer ihållande smärta. Det kan vara värt att påpeka att dessa symtom ofta

överlappar dem man ser vid ulcussjukdom och att man initialt kan se en förbättring av symtomen om protonpumpshämmare insätts.

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

Andra symtom på ventrikeltumör är järnbristanemi och gastrointestinal blödning.

Den diffusa symtomatologin gör att det ofta finns en fördröjning av diagnosen, både från patient och primärt omhändertagande läkare. Patienter med stor viktnedgång, oförklarade kräkningar, nyttillkommen tidig mättnadskänsla eller järnbristanemi (med undantag av fertila kvinnor) har alarmsymtom och detta bör utredas skyndsamt med gastroskopi [12, 22, 23]

6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid misstanke om tumör ska patienten remitteras till gastroskopi i enlighet med [standardiserat vårdförlopp](#). Om gastroskopin visar makroskopiskt misstänkt tumör ska endoskopisten ta biopsier och därefter, utan att invänta PAD-svar, ta ansvar för att skriftlig remiss anländer till utredande specialistenhet inom 1 dygn.

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Utredningsgången ska följa riktlinjerna i standardiserade vårdförlopp.

Behandling av tumörer i esofagus och ventrikel kan vara mycket påfrestande varför man noggrant bör utreda patientens fysiska förutsättningar.

7.2 Utredning

Tabell 2. Utredningen enligt standardiserat vårdförlopp när gastroskopi ger en välgrundad misstanke omfattar tre block:

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

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

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

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

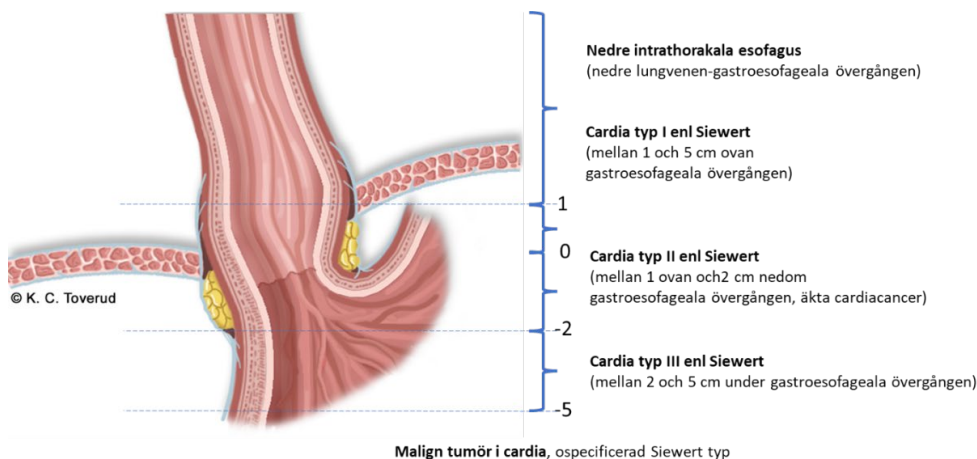
Se kapitel 11 [Omvårdnad, rehabilitering och nutrition](#).

7.2.1 Gastroskopi

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

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

Figur 5. Klassifikation enligt Siewert av cardiacancer



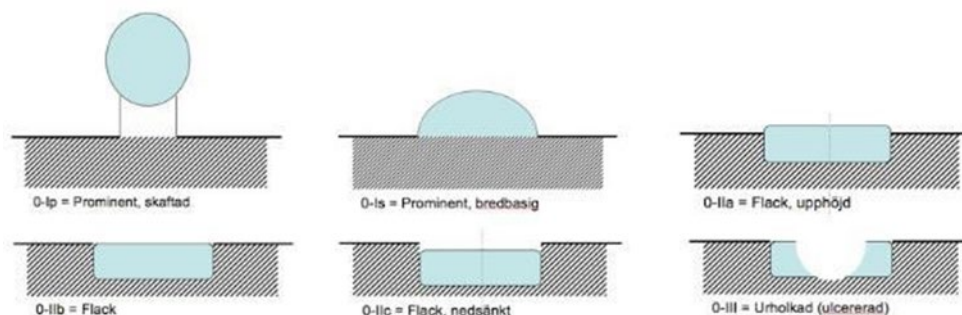
För att bedöma kliniskt tumörstadium och planera behandlingsstrategi är det av största vikt att beskriva tumörens utseende och utbredning enligt ovan.

Samtliga mått som anges vid gastroskopi bör mätas under retraktion av instrumentet.

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

Synliga tidiga neoplastiska förändringar inom esofagus och ventrikel bör beskrivas enligt Paris-klassifikationen [24] eftersom detta har prognostiskt värde och är vägledande inför valet av behandlingsstrategi [25].

Figur 6. Paris-klassifikationen av neoplastiska förändringar



För diagnostisering av dysplasi och tidig malignitet inom skivepitelet i esofagus rekommenderas färgning av slemhinnan med Lugols lösning [26] eller virtuell kontrastförstärkning med NBI [27] för avgränsning till friskt skivepitel, framför allt i riskgrupper för skivepitelcancer.

7.2.1.1 "Diagnostisk" endoskopisk mukosaresektion

Endoskopisk resektion kan vara aktuellt vid tidiga förändringar. Vid resektionen avlägsnas slemhinna ned till submukosanivå genom s.k. endoskopisk mukosaresektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD). Viktigt att beakta inför terapibeslutet är man får en mer avancerad neoplasi i 40–50 % av PAD från mukosarecesserade slemhinneförändringar jämfört med initial diagnos baserat enbart på PAD från tångbiopsier och endoskopiskt utseende (se Paris-klassifikationen ovan) [24].

7.2.2 Anamnes och klinisk bedömning

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

- dysfagi
- viktnerdgång
- patientens fysiska funktionsgrad

Patientens fysiska funktionsgrad har stor betydelse när man bedömer vilken behandling som är lämplig och ska därför beskrivas noggrant. Fysisk funktionsgrad bör utvärderas [28] och beskrivas enligt WHO/ECOG eller clinical frailty score [29].

7.2.3 Radiologisk och nukleärmedicinsk avbildning

7.2.3.1 Datortomografi (DT)

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

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

7.2.3.2 Positronemissions-datortomografi (PET-DT)

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

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

PET efter neoadjuvant behandling används inte rutinmässigt.



7.2.3.3 Magnetisk resonanstomografi (MR)

Karaktärisering av ospecifika leverförändringar får göras enligt lokala rutiner, förslagsvis med MR lever alternativt kontrastförstärkt ultraljud.

7.2.3.4 Kontrastförstärkt ultraljud

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

Ultraljud har också en viktig roll vid biopsering av leverparenkymförändringar.

7.2.3.5 Endoskopiskt ultraljud (EUS)

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

7.2.3.5.1 EUS för cT-stadieindelning

Det finns japanska studier som visar såväl hög sensitivitet som specificitet för att identifiera T1a lesioner [30]. Motsvarande studier från Europa och USA har inte kunnat reproducera samma goda resultat och man rapporterar en högst varierande sensitivitet mellan 39–94 % för T1a och 48–100 % för T1b lesioner [31–36]. Samma nedslående resultat rapporteras även för Barretts esofagus med misstänkta nodulära förändringar samt för mer avancerade tumörstadier (> T1a) [37].

7.2.3.5.2 EUS för cN-stadieindelning

Kombinerat med fin nålpunktion kan, under förutsättning att man inte sticker igenom indextumören, EUS erbjuda vägledande cytologisk diagnostik av misstänkta lymfkörtlar [38–44].

7.2.4 Diagnostisk laparoskopi vid ventrikelcancer

DT torax-buk utgör den basala diagnostiska modaliteten för klinisk stadieindelning av ventrikelcancer. Den diagnostiska säkerheten för peritonealcarcinom är dock låg med DT vilket leder till risk för falskt lågt cMstadium. Träffsäkerheten för peritonealcarcinom med diagnostisk laparoskopi rapporteras vara så hög som 90–100 % [45, 46].

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

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

Syftet med undersökningen är att påvisa eller utesluta peritonealcarcinom. Undersökningen bör omfatta inspektion av hela bukhålan.

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

En studie med 582 patienter [47] rapporterar en stark korrelation mellan peritoneal carcinom och:

- tumörstorlek > 4 cm (OR 2,1)
- tumörer av Borrmann typ III och IV (OR 6,0)
- T4b tumörer (OR 11,5).

I en meta-analys från 2017 rekommenderas diagnostisk laparoskopi som tillägg till den preoperativa utredningen för kliniskt misstänkt T3/T4-tumör, lågt differentierad tumör och avancerat lymfkörtelstadium [48].

Som tillägg till diagnostisk laparoskopi kan peritonealt lavage med cytologi av bukvätskan genomföras för att påvisa cancerceller [49]. Positiv cytologi som enda tecken på M1-sjukdom rapporteras i 10 % av patienter med lokalt avancerad ventrikelcancer [50]. Sensitiviteten för peritoneal carcinomatosis med lavage är dock låg och spridningen är stor (11–80 %). Med PCR-teknik ökar sensitiviteten till 30–100 % [45].

I allmänhet rapporteras sämre prognos med positiv cytologi men 5 års överlevnad rapporteras ändå vara 25 % efter gastrektomi + onkologisk behandling vid negativ laparoskopifynd men positiv cytologi [51].



KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

8.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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

KVASt-rekommendationer i sammandrag:

- För fixering bör 10 % neutral, buffrad formalin (4 % formaldehyd) användas.
- Biopsier bör fixeras omedelbart.
- Mukosaresektat, oavsett om i sin helhet eller fragmenterat, nålas innan formalinfixering upp på platta med mukosasidan uppåt och med de kirurgiska sidoresektionsränderna markerade, exempelvis med knappnålar i avvikande färg.
- Esofagusresektat skickas till patologen i färskt skick eller monteras på korkplatta före fixering för att undvika deformation som kan försvåra orienteringen. En skumgummitampong eller liknande bör placeras i lumen för att förbättra fixeringen av det icke uppklippta området.
- Ventrikelresektat klipps längs curvatura major, med undvikande av tumören.
- Markering, med sutur eller tusch, bör appliceras på strukturer som kan antas bli svåra att se efter fixering.

Mängden formalin bör vara ungefär 10 gånger större än mängden vävnad, för att en adekvat fixering ska erhållas. Det kan därför bli nödvändigt att byta ut formalinet under fixeringen av större preparat.

8.2 Anamnestisk remissinformation

Informationen från inremitterande till patolog bör omfatta:

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

8.3 Klassificering av tumören

Oavsett om det gäller en liten biopsi eller ett större operationspreparat är patologins roll är att karakterisera tumören på ett sådant sätt att beslut om eventuell behandling kan fattas. Denna karakterisering inkluderar histologisk tumörtyp, förekomst av lymfkörtelmetastasering och andra riskfaktorer, resultat av prediktiva analyser samt i operationsfall bedömning av behandlingsrespons och kirurgisk radikalitet.

Tumörtyp klassificeras enligt WHO 2019 (ICD-O-3.2), där adenocarcinom har ICD-koden M81403 och skivepitelcancer M80703. För kodning av övriga tumörtyper hänvisas till WHO.

Det finns ett flertal olika system för att dela in framför allt adenocarcinom i undergrupper. Senaste upplagan (2019) av WHO-boken anger exempelvis fyra klassifikationssystem för adenocarcinom i ventrikel (Laurén 1965, Nakamura 1968, JGCA 2017 samt WHO 2019).

Det är inte självklart att en noggrann indelning i undergrupper leder till ett bättre underlag för behandlingsbeslut. Så länge det framgår huruvida det finns en komponent av diffus tumörväxt (enligt Laurén-klassifikationen, med eller utan signetringsceller) eller inte bör vilken typ av och detaljnivå på indelning kunna styras av lokala överenskommelser och traditioner. WHO 2019 kan översättas till Laurén-klassifikation enligt följande schema:

WHO 2019	Laurén 1965
Papillärt adenocarcinom	Intestinal
Tubulärt adenocarcinom, högt differentierat	Intestinal
Tubulärt adenocarcinom, medelhögt differentierat	Intestinal
Tubulärt/solitt adenocarcinom, lågt differentierat	Obestämbar
Poorly cohesive, med signetringsceller	Diffus
Poorly cohesive, utan signetringsceller	Diffus
Blandbild	Blandad ("mixed")

Tumörstadium anges i enlighet med TNM 8.

Tumörregression efter neoadjuvant onkologisk behandling graderas enligt Becker:

- 1a = Ingen kvarvarande tumör
- 1b = <10 % kvarvarande tumör
- 2 = 10–50 % kvarvarande tumör
- 3 => 50 % kvarvarande tumör

Rapportering av lymfkörtelmetastasering och andra riskfaktorer (som perineural växt eller inväxt i blod- eller lymfkärl) liksom behandlingsrespons och radikalitetsbedömning görs lämpligast i mallformat. Förslag på svarsmallar för esofagus- och ventrikeloperationspreparat finns på KVASt-gruppens hemsida.

8.4 Prediktiva analyser

För att ta ställning till och anpassa den onkologiska behandlingen behöver patientens vävnadsprover ofta bli föremål för specifika prediktiva analyser. För skivepitelcancer i esofagus kan PD-L1-analys vara aktuell, medan PD-L1-, HER2- och antingen MMR- eller MSI-analyser kan vara aktuella för adenocarcinom i esofagus och ventrikel. Framöver kan claudin 18.2-analys också bli aktuell för adenocarcinom.

Eftersom nyttan av neoadjuvant behandling är tveksam vid påvisad MMR-defekt bör MMR-analysen utföras så att den kan rapporteras redan vid

MDK-tillfället. Resultat från övriga analyser bör vara tillgängliga vid nybesök på onkologmottagning, för att minimera tiden till behandlingsstart.

8.4.1 PD-L1

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

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

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

I KEYNOTE-studierna (för pembrolizumab) har PD-L1-antikroppsklon 22C3 använts för immunhistokemiska analyser, medan klon 28–8 har använts i CheckMate-studierna (för nivolumab). Dessa två kloner har i publicerade jämförelser (framför allt i lung- och urotelialcancer) visats vara konkordanta avseende infärgning av tumörceller, medan konkordansen avseende infärgning av immunceller (lymfocyter och makrofager) varit något sämre. Någon studie som definitivt avgör om den ena klonen är lämpligare än den andra i esofagus- och ventrikelcancer saknas, även om det har [\[52\]](#) framkommit resultat som antyder att fler ventrikelcancerfall kan bli positiva med 28-8-klonen. Eftersom frågan inte är slutgiltigt avgjord rekommenderas att laboratorier som analyserar PD-L1 i gastroesofageal cancer tills vidare använder antingen 22C3 eller 28–8.



8.4.2 HER2

För att klassificera tumören som HER2-positiv eller HER2-negativ görs inledningsvis en immunhistokemisk färgning av biopsi- eller operationsmaterial, och infärgningsintensiteten av tumörcellernas membran graderas enligt skalan 0, 1+, 2+ och 3+. Vid utfallen 0 eller 1+ klassas tumören som HER2-negativ. Vid utfallet 3+ klassas tumören som HER2-positiv. Utfallet 2+ klassas som osäkert, och kompletterande in situ-hybridisering utförs (vanligen SISH eller FISH, vilka har visat god konkordans sinsemellan) för att bestämma kvoten mellan HER2- gen-prober och kromosom 17-gen-prober. Vid HER2/kromosom 17-kvot mer än eller lika med 2,0 klassas tumören som HER2-positiv, och vid kvot mindre än 2,0 klassas tumören som HER2- negativ [53].

Observera att HER2-bedömning i gastroesofageala adenocarcinom skiljer sig något från bedömningen i bröstcancer. CAP-algoritmen, som hittas i artikeln av Bartley et al, ska användas. Observera också att HER2-bedömning på biopsimaterial skiljer sig något från bedömningen på operationspreparat, vilket också tas upp i samma artikel [54].

8.4.3 MMR/MSI

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

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

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

8.4.4 Claudin 18.2

Under 2024 antas ett läkemedel riktat mot tight junction-proteinet claudin 18.2 bli godkänt för behandling av adenocarcinom i esofagus och ventrikel i vissa fall. I anslutning till detta kommer en prediktiv immunhistokemisk claudin 18.2-analys att bli aktuell. Detaljer kring införande av analysen och riktlinjer för tolkning är i skrivande stund inte klara.



KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Patienter med cancer i esofagus eller ventrikel bör diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK) innan behandlingsrekommendation diskuteras med patienten.
- För att höja kvalitet på beslut och öka kunskapen i behandlingsteamen så bör MDK för dessa ovanliga diagnoser samordnas regionalt och i utvalda fall nationellt.
- Vid MDK ska minst en i ämnet kunnig onkolog, kirurg, radiolog samt en kontaktsjuksköterska vara representerade. Andra specialiteter medverkar när behov finns.

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

Fördelar med att diskutera patientens behandling på MDK är bättre kommunikation mellan specialister [55], möjlighet till undervisning [56, 57] och mer jämlik bedömning inom regionen och nationellt. Arbetssättet underlättar även inkludering av patienter i behandlingsstudier.

Tabell 3. Lämplig nivå för multidisciplinär konferens (MDK)

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

Behandlingsbeslut grundar sig på kliniskt tumörstadium (cTNM), samsjuklighet, funktionsstatus och patientens önskemål. För detta krävs demonstration av adekvat radiologi, patologi och övrig utredning av betydelse för behandlingsbeslut inklusive redogörelse för patientens allmänna hälsa och önskemål. Konsensus nås sedan i teamet efter presentation av olika behandlingsmöjligheter. Det är ovanligt och oftast inte möjligt att patienten själv deltar vid MDK, varför terapiförslaget i stället får presenteras för patienten av ansvarig läkare. Vid detta möte fattas det slutgiltiga terapibeslutet [58].

Införandet av MDK har skett utan randomiserade, kontrollerade studier och sådana är inte möjliga att genomföra idag, eftersom MDK redan är rutin för handläggning av övre gastrointestinal cancer. Det finns publicerade studier som rapporterar att MDK är en kvalitetsindikator vid esofaguscancer kirurgi [59, 60] och att man med MDK får en bättre patientselektion inför kirurgi [61, 62].



I en publikation med huvudsakligen esofagus- och ventrikeltumörpatienter studerades andelen behandlingar som genomförs i enlighet med teamens rekommendation. Man fann att 15 % av besluten inte genomfördes enligt MDK-rekommendation [63] och att den viktigaste orsaken till detta var bristande information om samsjuklighet. För att förbättra bedömningen av samsjukligheten inför MDK kan man använda standardiserade instrument [64-68].

KAPITEL 10

Primär behandling

10.1 Cervikal esofaguscancer

Rekommendation

- Förstahandsval av behandling är definitiv kemoradioterapi.
- Eventuell kirurgi ska ske vid ett av två nivåstrukturerade centra.

10.1.1 Bakgrund

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

Cervikal esofaguscancer representerar cirka 5 % av alla esofageala tumörer men många gånger kan det vara svårt att göra en ordentlig åtskillnad mot det hypofaryngeala segmentet. Cancer i hypofarynx och proximala delen av esofagus brukar därför oftast beskrivas som cancer i den faryngoesofageala övergången (pharyngo-esophageal junction PEJ). Den helt överväldigande majoriteten av tumörer är av skivepitelcellstyp [66-68]. Det mycket omfattande lymfatiska nätverket i huvud- och halsområdet bidrar sannolikt till benägenheten för tidig regional metastasering.

10.1.2 Val av behandling

Idag är kurativt syftande kemoradioterapi den behandlingsstrategi som dominerar i västvärlden [69-75].

Kirurgisk behandling av cervikala tumörer påverkar patientens livskvalitet påtagligt eftersom den ofta innefattar laryngektomi med permanent trakeostoma. Neoadjuvant behandling rekommenderas för patienter som erbjuds kurativt syftande kirurgisk behandling. Denna följer samma riktlinjer som för torakal esofaguscancer.



10.1.3 Definitiv kemoradioterapi vid cervikal esofaguscancer

Rekommendationer

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

Med definitiv menas att man ger kemoradioterapi i kurativt syfte utan planerad kirurgi. För patienter i gott skick är definitiv kemoradioterapi standardbehandling vid cervikal esofaguscancer. Större prospektiva studier på denna sällsynta diagnosgrupp saknas men retrospektiva genomgångar [74, 75] har visat en 5-årsöverlevnad på ca 25 % efter definitiv kemoradioterapi.

Vad gäller stråldosen är det oklart om total stråldos till GTV (gross tumor volume) given med 1,8–2 Gy/fraktion ska stanna vid ca 50 Gy som vid torakal esofaguscancer eller om man ska eskalera dosen till 60–68 Gy som vid hypofarynxcancer. En stor retrospektiv genomgång [76], baserad på amerikanska National Cancer Data Base, av knappt 800 patienter med cervikal esofaguscancer behandlade 2004–2013 med definitiv kemoradioterapi visade ingen överlevnadsfördel med total stråldos över 50,4 Gy. Ett observandum är att vid total stråldos ≥ 55 Gy kan riskerna vid salvagekirurgi öka avsevärt vid torakal esofaguscancer [77] och det är möjligt att detta gäller även vid cervikal esofaguscancer där kirurgin kan vara ytterst krävande.

Det är oklart om elektiva lymfkörtlar ska ingå i CTV (clinical target volume) eller om det bara medför onödig toxicitet och det finns flera rapporter [78–80] som antyder att man kan avstå. En randomiserad kinesisk studie på huvudsakligen torakal esofaguscancer har dock visat en överlevnadsvinst med elektiv lymfkörtelbestrålning [81]. Vid bestrålning av elektiva volymer är slutdosen till dessa ofta 40–45 Gy.

Valet av kemoterapi följer samma resonemang som i avsnitt [10.2.4](#) om definitiv kemoradioterapi vid torakal esofaguscancer.

Översiktsartikeln av Hoeben et al. [\[82\]](#) ger en bra sammanfattning av det aktuella kunskapsläget och rådande kontroverser. Det är tydligt att det behövs randomiserade studier för att fastställa optimal stråldos och optimala targetvolym, särskilt i ljuset av utvecklingen inom bilddiagnostik och radioterapiteknik.

10.1.4 Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling är nivåstrukturerat i Sverige och ska ske på något av de två nationella centra.

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

Växer tumören cirkumferentiellt är det ofta nödvändigt med en tyreoidektomi med reimplantation av paratyreoidea för att uppnå radikalitet [\[83-88\]](#).

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

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

10.2 Torakal esofaguscancer inklusive cardiacancer Siewert typ I–II

Rekommendation

Standardbehandling för patienter med god funktionsstatus och potentiellt botbar torakal esofaguscancer är, förutom för tidiga stadier som handläggs med enbart endoskopisk behandling eller resektion, en kombination av onkologisk behandling och kirurgisk resektion. För patienter med skivepitelcancer är ett alternativ definitiv kemoradioterapi.

10.2.1 Val av behandling

Standardbehandling för patienter med god funktionsstatus och potentiellt botbar torakal esofaguscancer är, förutom för tidiga stadier som handläggs med enbart endoskopisk behandling eller resektion, en kombination av onkologisk behandling och kirurgisk resektion eller definitiv kemoradioterapi, se tabell 4 och 5 nedan. För ytlig cancer finns fler överväganden att göra, se avsnitt 10.4. Den vanligaste orsaken till att patienten inte kan erbjudas standardbehandling är dåligt funktionsstatus. Patienter som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk behandling bör övervägas för definitiv kemoradioterapi (framför allt vid skivepitelcancer) eller enbart kirurgi, annars endast palliativa åtgärder.

Tabell 4. Översikt av förstavalets-behandlingsstrategier för esofaguscancer (adenocarcinom) beroende på kliniskt stadium

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

Kliniskt stadium (cTNM)	cT	cN	cM	
III	T2	N1	M0	Onkologisk behandling + kirurgi
	T3-4a	N0-1	M0	Onkologisk behandling + kirurgi
IV A	T1-4a	N2	M0	Onkologisk behandling + kirurgi
	T1-4a	N3	M0	Onkologisk behandling + kirurgi
	T4b	N0-2	M0	Definitiv kemoradioterapi + eventuell salvagekirurgi eller palliativ behandling
IV B	T1-4	N0-3	M1	Palliativ behandling eller kurativt syftande behandling i utvalda fall efter diskussion på nationell MDK

Tabell 5. Översikt av förstavals-behandlingsstrategier för esofaguscancer (skivepitel) beroende på kliniskt stadium. För behandlingsalgoritm, läs mer i [den här artikeln](#).

Kliniskt stadium (cTNM)	cT	cN	cM	
0	Tis	N0	M0	Endoskopisk behandling
I	T1	N0-1	M0	T1N0- endoskopisk behandling eller kirurgi enbart T1N1- onkologisk behandling + kirurgi
II	T2	N0-1	M0	T2N0- kirurgi enbart eller onkologisk behandling + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi T2N1- onkologisk behandling + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi

Kliniskt stadium (cTNM)	cT	cN	cM	
	T3	N0	M0	Onkologisk behandling + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi
III	T3	N1	M0	Onkologisk behandling + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi
	T1-3	N2	M0	Onkologisk behandling + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi
IV A	T4a	N0-2	M0	Onkologisk behandling + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi
	T1-4a	N3	M0	Onkologisk behandling + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi
	T4b	N0-3	M0	Definitiv kemoradioterapi + eventuellt salvagekirurgi eller palliativ behandling
IV B	T1-4	N0-3	M1	Palliativ behandling eller kurativt syftande behandling i utvalda fall efter diskussion på nationell MDK

10.2.2 Kirurgisk behandling

Rekommendationer

- Kirurgisk resektion av tumören bör ske med god proximal och distal resektionsmarginal och kombineras med tvåfälts-lymfkörteldissektion med borttagande av minst de regionala lymfkörtelstationerna enligt TNM 8.
- MIE/hybrid ger lägre postoperativ morbiditet än kombinationen öppen laparotomi och öppen torakotomi (+++).

10.2.2.1 Metoder

Kurativt syftande esofagektomi kan utföras på ett likvärdigt sätt både med öppen och minimalinvasiv teknik [20, 21]. Det saknas vetenskapligt underlag för att robotassisterad kirurgi är bättre än traditionellt öppen teknik [22]. De prospektivt randomiserade studier inom området som jämför minimalinvasiv kirurgi med öppen kirurgi visar på färre postoperativa komplikationer med minimalinvasiv teknik jämfört med öppen kirurgi [23, 24].

Operationen består av tre huvudsakliga komponenter:

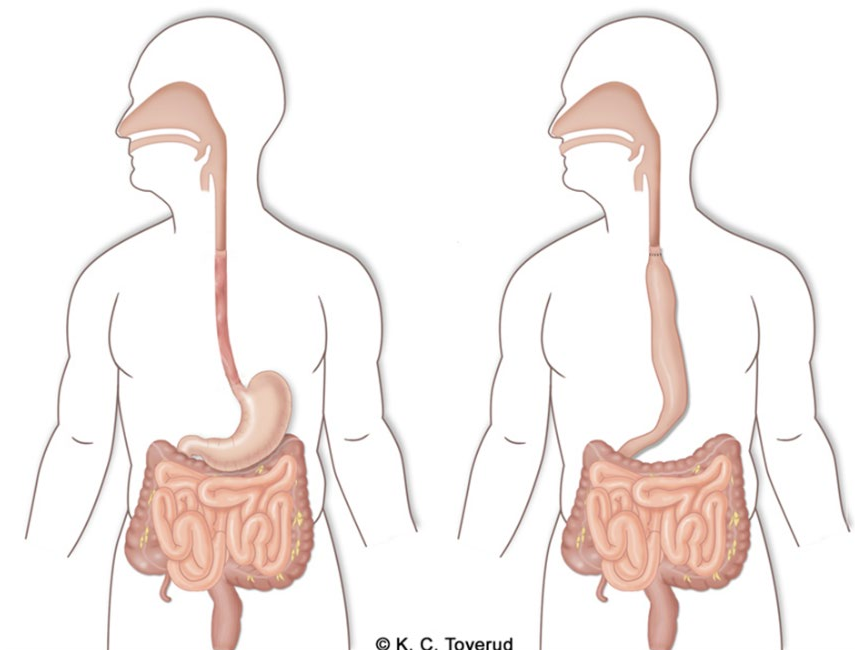
- resektion av tumören med adekvata marginaler
- resektion av regionala lymfkörtelstationer
- rekonstruktion.

10.2.2.2 Kirurgisk resektion

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

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

Figur 7. Schematisk bild av esofagusresektion med ventrikeltub



Resektionen av tumören ska göras med god proximal och distal resektionsmarginal [95, 96]. Fryssnitt till PAD bör övervägas vid tveksamhet kring resektionsmarginal. Eventuell Barrettslemhinna ska inkluderas i resektatet. Ductus thoracicus ligeras distalt i högertorax för att undvika kylotorax. Om lymfkörteldissektion i övre mediastinum görs bör recurrensnerven visualiseras från arcus aortae och proximalt. Vid halsincision, vanligen till vänster på halsen, bör den vänstra recurrensnerven visualiseras och hållas åt sidan för att minska risken för stämbandspåverkan.

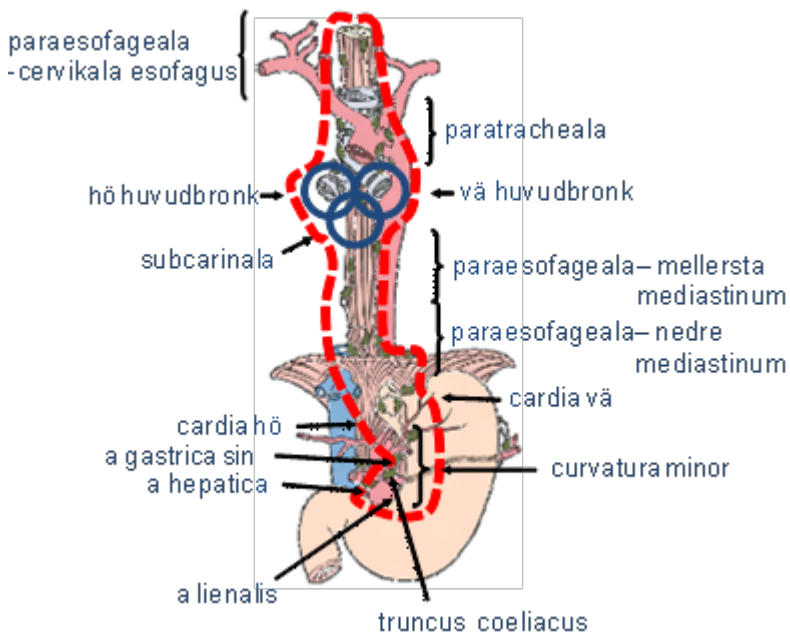
Enligt TNM räknas följande stationer som regionala lymfkörtlar vid esofaguscancer oberoende av lokal:

- Trunkus Coeliacus grenar
- Paraesophageala.

Det innebär i praktiken att lymfkörtelutrymningen ska utföras enligt figur 8 nedan. Det finns ingen konsensus kring att trefältslymfadenektomi (buk, torax, hals) generellt är att föredra framför tvåfältslymfadenektomi (buk, torax). När det gäller överlevnad verkar radikalt syftande tvåfältsesophagektomi ge en optimal balans mellan effekt av tumörkirurgi och risk för kirurgiska komplikationer. Trefältslymfadenektomi bör reserveras för utvalda patienter

med lokoregional sjukdom i övre esofagus och bör utföras av centrum med stor erfarenhet [97, 98].

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



Ventrikeltub är den vanligaste rekonstruktionen efter esofagusresektion i Sverige. I andra hand används i regel kolon, som enkelt kan fås att nå ända upp på halsen vid behov, men även tunntarmen kan användas vid distal esofagusresektion. Fördelen med ventrikeltubrekonstruktion är att den är relativt robust vad gäller kärlförsörjning, oftast räcker upp till halsen samt endast kräver en anastomos. Kolon- och tunntarmsgrafter kräver fler anastomoser, och framför allt tunntarmen räcker p.g.a. tarmcirkulationen sällan högre upp än till mellersta torax. En stor nackdel med koloninterponat är dess benägenhet att på sikt elongeras vilket skapar krökar i interponatet med försämrade passage som följd.

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

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



lika utförlig som vid transtorakal resektion och operationsmetoden är därför inte ett förstahandsval.

10.2.3 Onkologisk behandling vid resektabel esofaguscancer

Rekommendationer

Skivepitelcancer:

Patienter i gott skick med cT3-4a eller cN+ bör erbjudas neoadjuvant kemoradioterapi + kirurgi eller definitiv kemoradioterapi:

- Neoadjuvant kemoradioterapi med radioterapi till 41,4 Gy givet med 1,8 Gy/fraktion och fem konkomitanta veckodoser paklitaxel (50 mg/m²) + karboplatin (AUC 2) som i CROSS-studien (+++).
- Patienter som efter neoadjuvant kemoradioterapi har opererats radikalt och som ej har histopatologisk komplett remission bör värderas för adjuvant nivolumabbehandling i 1 år (+++).
- Definitiv kemoradioterapi med radioterapi till ca 50 Gy givet med 1,8 eller 2 Gy/fraktion konkomitant med oxaliplatin/cisplatin + 5-FU eller paklitaxel + carboplatin (+++)

Adenocarcinom:

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

- Perioperativ fluoropyrimidin- och oxaliplatinbaserad kemoterapi där standardregim är FLOT (alternativt FOLFOX beroende på allmäntillstånd) 4 cykler före och 4 cykler efter kirurgi (++++)
eller
neoadjuvant kemoradioterapi enligt CROSS (++++)).
- Patienter som efter neoadjuvant kemoradioterapi har opererats radikalt och som ej har histopatologisk komplett remission bör värderas för adjuvant nivolumab 1 år (+++).
- Om dMMR eller MSI-H bör man överväga enbart kirurgi (++) men neoadjuvant kemoradioterapi kan övervägas (+).

Generellt:

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

10.2.3.1 Bakgrund

För att förbättra prognosen efter kurativt syftande resektionskirurgi har olika strategier studerats i syfte att öka chansen till radikalt ingrepp och minska risken för lokalrecidiv och fjärrmetastasering. Det finns en uppsjö med studier på olika varianter av neoadjuvant och/eller adjuvant kemoradioterapi eller kemoterapi men många av de tidiga studierna är små och kunde inte påvisa någon överlevnadsvinst. Metaanalyser [99] har dock visat att onkologisk tilläggsbehandling är prognostiskt gynnsamt men behandlingsuppläggen i de ingående studierna var mycket varierande vilket gör resultaten svårtolkade vad gäller specifik behandlingsrekommendation. På senare år har man även börjat ta alltmer hänsyn till den histologiska subtypen (skivepitelcancer vs adenocarcinom). Baserat på metaanalyser och större fas III-studier har två huvudsakliga behandlingsvarianter utkristalliserats:

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

10.2.3.2 Neoadjuvant kemoradioterapi

Sjöquists metaanalys visade, jämfört med kirurgi enbart, en överlevnadsvinst med neoadjuvant kemoradioterapi vid både skivepitelcancer och adenocarcinom. Olika stråldoser och cytostatikaregimer har använts men på senare år har man landat på en total stråldos på 40–50 Gy givet med 1,8–2 Gy per fraktion. 5-Fu + cisplatin/oxaliplatin eller paklitaxel + karboplatin är vanligt använda regimer.

Den holländska CROSS-studien [14, 100] är en fas III-studie som randomiserade patienter mellan kirurgi enbart och neoadjuvant



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

Den skandinaviska studien NeoRes II [101] med ett CROSS-liknande upplägg och randomisering mellan operation 4–6 veckor (kontrollarm) och 10–12 veckor (experimentarm) efter avslutad neoadjuvant kemoradioterapi visade inte någon statistisk skillnad i 90-dagarsmortalitet men dock en stark trend mot sämre långtidsöverlevnad vid senarelagd operation [102].

Tillägg av trastuzumab till neoadjuvant kemoradioterapi vid HER2-positiva adenocarcinom har inte visat någon överlevnadsvinst [103].

CheckMate-577-studien [104] som inkluderade patienter med skivepitelcancer eller adenocarcinom som genomgått neoadjuvant kemoradioterapi följt av radikal kirurgi (R0-resektion) utan histopatologisk komplett respons randomiserade mellan ett års adjuvant nivolumab (PD-1-hämmare) och placebo. Med nivolumab sågs förbättrad sjukdomsfri överlevnad (22,4 vs 11,0 månader, HR 0,69). Total överlevnad har ej ännu rapporterats. Subgruppsanalyser antyder större nytta vid lokalisation i esofagus jämfört med cardia och vid skivepitelcancer jämfört med adenocarcinom. PD-L1 uttryck i tumörceller (TPS) var ej prediktivt men en post hoc analys visade nytta framför allt vid PD-L1 CPS ≥ 5 .

10.2.3.3 Neoadjuvant eller perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi

Brittiska MAGIC-studien [105] jämförde kirurgi med perioperativ epirubicin + cisplatin + 5-Fu hos patienter med gastroesofageala adenocarcinom (74 % ventrikel). I kombinationsarmen sågs en signifikant förbättrad 5-årsöverlevnad (36 vs 23 %, HR 0,75). En för diagnosgruppen mer representativ studie är franska FFCD 9703 [106] där 75 % av patienterna hade adenocarcinom

i distala esofagus eller gastroesofageala övergången. Man randomiserade mellan kirurgi enbart och perioperativ 5-Fu + cisplatin och för den senare gruppen sågs en signifikant förbättrad 5-årsöverlevnad (38 vs 24 %, HR 0,69).

Den tyska FLOT4-studien på över 700 patienter med adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången randomiserade mellan perioperativ FLOT (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin + docetaxel) och ECF/X (epirubicin + cisplatin + fluoropyrimidin). I fas II-delen [107] sågs bättre histopatologisk komplett respons med FLOT (16 vs 6 %). I fas III-delen [108] sågs en signifikant förbättrad medianöverlevnad med FLOT (50 vs 35 månader, HR 0,77) och 5-årsöverlevnad (45 vs 36 %). Eftersom 56 % av patienterna hade adenocarcinom i gastroesofageala övergången (Siewert typ I–III) bör FLOT betraktas som standardregim vid perioperativ kemoterapi även vid adenocarcinom i esofagus.

Den skandinavisk fas II-studie, INTENSE, undersöker FOLFOXIRI (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin + irinotekan) som perioperativ kemoterapi vid adenocarcinom i gastroesofageala övergången (Siewert typ I–III) och ventrikel är färdiginkluderad men data föreligger ännu inte. Pågående randomiserade studier (KEYNOTE-585, MATTERHORN, DANTE) undersöker värdet av tillägg med PD-(L)1-hämmare till perioperativ FLOT. Tidiga data från dessa studier pekar på en förbättrad histopatologisk respons men den enda studien (KEYNOTE-585) som i nuläget har rapporterat överlevnadsdata har hittills inte visat någon överlevnadsvinst.

10.2.3.4 Val av onkologisk tilläggsbehandling

Skivepitelcancer

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

Adenocarcinom

Såväl neoadjuvant kemoradioterapi som neoadjuvant/perioperativ kemoterapi kan rekommenderas. Äldre randomiserade studier [109–112] som jämfört modaliteterna har visat att kemoradioterapi gav en bättre histopatologisk respons, ökad andel R0-resektioner och ypN0 men ingen signifikant överlevnadsvinst. På ASCO 2021 presenterades resultaten från Neo-AEGIS-studien som randomiserade mellan kemoradioterapi enligt CROSS och perioperativ kemoterapi men ingen skillnad i överlevnad kunde påvisas [113].



Ett observandum är att 85 % av de som fick perioperativ kemoterapi behandlades med MAGIC-liknande regim (ECF/ECX/EOF/EOX) och endast 15 % erhöLL FLOT som vi idag vet är en bättre behandling. Den tyska fas III-studien ESOPEC [114] som randomiserade mellan CROSS och FLOT har ej ännu rapporterat några resultat.

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

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

10.2.3.5 Särskilda situationer och överväganden

cT2N0

Vid tidig esofaguscancer (stadium I-II enligt TNM 5) kunde den franska fas III-studien, FFCD 9901 [115] med 5-Fu + cisplatin och radioterapi till 45 Gy inte påvisa någon förbättrad överlevnad med neoadjuvant kemoradioterapi jämfört med enbart kirurgi men däremot ökad postoperativ mortalitet i kombinationsarmen (11 vs 3 %). Tolkningen av dessa resultat har dock debatterats [116-118] i ljuset av resultaten från CROSS-studien. En fransk retrospektiv genomgång [119] kunde inte påvisa någon fördel med neoadjuvant behandling vid cT2N0 oavsett histologisk subtyp eller modalitet trots att hälften av patienterna visade sig ha pN+, dock gavs adjuvant behandling till de direktopererade i 12 % av fallen med skivepitelcancer och 25 % av fallen med adenocarcinom. Retrospektiva genomgångar på större patientmaterial från amerikanska National Cancer Data Base [120] har inte heller kunnat påvisa nytta med neoadjuvant behandling vid cT2N0, dock sågs att för de patienter som opererats direkt och befanns ha pN+ så gick det sämre för de som ej fick adjuvant behandling jämfört med de neoadjuvant behandlade [121]. Sammantaget får eventuell nytta med onkologisk tilläggsbehandling vid cT2N0 i nuläget betraktas som oklar. Det ska dock tilläggas att det i praktiken kan vara vanskligt att avgöra om en tumör är cT2 eller cT3.

R1-resektion

Det är angeläget att PAD diskuteras på MDK med operatör och patolog för att försäkra sig om att det verkligen är en äkta R1-resektion (mikroskopiskt bristande radikalitet). Prospektiva studier saknas men retrospektiva genomgångar [122-124] pekar på en förbättrad överlevnad med adjuvant onkologisk behandling. Om patienten har erhållit neoadjuvant kemoradioterapi förordas expektans men om neoadjuvant kemoradioterapi ej givits kan man, om okomplicerat postoperativt förlopp, patient i gott skick och få andra riskfaktorer i PAD, överväga adjuvant kemoradioterapi (slutdos 40–45 Gy).

R2-resektion

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

10.2.4 Definitiv kemoradioterapi

Rekommendationer

- Patienter i gott skick med esofaguscancer som inte kan/vill bli opererade eller med cT4b bör övervägas för definitiv kemoradioterapi (+++).
- Total stråldos bör vara 50–50,4 Gy givet med 1,8–2 Gy per fraktion (+++).
- Man bör överväga att strålbehandla elektiva lymfkörtelstationer om förväntad toxicitet så medger (+), dock är isolerade regionala lymfkörtelrecidiv sällsynta.
- Den konkomitanta kemoterapin bör vara 5-Fu + cisplatin (++++) eller 5-Fu + oxaliplatin (+++) eller paklitaxel + karboplatin (++). För definitiv kemoradioterapi vid cervikal esofaguscancer, se avsnitt [10.1.2](#).
- Patienter i gott skick med skivepitelcancer och tumörstadium cT3-4a eller cN+ skall erbjudas definitiv kemoradioterapi (+++) eller neoadjuvant kemoradioterapi följt av kirurgi (+++). Samma behandlingsalternativ kan övervägas för patienter med tumörstadium cT2N0 (+).



10.2.4.1 Bakgrund

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

Amerikanska RTOG 8501 [125, 126] visade att definitiv kemoradioterapi vid esofaguscancer var överlägset definitiv radioterapi med en 5-årsöverlevnad på 26 % jämfört med 0 %, varför enbart radioterapi får betraktas som en palliativ behandling. Efterföljaren INT 0123/RTOG 9405 [89] med 5-Fu- och cisplatinbaserad kemoradioterapi randomiserade mellan slutdos 50,4 Gy och 64,8 Gy utan att påvisa vare sig förbättrad överlevnad eller lokal kontroll med den högre stråldosen. Den franska PRODIGE 5/ACCORD 17 [127] med radioterapi till 50 Gy jämförde konkomitant 5-Fu + cisplatin med modifierad FOLFOX4 och kunde inte påvisa någon skillnad i överlevnad men FOLFOX4 bedömdes kunna vara ett säkrare och smidigare alternativ.

10.2.4.2 Definitiv kemoradioterapi vs kirurgi

Två västerländska studier [109, 128] på framför allt skivepitelcancer randomiserade mellan definitiv kemoradioterapi och neoadjuvant kemoradioterapi följt av kirurgi. Ingen skillnad sågs i överlevnad men däremot en bättre lokal kontroll med kirurgi som dock medförde ökad mortalitet. En mindre kinesisk studie [129] på skivepitelcancer randomiserade mellan definitiv kemoradioterapi och kirurgi och kunde inte visa någon skillnad i överlevnad.

I den globala NEEDS-studien som utgår från Karolinska randomiserar patienter med resektabel skivepitelcancer i esofagus mellan neoadjuvant kemoradioterapi + kirurgi (standardarm) och definitiv kemoradioterapi med noggrann uppföljning och salvagekirurgi vid behov [130].

10.2.4.3 Kemoterapi vid definitiv kemoradioterapi

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

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

Veckodos paklitaxel + karboplatin som användes i CROSS-studien har vid definitiv kemoradioterapi ej jämförts med ovan nämnda regimer i randomiserade studier men en retrospektiv holländsk genomgång [131] där man jämförde 5-Fu + cisplatin med paklitaxel + karboplatin talade för att den senare regimen var mer tolerabel och gav likvärdig överlevnad.

10.2.4.4 Radioterapi vid definitiv kemoradioterapi

Eftersom bristande kontroll av primärtumören är vanligt [132, 133] finns en rational för doseskalering, men eftersom INT 0123 inte kunde påvisa någon fördel med en högre total stråldos, har 50–50,4 Gy givet med 1,8–2 Gy per fraktion varit standard sedan dess. Denna studie gjordes under sent 90-tal och utvecklingen har sedan dess gjort stora framsteg avseende bildiagnostik och radioterapitekniker. En retrospektiv genomgång [134] på mer än 6 000 patienter från amerikanska National Cancer Data Base behandlade 2004–2012 kunde dock inte påvisa någon överlevnadsvinst med total stråldos över 50,4 Gy.

De nyare randomiserade studierna ARTDECO [135] och CONCORDE/PRODIGE 26 har inte kunnat påvisa någon nytta med doseskalering från 50,4 till 61,6 Gy respektive från 50 till 66 Gy. Brittiska SCOPE2 [136] som undersöker doseskalering från 50 till 60 Gy pågår. Ett observandum är att stråldoser ≥ 55 Gy avsevärt kan öka den postoperativa morbiditeten och mortaliteten vid eventuell salvagekirurgi [77].

Det finns en stor heterogenitet vad gäller targetvolym och marginaler i olika studier och riktlinjer. Recidiv manifesterar sig ofta som lokalrecidiv och/eller fjärrmetastasering och isolerade regionala lymfkörtelrecidiv är sällsynta varför det är oklart om man förbättrar överlevnaden med bestrålning av elektiva lymfkörtelstationer [80]. En randomiserad kinesisk studie [81] har dock visat en överlevnadsvinst med elektiv lymfkörtelbestrålning. Vid bestrålning av elektiva lymfkörtlar är slutdosen till dessa ofta 40–45 Gy.

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

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

En amerikansk grupp har tagit fram ett konsensusdokument [137] med förslag på targettritning och CTV-atlas vid behandling med IMRT (intensity-modulated radiotherapy). I en publikation [138] från Holland redogörs för sannolikheten



för lymfkörtelspridning i olika situationer och det ges även rekommendationer angående vilka lymfkörtelstationer (japansk klassifikation) som kan bestrålas elektivt med hänsyn till lokaliseringen av primärtumören.

Ett utdrag från protokollet (bilaga 1) för ovan nämnda NEEDS-studien rörande strålbehandlingstekniker och targetritning inklusive elektiva lymfkörtelstationer [139].

Vad gäller radioterapiteknik så är det i nuläget inte bevisat att moderna radioterapitekniker som IMRT, VMAT (volumetric-modulated arc therapy), tomoterapi eller protonterapi ger förbättrad överlevnad jämfört med 3D-CRT (3D conformal radiotherapy) även om retrospektiva genomgångar antyder det [140].

Vad gäller uppföljning efter definitiv kemoradioterapi, se avsnitt 14.5.2-14.5.3.

10.3 Ventrikelcancer inklusive Cardia Siewert typ III

Rekommendation

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

10.3.1 Val av behandling

Standardbehandling av ventrikelcancer är en kombination av kirurgisk resektion och onkologisk behandling, se tabell 6 nedan. För ytlig cancer finns fler överväganden att göra, se avsnitt 10.4. För ventrikelcancer i tumörstadierna II och III finns i dag stark evidens för att perioperativ kemoterapi förbättrar prognosen jämfört med enbart kirurgi när det gäller västerländska populationer [105]. Från asiatiska studier finns god evidens för att enbart postoperativ behandling också ger förbättrad överlevnad [141, 142].

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

Tabell 6. Översikt av förstavals-behandlingsstrategier för ventrikelcancer beroende på kliniskt stadium

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

10.3.2 Kirurgisk behandling

Rekommendationer

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

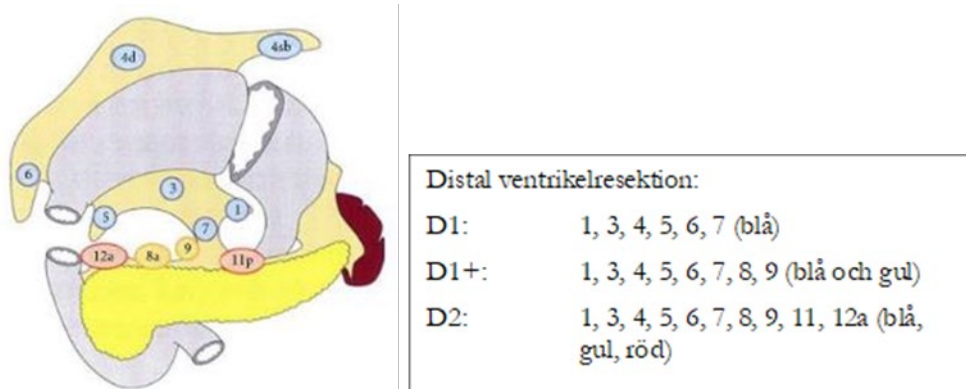
10.3.2.1 Bakgrund

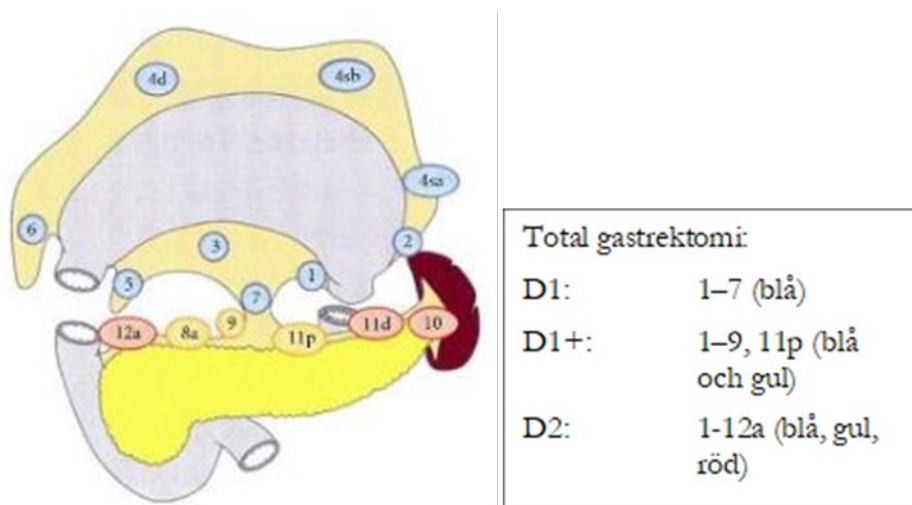
Målsättningen med resektionskirurgi vid ventrikelcancer är att optimera cancerbehandlingen med minsta möjliga kirurgiska trauma. I praktiken innebär detta att man eftersträvar radikal resektion av primärtumören samt utrymning av regionala lymfkörtelstationer.

10.3.2.2 Lymfkörteldissektion

Mönstren för spridning till regionala lymfkörtelstationer är väl kartlagda i ett flertal arbeten från Japan [143]. Man kan utifrån dessa data prediktera risken för metastaser i enskilda lymfkörtelstationer utifrån primärtumörens läge och utbredning. Redan på 1960-talet kom den första versionen av en klassifikation av lymfkörtelstationer där man utifrån varje primärtumörläge definierade de regionala lymfkörtelstationer som har störst metastasrisk (N1), näst störst risk (N2) respektive minst risk (N3). Utifrån detta definierade man sedan lymfkörtelutrymningen som D1 om den innefattade alla N1-stationer, D2 om den innefattade både N1 och N2, och så vidare [143]. I den senaste versionen av de japanska riktlinjerna har man frångått den något komplicerade individuella definitionen av D1 och D2 utifrån primärtumörens specifika läge och i stället definierat en standardmetod för D1, D1+ och D2 för distal gastrektomi (distala tumörer) respektive total gastrektomi (tumörer i mellersta och proximala ventrikeln) (figur 9 och 10).

Figur 9. Distal ventrikelresektion



Figur 10. Total gastrektomi

I dag finns belegg för att D2-utrymning ger bättre långtidsöverlevnad jämfört med D1-utrymning för tumörstadium II–III, både från en taiwanesisk studie och från en långtidsuppföljning av den nederländska D1- och D2-studien [144, 145]. För s.k. tidig ventrikelcancer, dvs. T1Nx, bedöms D1+ vara lika effektivt som D2 ur onkologisk synvinkel [143]. I en del fall av tidig ventrikelcancer begränsas tumören till mukosan, dvs. infiltrerar inte submukosan (T1a), och för dessa är endoskopisk resektion förstahandsbehandling. Endoskopisk resektion kan också vara tillräcklig behandling för vissa ytligt submukosa-penetrerande T1b-tumörer med gynnsam riskprofil.

Japansk ventrikelcancerkirurgi med D2-lymfkörtelutrymning har inneburit en enastående förbättring av den stadiespecifika överlevnaden i ventrikelcancer i Japan [143]. Därför trodde man länge att prognosen skulle bli ännu bättre med ytterligare utvidgning av lymfkörtelutrymningen, innefattande lymfkörtelstationer paraaortalt, retropankreatiskt, och i anslutning till gallgång och vena porta i ligamentum hepatoduodenale. Dessa mycket utvidgade körtelutrymningar kallades under en period för D3, men definitionen av vilka stationer som ingår i D3 har varierat och numera kallas alla lymfkörtelutrymningar som överstiger D2 för D2+ [146]. Det har dock visat sig att D2+ inte ger bättre långtidsöverlevnad för patienter i stadium II–III jämfört med D2, utan i stället signifikant mer morbiditet [147]. Däremot finns data som talar för att man kan uppnå bot i selekterade fall med D2+ vid begränsad paraaortal metastasering [147]. Denna typ av utvidgad kirurgi bör dock i första hand ske inom ramen för vetenskapliga protokoll. Likaså finns ett flertal fallserier med dokumenterad långtidsöverlevnad vid resektion av ventrikelcancer och levermetastaser med begränsad utbredning efter god



respons på neoadjuvant cytostatika. Även denna typ av behandling bör förbehållas prospektiva studier.

10.3.2.3 Typer av resektion

För diskussion kring ytlig cancer hänvisas till avsnitt [10.4 Ytlig cancer](#).

Grundbehandlingen för tidig ventrikelcancer med submukosainvasion, T1b, är distal gastrektomi (tumör i distala eller mellersta magsäcken) eller total gastrektomi (tumör i mellersta eller proximala magsäcken), med lymfkörtelutrymning enligt D1+ (figur 8 och 9).

För ventrikelcancer T2–T4aNxM0 rekommenderas distal gastrektomi (tumör i distala magsäcken) eller total gastrektomi (tumör i mellersta eller proximala magsäcken), med lymfkörtelutrymning enligt D2 (figur 8 och 9). I enlighet med de senaste japanska riktlinjerna rekommenderas i normalfallet inte splenektomi vid total gastrektomi, vilket annars krävs för god utrymning av lymfkörtelstation 10 (mjälthilus). Splenektomi med utrymning av station 10 bör göras vid total gastrektomi vid T2–T4 med tydligt engagemang av mellersta eller proximala majorsidan [146]. Vid överväxt på andra organ, exempelvis mjälte, pankreas eller lever, rekommenderas resektion en bloc, om det kan göras radikalt, samt tillämplig lymfkörtelutrymning för distal eller total gastrektomi enligt D2.

I den tidiga D2-gastrektomin var det självklart med s.k. bursektomi, dvs. excision av peritoneum från bursa omentalis posteriora begränsning (kolon transversum-mesenteriet samt pankreas framsida). I dag utförs bursektomi i Japan på ett mer selektivt vis och rekommenderas i de japanska riktlinjerna i försiktiga ordalag enbart vid kurativt syftande resektioner av primärtumörstadium T3–T4. Det finns nu också publicerade data från en interimsanalys av en japansk randomiserad studie som påvisar viss överlevnadsfördel för patienter med T3–T4 [148]. Med bakgrund av detta ofullständiga evidensläge kan bursektomi genomföras vid kurativ resektion av primärtumörer T3–T4, av kirurger med vana av detta, men det finns ännu inte tillräcklig evidensgrund för att säga att det bör göras.

10.3.2.4 Makroskopiska resektionsmarginaler

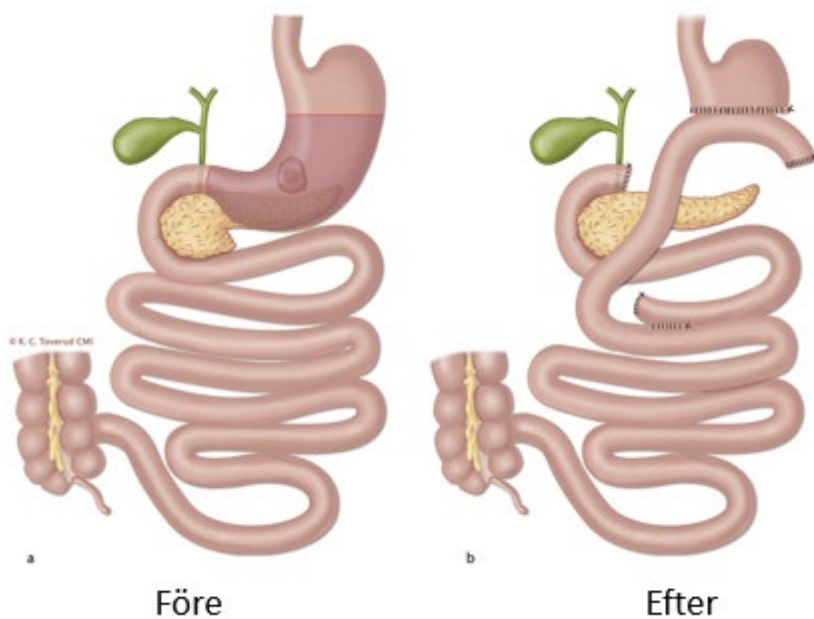
Vid tidig cancer, T1Nx, rekommenderas minst 2 cm makroskopisk longitudinell resektionsmarginal [79]. Vid makroskopiskt välvägränsad cancer > T1, Borrmann 1–2, rekommenderas minst 3 cm makroskopisk longitudinell resektionsmarginal. Vid mer diffust avgränsad cancer, Borrmann 3–4, rekommenderas en marginal på minst 5 cm [146]. Oavsett det makroskopiska

utseendet rekommenderas minst 5 cm marginal vid histologiskt konstaterad diffus cancer. Vid Borrmann 1–2, eller histologiskt diffus cancer, bör fryssnitt med intraoperativ histologisk undersökning alltid genomföras på proximal resektionsrand och vid marginal i närheten av 5 cm även på distal resektionsrand. Även vid välvgränsad och histologiskt icke-diffus cancer bör man vara generös med fryssnitt i den proximala resektionsranden.

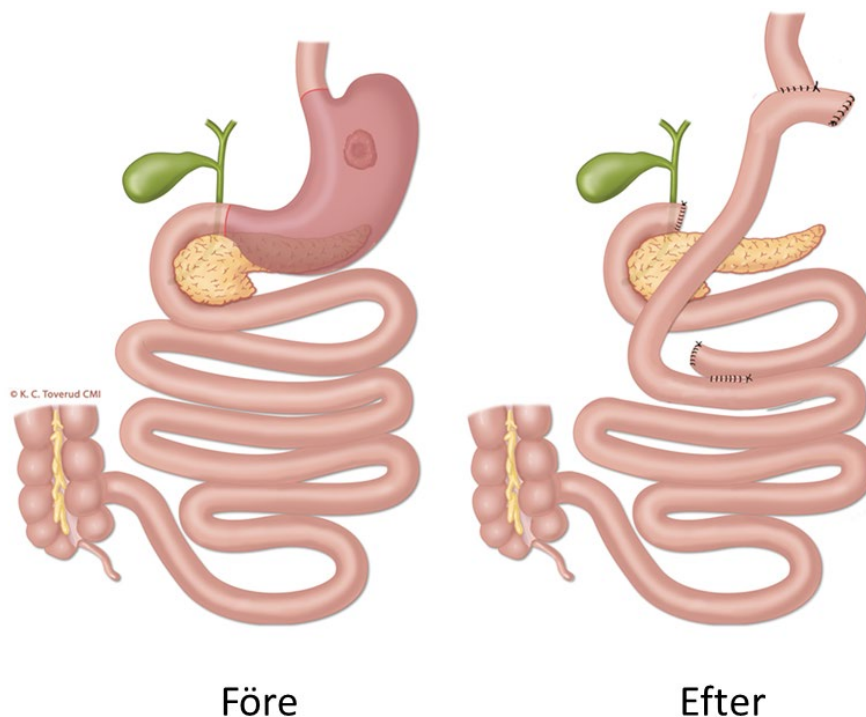
10.3.2.5 Rekonstruktioner

Vid distal gastrektomi rekommenderas rekonstruktion med såväl Roux-en-Y som omega-loop (BII) (figur 11), eftersom evidens saknas för att endera skulle innebära några signifikanta fördelar. Likaså saknas evidens för antekolik respektive retrokolisk rekonstruktion, och den enskilda kirurgen får därför välja utifrån en egen bedömning.

Figur 11. Rekonstruktion efter partiell gastrektomi med Roux-en-Y



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

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

10.3.3 Onkologisk behandling vid resektabel ventrikelcancer

Rekommendationer

- Patienter i gott skick med adenocarcinom i ventrikeln cT2-4a eller cN+, cM0 bör erbjudas perioperativ fluoropyrimidin- och oxaliplatinbaserad kemoterapi där standardregim är FLOT (alternativt FOLFOX beroende på allmäntillstånd), 4 cykler före och 4 cykler efter kirurgi (++++).
- Om dMMR eller MSI-H så överväg kirurgi enbart (++).
- Om R1/R2-resektion kan kemoradioterapi övervägas i selekterade fall (+).
- Det är av yttersta vikt att allmäntillstånd och nutritionsstatus monitoreras och optimeras före, under och efter neoadjuvant behandling så att patienten är i skick för kommande kirurgi.
- Patienter som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk tilläggsbehandling bör värderas för kirurgi enbart, annars endast palliativa åtgärder.
- Om det av någon anledning ej har kunnat ges neoadjuvant behandling men patienten efter resektionskirurgi är i gott skick kan man överväga antingen adjuvant kemoradioterapi (++) eller adjuvant kemoterapi (++).

På samma sätt som vid esofaguscancer har olika onkologiska strategier undersökts i syfte att förbättra överlevnaden. De tre dominerande modaliteterna är perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi, adjuvant kemoradioterapi och adjuvant kemoterapi.

10.3.3.1 Perioperativ (neoadjuvant + adjuvant) kemoterapi

Brittiska MAGIC-studien [105] på patienter med gastroesofageala adenocarcinom (74 % ventrikeltumor) presenterades 2006 och visade att perioperativ ECF (epirubicin + cisplatin + 5-Fu), jämfört med enbart kirurgi, ökade 5-årsöverlevnaden från 23 % till 36 % (HR 0,75). Eftersom REAL-2-studien [149] på palliativa patienter visade en förlängd överlevnad med EOX (epirubicin + oxaliplatin + capecitabin) jämfört med ECF blev perioperativ EOX standardbehandling i Sverige. En senare fransk studie, FFCD 9703 [106] hade ett liknande upplägg men utan epirubicin och endast 25 % av de gastroesofageala adenocarcinomen utgjordes av ventrikeltumor. I denna studie var 5-årsöverlevnaden 38 % i den perioperativa armen jämfört med 24 % för kirurgi enbart (HR 0,69).

Dessa studier har etablerat perioperativ fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi som standardbehandling i Europa. Ett observandum med detta upplägg är att endast en minoritet av patienterna i de perioperativa studierna klarade att fullfölja den adjuvanta delen vars nytta har ifrågasatts. Prospektiva studier i frågan saknas och retrospektiva genomgångar [150, 151] har motstridiga slutsatser. EORTC 40954 [152] visade ingen överlevnadsfördel med neoadjuvant 5-Fu + cisplatin jämfört med kirurgi enbart, dock avbröts studien i förtid.

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

Den skandinavisk fas II-studie, INTENSE, undersöker FOLFOXIRI (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin + irinotekan) som perioperativ kemoterapi vid adenocarcinom i gastroesofageala övergången (Siewert typ I-III) och ventrikel är färdiginkluderad men data föreligger ännu inte. Pågående randomiserade studier (KEYNOTE-585, MATTERHORN, DANTE) undersöker värdet av tillägg med PD-(L)1-hämmare till perioperativ FLOT. Tidiga data från dessa studier pekar på en förbättrad histopatologisk respons men den enda studien (KEYNOTE-585) som i nuläget har rapporterat överlevnadsdata har hittills inte visat någon överlevnadsvinst.



10.3.3.2 Adjuvant kemoradioterapi

Amerikanska INT 0116 [153, 154] på adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången rapporterades 2001 och visade att adjuvant 5-Fu-baserad kemoradioterapi med radioterapi till 45 Gy gav en förbättrad överlevnad och recidivfrihet jämfört med enbart kirurgi. Detta var länge standardbehandling i USA men numera är perioperativ FLOT förstahandsval.

10.3.3.3 Adjuvant kemoterapi

På senare år har stora asiatiska studier kunnat påvisa en överlevnadsvinst med adjuvant kemoterapi, dessförinnan var det metaanalyser [155] som talade för viss nytta (även i västerländsk population).

Japanska ACTS-GC [141, 156] visade förlängd överlevnad med ett års adjuvant behandling med S1 (tegafur/gimeracil/oteracil), jämfört med enbart D2-kirurgi. Detta läkemedel är tillgängligt i Sverige och godkänt vid palliativ behandling men adjuvanta studier på västerländsk population saknas. I en uppföljande japansk studie, JACCRO GC-07, sågs att tillägg med docetaxel till S1 ytterligare förbättrade överlevnaden [157].

Den asiatiska CLASSIC-studien [142, 157, 158] med adjuvant capecitabin + oxaliplatin i sex månader visade jämfört med enbart D2-kirurgi en förbättrad 5-årsöverlevnad.

Två italienska fas III-studier [159, 160] har undersökt värdet av att intensifiera den adjuvanta kemoterapien men inte kunnat påvisa någon förbättrad överlevnad med kombinationskemoterapi jämfört med 5-Fu i monoterapi.

Adjuvant intraperitoneal kemoterapi har framför allt studerats i Asien med en del intressanta resultat [161] men eventuell nytta behöver påvisas i större randomiserade studier samt i västerländsk population.

10.3.3.4 Kemoterapi vs kemoradioterapi

Den holländska CRITICS-studien [162] där även flera svenska centra deltog undersökte om adjuvant kemoradioterapi efter neoadjuvant kemoterapi och kirurgi kunde förbättra överlevnaden jämfört med adjuvant kemoterapi men någon överlevnadsvinst kunde inte påvisas och för de som inledde adjuvant behandling gick det sämre för de som fick kemoradioterapi [163].

Ett omvänt koncept med neoadjuvant kemoradioterapi vs kemoterapi, följt av kirurgi och adjuvant kemoterapi testas i den från Australien initierade studien TOP GEAR [164].

10.3.3.5 Särskilda situationer och överväganden

Ingen neoadjuvant behandling given

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

R1-resektion

Det är angeläget att PAD diskuteras på MDK med operatör och patolog för att försäkra sig om att det verkligen är en äkta R1-resektion. Prospektiva studier saknas men en stor retrospektiv holländsk genomgång [165] pekar på en förbättrad överlevnad med adjuvant kemoradioterapi. I ovan nämnda CRITICS-studien antydde subgruppsanalys att det vid R1-resektion var bättre med adjuvant kemoterapi jämfört med kemoradioterapi. Vid R1-resektion bör man utifrån övriga riskfaktorer i PAD värdera om det är risken för lokalrecidiv eller fjärrmetastasering som hotar patienten mest och endast vid det förra överväga adjuvant kemoradioterapi (slutdos 40–45 Gy), i stället för kemoterapi.

R2-resektion

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

Patienter som inte bedöms tåla resektionskirurgi kombinerat med onkologisk tilläggsbehandling

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

Signetringscellscancer

Även om denna allt vanligare subtyp av adenocarcinom ofta svarar sämre på onkologisk behandling finns idag inget bevisat stöd för att modifiera behandlingsupplägget [166].

Defekt mismatch repair (dMMR) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H)

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



Allt fler retrospektiva studier, *post hoc* analyser på prospektiva studier samt en metaanalys talar för att det vid dMMR eller MSI-H är en mycket god prognos med enbart kirurgi och att det ofta är en dålig histopatologisk respons på neoadjuvant kemoterapi samt att det inte verkar finnas någon överlevnadsvinst (några studier pekar t o m på sämre överlevnad) med neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi [[167-169](#), [170](#), [171-174](#)]. Ett observandum är att i DANTE-studien [[175](#)] sågs histopatologisk komplett respons hos 5 av 12 patienter med MSI-tumör som behandlades med FLOT. Denna responsrat överstiger vida den som sågs i FLOT4-studien varför utfallet måste tolkas med stor försiktighet men pekar på att det trots allt finns MSI-tumörer som kan svara bra på kemoterapi även om det är sällsynt. Sammantaget talar dock ovan nämnda överlevnadsdata för att om dMMR/MSI-H bör man överväga kirurgi enbart, oavsett tumörstadium. Mindre enarmade fas II-studier med neoadjuvant nivolumab + ipilimumab (NEONIPIGA) respektive neoadjuvant tremelimumab + durvalumab (INFINITY) har visat en hög histopatologisk komplett resonerat på ca 60 %. Detta är lovande data som behöver bekräftas i större studier och med tillräckligt lång uppföljning avseende överlevnad [[176](#), [177](#)].

10.4 Ytlig cancer

Neoplastiska förändringar i gastrointestinalkanalen anges som ytliga när det endoskopiska utseendet talar för att invasivitetsdjupet är begränsat till mukosa eller submukosa. Vägledande är dess utseende enligt Paris-klassifikationen (se avsnitt [7.2.1 Gastroskopi](#)). I retrospektiva studier på resektionsmaterial har man värderat risken för submukosal invasion vid de olika subtyperna av ytliga neoplastiska förändringar. Vid typ 0–I är diametern på förändringen avgörande för submukosal invasion. För typ 0–II ökar risken vid lätt nedsänkta förändringar och hos typ 0–III är denna risk hög [[171](#)]. Submukosal invasion är vidare associerad med ökad risk för lymfkörtelmetastaser [[178](#), [179](#)]. Ytterligare faktorer av betydelse för lymfkörtelmetastaserisk är differentieringsgrad och lymfovaskulär invasion.

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

10.4.1 Högradig dysplasi (HGD) eller intramukosal cancer (IMC) av adenocarcinom typ i esofagus

Rekommendationer

- Vid förekomst av HGD eller IMC med makroskopisk förändring grad 0-I respektive 0-II enligt Paris-klassifikationen bör behandling ske genom EMR/ESD för korrekt histopatologisk stadiindelning. (+++) Därefter rekommenderas RFA-ablation av eventuell kvarvarande metaplastisk slemhinna för att minska risken för metakron cancer (+).
- Vid förekomst av HGD eller IMC utan förekomst av endoskopisk fokal lesion rekommenderas behandling genom RFA-ablation av engagerad slemhinna (+).
- Efter utförd endoskopisk resektion eller ablation rekommenderas gastroskopi med biopsitagning i resekerad och/eller abladerad slemhinna. Rekommenderade surveillanceintervall är 3 och 6 månader efter avslutad behandling och sedan årligen inom ett surveillanceprogram (+).
- Vid djupare engagemang, dvs. ytlig submukosal invasion (T1bsm1), uppskattas risken för lymfkörtelmetastas till upp mot 10 % och kirurgisk resektion bör då övervägas. Vid ännu djupare invasionsgrad (T1bsm2–3) är denna risk betydligt högre (26–67 %) och här rekommenderas kirurgisk resektion.

10.4.1.1 Endoskopisk resektionsbehandling

Vid resektion avlägsnas ett yttligt slemhinnestycke, medtagande slemhinna ned till submukosanivå, genom s.k. endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD). EMR eller ESD är därför en viktig diagnostisk metod för säkrare PAD och T-stadieindelning vid makroskopiskt synlig tidig neoplas i övre GI-kanalen.

American College of Gastroenterology rekommenderar sedan år 2000 endoskopisk terapi som primär behandling av högradig dysplasi (HGD) och intramukosal cancer (IMC) (T1m1–m3) i esofagus. Flera europeiska studier visar resultat med hög andel lokal remission och få komplikationer, vilket stödjer detta förhållningssätt. HGD och IMC är förenade med en mycket låg risk för utveckling av lymfkörtelmetastaser (1,3 %) såvida det ej föreligger en lågt differentierad cancer eller lymfovaskulär invasion [178, 179]. De kan dock inte värderas enbart genom material från tångbiopsier utan behöver bekräftas med EMR eller ESD [180, 181]. Vid djupare engagemang, dvs. ytlig submukosal invasion (T1sm1), uppskattas däremot risken för



lymfkörtelmetastas till upp mot 10 %, och vid ännu djupare invasionsgrad (T1sm2–3) är denna risk betydligt högre (26–67 %).

ESGE rekommenderar att endoskopisk resektion av tumörer skall utföras enbloc [182] EMR som utförs med diatermislynga innebär en begränsning i hur stora slemhinnestycken som kan avlägsnas. För att kunna säkerställa fria laterala resektionsmarginaler vid mer utbredda neoplasier kan resektionen därför behöva utföras i flera fraktioner, s.k. piece-meal-resektion. Denna strategi anses ogynnsam ur ett tumörbiologiskt perspektiv [181] men uppväger riskerna för komplikationer (blödning, perforation) vid tumörer < 15 mm i diameter enligt tillgängliga data från denna patientgrupp [182].

ESD är inte begränsad av storlek utan även stora neoplasier kan avlägsnas enbloc. Emellertid är ESD förenad med högre frekvens allvarliga biverkningar [183]. Det finns inga randomiserade studier som jämfört tumörfri långtidsöverlevnad efter EMR eller ESD i esofagus.

10.4.1.2 Ablationsbehandling

De ablativa endoskopiska teknikerna innebär destruktion av de ytliga slemhinnelagren genom tillförsel av energi genom olika modaliteter. Det finns principiellt tre olika former:

1. termisk destruktion med laser, multipolär elektrokoagulation (MPEC), argonplasmakoagulation (APC) och radiofrekvensablation (RFA)
2. kryoterapi
3. fotodynamisk terapi (PDT).

Det ablativa djupet är avgörande för resultatet, och det kan vara en källa till utveckling av strikturer (djup ablation) eller kvarstående djupa körtlar (ytlig ablation) i vilka adenocarcinom kan utvecklas. RFA är i nuläget den ablativa teknik som uppvisat störst reproducerbarhet i ablationsdjup med en hög frekvens av komplett avlägsnande av både metaplasi och dysplasi [184]. Uppföljningsstudier har dock visat återkomst av BE, även med utveckling av dysplasi och cancer, i upp till 33 % av patienterna efter 2 år. Därför är det motiverat med fortsatta uppföljningar med gastroskopikontroll inom surveillanceprogram [185].

Eradikeringsfrekvensen är särskilt betydelsefull eftersom patienter som påvisats med HGD eller tidig EAC har en hög risk (16–21,5 %) för malign transformation i kvarvarande metaplastisk slemhinna eller förekomst av metakron neoplasi efter endoskopisk behandling [181, 186].

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

Även vid höggradig dysplasi eller yttlig cancer av skivepiteltyp förekommer såväl synkron som metakron cancer [187]. Endoskopisk behandling av HGD och IMC har uppvisat en 5-årsöverlevnad på upp till 95 % med mycket ringa lymfkörtelmetastaserisk för T1m1–2-cancer [188, 189]. För denna patientgrupp finns data talande för att ESD bör väljas före EMR som resektionsmetod [182].

10.4.3 Ventrikel

Rekommendationer

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

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

Femårsöverlevnaden vid tidig ventrikelcancer i Japan rapporteras vara cirka 90 % oberoende av om man utfört gastrektomi och fullständig utrymning av primära och sekundära lymfkörtelstationer eller endoskopisk behandling [190, 191].

Histopatologiska data från resektionsmaterial vid tidig ventrikelcancer har visat låg förekomst av metastatiska förändringar, vilket tolkats som att gastrektomi för avlägsnande av regionala lymfkörtelstationer inte alltid är nödvändigt [192].

De kriterier som för närvarande tillämpas publicerades 2011 av The Japanese Gastric Cancer Association och innebär att tumörer < 20 mm diameter utan ulcererad slemhinna kan behandlas endoskopiskt som enda åtgärd, om de är högt eller medelhögt differentierade [146]. När dessa kriterier tillämpas ser man en sjukdomsspecifik fem- och tioårsöverlevnad på 99 % [193].



Vidareutvecklingen av ESD-tekniken har medfört att större enbloc-resektioner kunnat utföras [193, 194] och resultat från retrospektiva studier talar för att så kallade expanderade kriterier kan användas med bibehållna resultat under både kort och lång tid [195-197]. Dessa resultat måste dock verifieras i prospektiva studier innan de kan användas i klinisk praxis.

10.5 Komplikationer efter kirurgisk eller onkologisk behandling

10.5.1 Komplikationer efter esofaguscancerkirurgi

Esofagektomi är ett stort kirurgiskt ingrepp som är associerat med 90-dagars mortalitet på 5 % och betydande perioperativ morbiditet. Cirka hälften av de opererade patienterna (49 %) drabbas av kirurgiska eller/och medicinska komplikationer (Öppet NREV för åren 2018–2022).

De vanligaste medicinska komplikationerna efter esofaguscancerresektion är kardiovaskulära, respiratoriska och infektiösa.

Anastomosläckage (24 %) är den mest allvarliga kirurgiska komplikationen. Behandlingen kan vara konservativ med V-sond vid låga grader av läckage hos kliniskt icke påverkad patient eller mer invasiv med inläggning av Esosponge alternativt stent. Sällan övervägs reoperation med resektion av ventrikeltuben och esofagostomi. val av behandling beror på allvarlighetsgraden, lokaliseringen av läckaget och kliniska allmäntillståndet hos patienten.

Striktur av anastomosen är en komplikation som utvecklas efter anastomosläckage eller låg blodförsörjning i anastomosområdet. Risken för striktur är särskilt hög vid cervikal anastomos. Den behandlas med upprepade dilatationer och i vissa fall med stent. Vid sent uppkommen striktur bör tumörrecidiv uteslutas innan dilatation.

Långsam ventrikeltömning utvecklas hos en liten andel av patienterna efter esofaguskirurgi. Detta kan bero på vagotomi, ventrikeltubens storlek eller torkvering av ventrikeltuben. Om detta inte löser sig spontant eller med läkemedel (Metoklopramid, Erytromycin) inom en vecka bör gastroskopi med eventuell pylorusdilatation övervägas med tanke på den höga risken för aspiration hos dessa patienter.

Postoperativ chylothorax är en ovanlig komplikation som presenterar sig med högt flöde ur toraxdränet på grund av skada på ductus thoracicus. Flödet blir

större när patienten börjar med peroralt eller enteralt intag och vid fettrik mat. Behandlingen är konservativ i enkla fall med total parenteral nutrition eller fettreducerad mat och eventuellt tillägg av Somatostatinanalog. Tidig reoperation med identifiering och suturering av ductus thoracicus vid högt flöde rekommenderas med tanke på risken för infektion, sepsis och undernäring. En alternativ behandling är radiologisk intervention.

Heshet är det första symtomet vid skada på nervus laryngeus recurrens. Komplikationen är associerad med hög morbiditet på grund av risken för aspiration och utveckling av pneumoni.

Patienter med dumping får ofta symtom såsom svettning, hjärtklappning, takykardi, illamående och epigastrisk uppsvälldhet. Detta beror på snabb passage av hyperosmolära gastriska innehåll till jejunum. Symtomen utvecklas ofta efter det första året efter operationen. Behandling är i första hand nutritionell men medikamentell behandling kan ibland behövas. Kontakt med dietist rekommenderas.

10.5.2 Komplikationer efter ventrikelcancerkirurgi

Efter ventrikelcancerkirurgi drabbas cirka en tredjedel av patienterna av någon komplikation under första månaden (Öppet NREV för åren 2017–2021).

De vanligaste kirurgiska komplikationerna är anastomosläckage (7 %), intraabdominell abscess (5 %) och blödning (3 %), medan de vanligaste medicinska komplikationerna är pneumoni (5 %), sepsis (4 %) och allvarlig kardiovaskulär komplikation (3 %).

Läckage från en esophagojejunal anastomos kan åtgärdas med EsoSponge-behandling eller stent, medan läckage från en gastro-jejunostomi ibland kan clipsas endoskopiskt men ofta kräver reoperation.

En ovanlig men fruktad kirurgisk komplikation är duodenal blow-out, dvs. läckage från duodenalstumpen, vilket kan ge plötsliga och svåra buksmärter och snabbt försämrat allmäntillstånd till följd av att kraftigt retande galla eller bukspott läcker ut i bukhålan och ger peritonit. I fall med mildare symptom kan perkutant dränage och enteral nutrition fungera, medan man vid mer uttalade symptom ofta behöver reoperera för att åtgärda läckaget (resutur, stapling alternativt duodenostomi, till exempel via en perkutan Foleykateter) och dränera bukhålan.

På längre sikt är dumping inte helt ovanligt. Detta tillstånd uppkommer eftersom pylorus normala funktion att portionsvis släppa ner födan



till tunntarmen inte längre finns. Det uppkommer vanligen om man äter för mycket på en gång, äter alternativt dricker större mängd snabba kolhydrater eller om man dricker till måltiden som ytterligare bidrar till att skölja ner maten till tarmen. Symptomen kan vara relativt dramatiska med illamående, diarré, buksmärtor, kräkningar, takykardi, palpitationer, yrsel, matthet och blodtrycksfall men är ofarliga och går över om man lägger sig och vilar en stund. Behandling är i första hand nutritionell men medikamentell behandling kan ibland behövas. Kontakt med dietist rekommenderas.

10.6 Biverkningar vid onkologisk behandling av esofagus- och ventrikelcancer

Onkologisk behandling av esofagus- och ventrikelcancer kan idag innefatta strålbehandling, cytostatikabehandling, antikroppsbehandling och immunterapi (checkpointhämmare).

Flera olika grupper av cytostatika används för behandling i neoadjuvant, adjuvant eller palliativ fas.

Biverkningsprofilen för olika cellgifter skiljer sig delvis åt. Generellt påverkar alla cellgifter benmärgen i större eller mindre utsträckning, med risk för neutropeni, trombocytopeni och anemi. Neutropeni ökar risken för allvarliga infektioner. Trötthet, fatigue, är en annan biverkan som i stort sett all cytostatika ger upphov till.

Många behandlingar ger en påverkan på smaken och ibland mukosit med irritationer eller blåsor i munslemhinnan.

Ett flertal cytostatika kan ge upphov till diarré till följd av påverkan på tarmslemhinnan. Dessa diarréer kan ibland bli mycket allvarliga och kräva inneliggande vård.

Ett antal av de cytostatika som används vid esofagus- och ventrikelcancer ger nervpåverkan med risk för kvarstående framför allt perifera neuropatier som i allvarliga fall kan påverka funktionen i händer och fötter.

Behandling med trastuzumab kan orsaka hjärtsvikt.

Immunterapi kan ge upphov till immunrelaterade biverkningar som tex hepatit, tyroidit, mukosit, kolit, hypofysit, hudutslag mm. I stort sett alla kroppens vävnader kan drabbas av autoimmuna biverkningar. Ofta är biverkningarna milda, men de kan ibland bli allvarliga och kräva behandling.

I [Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare](#) kan man läsa mer om immunrelaterade biverkningar och hur dessa ska hanteras.

Mer information om behandlingsbiverkningar finns att läsa i [Nationella regimbiblioteket, Matstrups- och magsäckscancer](#).

Strålbehandling kan ge upphov till både tidiga och sena biverkningar. De tidiga biverkningarna uppstår i samband med och någon till några veckor efter behandlingen. Strålbehandlingen ger en övergående inflammation i det strålbehandlade området med ökad smärta och svårigheter att nutriera sig som följd. Många patienter som genomgår strålbehandling på grund av esofaguscancer har nutritionsbesvär redan innan start av behandling. Vid strålning av cervikal esofaguscancer kan även slemhinnorna i svalget påverkas vilket ger svårigheter och smärtor vid sväljning. Sena biverkningar kan komma relativt lång tid efter behandlingen. Här är variationen stor mellan olika personer. Exempel på sena biverkningar är hypotyreos vid strålning mot halsen, lungförändringar och stram hud. Fistlar är en mycket ovanlig sen biverkan av strålbehandling.

10.7 Anestesiologiska aspekter vid resektionskirurgi

Sammanfattning

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

Rekommendationer

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

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

10.7.1 Preoperativ bedömning

Patienter som genomgår esofagusresektion har ofta en hög grad av interkurrenta sjukdomar. Dessutom är esofagektomi ett omfattande kirurgiskt ingrepp, vilket gör att denna operation är en mer komplicerad anestesilogisk uppgift än det perioperativa omhändertagandet vid gastrektomi.

American Society of Anesthesiologists patientklassifikation (ASA 1–5) predikterar förekomsten av postoperativa komplikationer i samband med esofagektomi [198]. Hög ålder, kronisk obstruktiv lungsjukdom och rökning ökar riskerna för såväl postoperativ pneumoni som högre mortalitet [199]. Preoperativ konditionstestning kan även prediktera uppkomst av postoperativa komplikationer efter esofagektomi [200]. Standardiserade perioperativ behandling och postoperativa vårdplaner kan reducera vårdtider och komplikationer vid esofagektomi genom kontroll av bl.a. extubering, smärtbehandling, vätsketillförsel, mobilisering och enteral nutrition [106, 107, 201]. Se avsnitt [11.5.1 Koncept för tidig återhämtning](#).

10.7.2 Torakal epiduralanestesi

Ingreppen kan innebära lång tid i generell anestesi. Någon skillnad i postoperativt utfall beroende på typ av generell anestesi är inte påvisad. Däremot resulterar tillägg av torakal epiduralanestesi (TEA) i bättre postoperativ smärtlindring och färre opioidrelaterade biverkningar än intravenös morfintillförsel [202]. Det har också påvisats att TEA förbättrar mikrocirkulationen i ventrikeltuben efter esofagektomi [203], och därmed har man lagt fram hypotesen att TEA kan gynna anastomosläkning [204]. TEA reducerar även förekomsten av postoperativ pneumoni [205].

10.7.3 Mekanisk ventilation

Vid abdominell gastrektomi intuberas patienten med endotrakeal singellumentub för kontinuerlig tvålungsventilation. I samband med esofagektomi används i stället ofta endotrakeal dubbellumentub för att

möjliggöra tillfällig enlungsventilation under torakotomifasen. Alternativt används singellumentub i kombination med ballongförsedd kateter som är fiberoptiskt nedlagd i höger huvudbronk, en s.k. bronkblockare. Enlungsventilation kan vara lika säker som tvålungsventilation vid esofagektomi [206]. Visserligen ökar enlungsventilation det inflammatoriska svaret [207, 208], men en skonsam enlungsventilation med låga tidalvolymmer och luftvägstryck minskar det inflammatoriska svaret och risken för lungkomplikationer i efterförloppet till esofagektomi [209]. Även prostaglandin E1 minskar det inflammatoriska svaret vid enlungsventilation [210]. Profylaktiskt givet metylprednisolon kan möjligtvis minska det inflammatoriska svaret [211]. Tidig postoperativ extubering ska eftersträvas och styrs av patientens förutsättningar, ingreppets komplexitet och tidsåtgången. Torakal epiduralanestesi underlättar tidig extubering [212, 213].

10.7.4 Vätskebehandling

Perioperativa studier i samband med abdominell gastrointestinal kirurgi visar att målinriktad och centralhemodynamiskt monitorerad vätskebehandling kan förbättra det postoperativa förloppet. Mätningar av CVP och PCWP korrelerar dock inte till den cirkulerande blodvolymen efter esofaguskirurgi [214]. En liberal vätskesubstitution, med hög kumulativ vätskebalans, under de två första dygnen efter esofagektomi leder till en högre morbiditet och mortalitet [215].

10.7.5 Lungkomplikationer

ARDS-utveckling kan vara associerad med rökning, låg kroppsvikt, enlungsventilation och anastomosläckage [216, 217]. Avsaknad av epiduralanestesi och förekomst av atelektaser i det postoperativa skedet är oberoende prediktorer för uppkomst av pneumoni. Vid postoperativ respiratorisk svikt reducerar non-invasiv mekanisk ventilation risken för reintubering utan att öka risken för anastomosläckage [218].

KAPITEL 11

Omvårdnad, rehabilitering och nutrition

11.1 Kontaktsjuksköterska

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården ([SOU 2009:11](#)).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationell uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på sidan [Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

Kontakten etableras lämpligen vid första besöket eller vid diagnostillfället. Patienterna ska kunna erbjudas direktkontakt med kontaktsjuksköterska. Vård och behandling kan ske på olika kliniker, till exempel kirurgisk och onkologisk klinik. Optimalt är då att kontaktsjuksköterskan fungerar som en fast punkt för patienten, oavsett klinik och att aktiv överlämning sker mellan klinikerna. Kontaktsjuksköterskan bör vara tillgänglig på telefon alla vardagar.

11.2 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. Om nationell Min vårdplan finns bör den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer om Min vårdplan på sidan [Min vårdplan på cancercentrum.se](http://Min.vardplan.på.cancercentrum.se).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se](http://det.nationella.vardprogrammet.för.cancerrehabilitering.på.cancercentrum.se). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdateringar av innehåll i Min vårdplan. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

11.3 Aktiva överlämningar

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

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

11.4 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling.



Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

11.4.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas återkommande. Detta görs med fördel genom formulären [Hälsokattning eller Distresstermometer](#). Baserat på den strukturerade bedömningen upprättas vid behov en rehabiliteringsplan. Patienten och de närstående ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå.

Svår sjukdom såsom ventrikel- eller esofaguscancer kan få stora sociala och ekonomiska konsekvenser, både för patienten och för de närstående. Behovet av psykosocialt stöd i form av samtalsstöd samt behovet av information om samhälleliga rättigheter ska kartläggas och åtgärdas med rehabiliteringsinsatser från professioner med specialkompetens inom rehabiliteringsområdet.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Hälso- och sjukvården har skyldighet att ge information och stöd till barn som anhöriga enligt 5 kap. 7 § hälso- och sjukvårdslagen ([2017:30](#)).

11.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Det team som ansvarar för patientens cancervård ska göra behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

11.5 Omvårdnad vid kirurgisk behandling

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

Evidensbaserade perioperativa riktlinjer med målsättning snabb återhämtning efter kirurgi har utvecklats utifrån kolorektal kirurgi [219, 220] och är framgångsrikt etablerat även för matstrups- och magsäckscancer [221, 222]. Det är ett multidisciplinärt koncept där man har tänkt igenom alla delar av patientens perioperativa vård med målsättning att minska risken för postoperativa komplikationer, förbättra postoperativ livskvalitet och återhämtning, förkorta vårdtiden och därmed reducera vårdrelaterade kostnader.

11.5.1.1 Tidig återhämtning efter esofagektomi

Det påtalade värdet av konceptet för tidig återhämtning har resulterat i både allmänna samt procedur-specifika evidensbaserade perioperativa riktlinjer för esofaguskirurgi vilket har publicerats av ERAS gruppen [223].

Bland annat respiratoriska komplikationer har påvisats vara signifikant lägre inom gruppen som vårdats enligt konceptet för tidig återhämtning [222, 224-229]. Flera faktorer anses påverka denna risk och de som nämnts är minimal invasiv kirurgi, tidig extubering, restriktiv perioperativ vätskebehandling, adekvat postoperativ smärtlindring, tidig mobilisering och intensiv fysioterapi, vilket alla är viktiga komponenter inom konceptet.

Flertalet studier [224-231] har rapporterat en signifikant reducerad sjukhusvistelse med medelvårdtid på sju dagar, vilket också återspeglas i de signifikant minskade vårdrelaterade kostnaderna [229, 230, 232].

11.5.1.2 Tidig återhämtning efter gastrektomi

Det påtalade värdet av konceptet för tidig återhämtning har resulterat i både allmänna samt procedur-specifika evidensbaserade perioperativa riktlinjer även för elektiv gastrektomi vilket har publicerats av ERAS gruppen [221]. För många av de föreslagna åtgärderna är evidensen otillräckliga och av låg kvalitet, men i avvaktan på fler högkvalitativa studier har man publicerat uppdaterade konsensusriktlinjer som kan vara till gagn för denna omätliga patientgrupp som är förknippad med hög postoperativ morbiditet och mortalitet.

Randomiserade studier har testat konceptet för tidig återhämtning efter gastrektomi och har då visat snabbare återkomst av tarmfunktionen,



kortare vårdtid [233, 234], lägre vårdkostnader samt högre livskvalitet för patienter som genomgår “fast track” omhändertagande utan någon påvisbar skillnad i morbiditet och mortalitet.

11.5.2 Prehabilitering

Prehabilitering kan definieras som en sammanhängande vårdprocess mellan diagnos och behandlingsstart som omfattar fysiska och psykologiska bedömningar för att fastställa funktionellt utgångsstatus, identifiera funktionsnedsättningar och erbjuda målinriktade åtgärder för att förbättra patientens hälsa samt minska förekomst och svårighetsgrad av komplikationer. (Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering) [235].

Inför cancerbehandling ska patientens behov av prehabiliteringsinsatser bedömas. Studier visar att ett multimodalt förhållningssätt (två eller flera insatser i kombination) som integrerar både fysiska och psykologiska insatser kan vara mer effektivt än ett unimodalt (en insats) (Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering).

En av de viktigaste komponenterna vid diagnos av matstrups- och magsäckscancer är kartläggning av dysfagi, odynofagi och viktnedgång genom en nutritionsbedömning för att förebygga malnutrition [236]. Alla patienter med cancer i esofagus och ventrikel ska erbjudas en kontaktsjuksköterska som tidigt kan påbörja det preventiva arbetet för att optimera patienten inför behandling. Tidig initierad kontakt med dietist är av stor vikt.

Systematiska översikter har visat på betydelsen av preoperativ fysisk träning inom olika typer av kirurgi [15-19]. Sammanfattningsvis visar de att denna insats har goda effekter postoperativa utfallsmått som ökad livskvalitet, kortare vårdtid samt färre lungkomplikationer [15-18]. Vidare visar studier att prehabilitering med fysisk träning är säkert, accepterat och genomförs av patienterna i hög grad, samt kan förbättra postoperativ gångsträcka [19]. (Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering).

Patientens funktionsstatus bör bedömas och patienten ska få information om rekommendationen på 2,5 timmars fysisk aktivitet per vecka med en kombination av konditions- och muskelstärkande träning. (Socialstyrelsen, Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling)

Psykisk hälsa och behandlingsresultat förbättras om man identifierar de som behöver psykosocialt stöd tidigt [25]. Psykologiska faktorer kan ha en inverkan

på kirurgiska resultat på både kort och lång sikt. Ett multimodalt tillvägagångssätt rekommenderas därför, där psykologiska interventioner integreras med optimering av nutrition och fysisk förmåga [14] (Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering).

För att minska risker i samband med kirurgi och annan cancerbehandling som strålbehandling och cytostatikabehandling bör patientens bruk av tobak och alkohol uppmärksammas inför behandlingsstart. Patienter som använder tobak eller alkohol bör erbjudas information om komplikationsrisker och vinsterna som kan uppnås om de kan avstå från tobak och avstå eller begränsa intaget av alkohol. Se [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling](#).

Patienten och de närstående ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård [222] för att optimera patienten fysiskt och emotionellt inför cancerbehandling.

11.5.3 Kirurgisk omvårdnad

Rekommendationer

Följande omvårdnadsinsatser ska göras i olika delar av den kirurgiska processen:

- Ge patienten preoperativ undervisning om den kirurgiska vårdtiden. Det är centralt för god kirurgisk vård. Vid elektiv vård förslagsvis av kontaktsjuksköterska.

Gör följande specifika observationer och värderingar i den direkta postoperativa fasen:

- Vitalparametrar och vikt för att tidigt upptäcka störd vätskebalans, lungkomplikationer, cirkulationsproblem och anastomosläckage.
- Dagligen bedömning av nutritionsstatus och följa lokala riktlinjer gällande nutrition efter gastrektomi och esofagektomi.
- Viktigt med tidig och intensiv mobilisering och andningsträning för att motverka lungkomplikationer och för att påskynda återhämtning.
- Smärtbedömning kontinuerligt tills patient har välfungerande smärtlindring.
- Postoperativt utskrivningssamtal med betoning på symptomlindring, nutritionsuppföljning och påverkan på dagligt välbefinnande samt på egenvårdsåtgärder.
- Utforma vården baserat på multimodala vårprogram, s.k. ”enhanced recovery programmes” (++).



I detta avsnitt beskrivs omvårdnaden efter operation mer detaljerat. I övrigt hänvisas till vårdprogrammet för cancerrehabilitering och för palliativ omvårdnad.

Ett kirurgiskt vårdförlopp innefattar preoperativ inskrivning och prehabilitering samt rekommendation att använda hälsoskattning innan kirurgi för att fånga upp symptom tidigt (se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) samt [Nationell vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling](#), speciellt kapitlet Levnadsvanor inför operation [237]. Patienten ska också få preoperativ undervisning om den kirurgiska vårdprocessen samt möjligheten till cancerrehabilitering.

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

I direkt postoperativ vård efter ventrikeltumoroperation eller esofagusoperation är det viktigt att tidigt identifiera specifika komplikationer, främst anastomosläckage, blödning, lunginflammation eller arytmier. Detta genom en systematisk och kontinuerlig observation och övervakning för att upptäcka tecken på om patientens tillstånd försämras. För att standardisera uppföljningen bör ett s.k. ”track and trigger” fortlöpande användas, t.ex. National Early Warning Score 2 (NEWS 2) [238-240].

Eventuell sond och dränage bör regelbundet inspekteras för att upptäcka avvikelser. Dränvätskan bör mätas och färgen bedömas och rapporteras dagligen vid varje arbetspass under vårdtiden så länge drän finns.

Vikt bör kontrolleras dagligen för att identifiera eventuell övervätskning, vilket kan medföra ökad risk för komplikationer.

För att främja patientens återhämtning efter ventrikeltumoroperation eller esofagusoperation kan man tillämpa ett multiprofessionellt och multidisciplinärt vårdprogram, ett s.k. ”enhanced recovery”-program.

Eftervården kan ofta upplevas som ansträngande och patienterna kan behöva betydande stödjande insatser från såväl sjuksköterskor och dietister som andra professioner [241].

Smärtupplevelse efter operation vid ventrikeltumor och esofagusoperation är vanligt. Smärtlindring väljs utifrån vilken operationsmetod som används. Dock anpassas smärtlindringen individuellt och ska kontinuerligt utvärderas

och dokumenteras i patientens journal enligt VAS eller NRS (se [smärtskattningsinstrument i Vårdhandboken](#)).

Den postoperativa smärtan behandlas för att öka patientens välbefinnande och minska risken för postoperativa komplikationer. God postoperativ smärtlindring minskar också risken för utveckling av långvarig smärta efter kirurgi.

Målsättningen med smärtlindringen är att patienten ska kunna djupandas, hosta, komma i och ur sängen samt vara uppe och promenera på vårdavdelningen för att främja återhämtningen.

Innan patienten lämnar sjukhuset är det viktigt att lämna information om vart patienten ska vända sig om smärtan tilltar efter utskrivningen samt information kring hur nedtrappning av smärtstillande ska ske.

Andningsträning och mobilisering är viktigt för att förebygga lungkomplikationer, samt för snabbare återhämtning efter kirurgi. Rekommendationer är PEP 10x3 varje vaken timme tills patienten är fullt mobiliserad och uppe och går självständigt.

11.5.4 Planering inför utskrivning och uppföljning

I samband med att patienten ska skrivas ut från sjukhuset bör ett utskrivningssamtal äga rum där patient, närstående, sjuksköterska, läkare och om möjligt även dietist deltar. Samtalet bör fokusera på att identifiera vilka stödinsatser och vilken uppföljning patienten kan behöva efter utskrivningen. Den postoperativa informationen ska utformas för att möta individens behov av kunskap och förståelse, och om det behövs ska den ges vid upprepade tillfällen innan patienten skrivs ut från sjukhuset [242].

Patienter med annan sjuklighet utöver grundsjukdomen kan vara i behov av extra stödinsatser [243]. Vid samtalet bör patienten få information om vad han eller hon kan förvänta sig av tiden efter utskrivningen samt om att det är vanligt med symtom som matleda, illamående, diarréer, reflux och nedstämdhet.

Vid utskrivningssamtalet planeras även för fortsatt rehabilitering och eventuell hemsjukvård. Uppföljning av kontaktsjuksköterska, dietist, läkare eller annan vårdprofession sker så länge patienten är i behov av specialistvård och först därefter remitteras patienten till primärvården. Uppföljningstiden på



specialistenhet varierar beroende på lokala rutiner, avstånd till specialistenheten och patientens behov.

11.5.5 Hälsorelaterad livskvalitet

I öppna jämförelser på RCC kan vi nu följa hur patienter skattar erfarenhet (PREM) och hälsorelaterad livskvalitet efter matstrups- och magsäckscancer. De mått som mäts i PREM är patienters upplevelse av väntetider, bemötande, delaktighet, information och förtroende. Den enkäten skickas ut 6 månader efter diagnos. Hälsorelaterad livskvalitet mäts vid 1 år efter diagnos med de validerade enkäterna EORTC QLQ-C30 och QLQ-OG25. I öppna jämförelser kan man se hur patienter ett år efter diagnos skattar; livskvalitet och hälsa, arbete och fritid, familjeliv- och sociala aktiviteter, fatigue, sömn, reflux, oro för sjukdom och hälsa och kroppsvikt. De hittills publicerade data visar att en hel del patienter skattar problem med fatigue och oro för sjukdom och hälsa. Mer än hälften upplever att de har god livskvalitet och hälsa ett år efter diagnos [\[244\]](#).

Det tar lång tid att återhämta sig efter en stor operation. Bland de patienter som överlever 5 år efter esofagusoperation återhämtar sig majoriteten till en funktionsnivå jämförbar med motsvarande bakgrundsbefolkning. Dock finns det en subgrupp av patienter (15 %) som överlever esofaguscancer men som försämras över tid efter operationen och som efter 5 år mår avsevärt sämre än en motsvarande bakgrundsbefolkning [\[245\]](#). Detta står sig även på ett 10–15 års perspektiv [\[246, 247\]](#). För att stödja patienterna efter behandling är det därför viktigt att i samband med återbesök fråga om eventuella symtom som viktnedgång, smärta, diarré eller reflux, eller om patienten upplever sig allmänt försämrad fysiskt, psykiskt eller socialt. Många av patienterna upplever flera symtom samtidigt och en del symtomkluster associerar till en sämre prognos på lång sikt. Forskning på långsiktiga effekter på livskvalitet efter magsäcksoperation är sparsam.

11.6 Omvårdnad vid onkologisk behandling

Onkologisk behandling är fysiskt och psykiskt krävande för patienten. Inför behandlingsstart behöver patienten därför få individanpassad muntlig och skriftlig information om den planerade behandlingen och dess biverkningar.

Biverkningarna ser olika ut beroende på vilken typ av onkologisk behandling som ges och i vilka doser och kombinationer. Olika individer reagerar olika på samma typ av behandling.

Det är viktigt att både under och efter avslutad behandling aktivt efterfråga både allmänna symtom och biverkningar. Exempel på detta kan vara frågor om nutrition, illamående, sura uppstötningar, smärta i buken, förstoppning och diarré. Likaså feber, frossa, stark sjukdomskänsla enskilt eller tillsammans kan då vara en indikation på sepsis relaterat till neutropeni.

För sjuksköterskor, se vidare i bedömningsstöden i dokumentet [Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare på cancercentrum.se](#).

11.7 Fysisk aktivitet och rehabilitering under utrednings- och behandlingsfas

11.7.1 Under prehabiliteringsfas

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

För att förbereda patienten och därigenom minska riskerna för lungkomplikationer inför kirurgi bör preoperativ information ges av fysioterapeut. Denna information baseras på patientens preoperativa status och vilken typ av kirurgi som ska genomföras. Informationen bör omfatta respiration i samband med kirurgi, vikten av andningsträning, cirkulationsbefrämjande övningar, samt betydelsen av lägesändringar och tidig mobilisering.

11.7.2 Under pågående radio- och kemoterapi

Även vid radio- och kemoterapi är det viktigt att vara fysiskt aktiv, framför allt för att minska risken för funktionsnedsättning och cirkulationskomplikationer. Träningen har visat sig kunna minska trötthet och öka vitalitet, aerob kapacitet och muskelstyrka [248, 249]. Dock bör aktivitet såväl som intensitet anpassas efter patientens tillstånd, särskilt de första dagarna efter cellgiftsbehandling och vid dålig nutritionsstatus. Se även [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

11.7.3 Peri- eller postoperativt

Primärt efter gastrektomi och esofagusresektion består de rehabiliterade insatserna av att förebygga och behandla lungfunktionsnedsättning och



lungkomplikationer. Båda ingreppen är diafragmanära vilket reducerar lungvolymen avsevärt och ökar risken för lungkomplikationer [250]. Dessutom påverkar patientens preoperativa andningsfunktion risken för komplikationer där faktorer som lungsjukdom, rökning, hög ålder och undernäring sänker funktionen och ökar komplikationsfrekvensen [251].

Postoperativt sänks andningsfunktionen ytterligare på grund av faktorer som smärta, smärtlindring, anestesi, immobilisering, rädsla och trötthet. En nyligen publicerad review och metaanalys visade effekt av prehabilitering och perioperativ rehabilitering efter gastrektomi och esofaguskirurg där effekten med nuvarande evidensläge verkar vara större för perioperativ andningsträning med PEP och mobilisering [252-254].

Följande rekommendationer är hämtade från Riktlinjer för andningsvårdande behandling inom fysioterapi för patienter som genomgår buk- och toraxkirurgi [255]. Patienten bör mobiliseras/ändra läge tidigt och frekvent som patientens tillstånd medger i kombination med djupandningsövningar såsom Incentive Spirometry eller PEP (tryck 10–15 cm H₂O) 10 andetag x 3 varje vaken timme eller CPAP (≥ 30 minuter varannan vaken timma, tryck 5–12 cm H₂O). Om patienten inte klarar av att upprätthålla en adekvat ventilation p.g.a. uttrötad inandningsmuskulatur kan BilevelPAP ges. När patienten är fullt mobiliserad och när saturationen återtar normalvärden avslutas behandlingen.

11.8 Nutrition

11.8.1 Bakgrund

De vanligaste symtomen vid esofaguscancer är dysfagi [256, 257], viktnedgång och undernäring [258], där dysfagin är den främsta orsaken till undernäring och inte den metabola påverkan från tumören [259].

Vid nedsatt matintag och viktförlust alternativt risk för viktförlust är det viktigt att initiera tidig nutritionsbehandling. För patienter som genomgår multimodal behandling är det särskilt viktigt att integrera tidig dietistkontakt.

Viktförlust kan medföra att patientens immunförsvar försämras, ger minskad ork och försämrad livskvalitet. Viktförlust är även en riskfaktor för sämre resultat av den onkologiska behandlingen [259, 260].

Där det föreligger risk för undernäring leder en individanpassad nutritionsbehandling till ökad överlevnad, förbättrat funktionsstatus samt livskvalitet [261].

Undernäring är en oberoende riskfaktor vid kirurgi på grund av en generellt ökad risk för komplikationer såsom anastomosläckage, sårruptur, lungkomplikationer och andra infektiösa komplikationer [236]. Undernäring förekommer hos cirka 60 % av alla patienter med esofaguscancer, vid ventrikelcancer är siffran något lägre.

11.8.2 Diagnostik av undernäring

Det är viktigt att screena patienterna för eventuell risk för undernäring för att förebygga eller behandla denna. Enligt riktlinjer från Socialstyrelsen rekommenderas att risk för undernäring bedöms enligt följande faktorer:

- ofrivillig viktförlust (oavsett tidsförlopp och omfattning)
- ätsvårigheter
- undervikt (BMI < 20 om < 70 år, BMI < 22 om > 70 år).

Lågt albuminvärde har tidigare ofta förknippats med undernäring och hypoalbuminemi har felaktigt förknippats med ett inadekvat näringsintag när den faktiska orsaken är systemisk inflammation [262].

11.8.3 Preoperativ nutrition

Nutritionsbehandling kan minska risken för viktnedgång och postoperativa komplikationer, vilket kan ge kortare vårdtid för patienter med undernäring. Nutritionsbehandlingen innefattar såväl noggrann utredning som åtgärder, med en eller flera nutritionsterapier, och regelbunden uppföljning [263] [264]. Åtgärden är en kombination av nutritionsrådgivning och kosttillägg vilket i studier visat sig ge god effekt. Man har sett att intensivt stöd av dietist avseende nutritionen förebygger postoperativ viktnedgång och minskar allvarliga postoperativa komplikationer [265].

En patient som bedöms ha ett otillräckligt energiintag rekommenderas tätare måltider, energi- och proteinrik mat, ändrad konsistens på maten för att underlätta passage vid dysfagi samt förskrivning av kosttillägg.

Undernäring är också en riskfaktor vid kemoradioterapi och det är viktigt med tidig och frekvent dietistkontakt. Under den neoadjuvanta behandlingen kan patienten drabbas av sidoeffekter såsom esofagit, stomatit, illamående, kräkningar, munsvamp, förändrat smaksinne och diarré [266, 267].

De nutritionsrelaterade besvären kan variera över tid varför regelbunden dietistuppföljning är viktig.



Flertalet studier har visat att graden av dysfagi förbättras under den onkologiska behandlingen vilket successivt gör det lättare för patienten att äta [268-270].

11.8.4 Interventionell behandling av nutritionsproblematik

Om det inte går att uppnå tillräcklig mängd nutrition per oralt är en nasogastrisk sond ett bra alternativ vid esofaguscancer. Vid ventrikeltumor lämpar sig en nasojejunal sond bättre.

Inläggande av jejunostomi innan neoadjuvant behandling vid både esofagus- och ventrikeltumor är också ett alternativ. Parenteral nutrition, antingen total eller supplerande, är ett annat sätt att säkerställa nutritionen. Esofagusstent bör undvikas om behandlingsintentionen är kurativ eftersom expansionen av stenten i tumören kan leda till spridning av cancerceller.

Användandet av preoperativ PEG är olämpligt vid ventrikeltumor eftersom det finns en risk för penetration av tumören. PEG är även olämpligt vid cancer i esofagus eller gastroesofageala övergången där kurativ behandling planeras eftersom det finns en risk att skada kärl vilket kan leda till att ventrikeln inte kan användas för rekonstruktion efter esofagektomi.

11.8.5 Nutritionsbehandling vid icke-botbar sjukdom

Patienter med avancerad cancer ska tidigt genomgå nutritionsbedömning. En viktig rutin är att efterfråga och notera viktförlust. Patienten ska sedan regelbundet och rutinmässigt följas gällande nutritionsstatus; matintag, aptit och vikt tills nutritionsbehandling inte längre bedöms vara av värde för patienten.

Viktförlust ger ett försämrat immunförsvar, minskad ork och försämrad livskvalitet. Viktförlusten medför även risk för sämre resultat av den onkologiska behandlingen [268].

Enteral tilläggsnutrition kan enklast ges med kosttillskott förutsatt att patienten accepterar dessa. Enteral nutrition kan även ges via en PEG. Om patient har recidiv efter tidigare genomgången esofagektomi eller gastrektomi vilket inte möjliggör en gastrostomi kan en kateterjejunostomi anläggas. Parenteral nutrition kan ges via subkutan venport eller PICC-line.

Om tumören obstruerar esofagus och det är svårt för patienten att inta ens flytande kost kan endoskopisk nedläggning av esofagusstent ge bättre

livskvalitet och patienten kan oftast efter upptrappning då äta mjuk oklibbig mat.

11.8.6 Kostråd efter esofagektomi eller gastrektomi

Efter esofagektomi är volymen i ventrikeltuben begränsad och motoriken nedsatt så patienten behöver anpassa sitt matintag till många, små och energiberikade måltider. De första veckorna efter operationen bör patienten undvika klibbiga och trådiga livsmedel. Det ryms cirka 2 dl i ventrikeltuben varför mat- och dryckintaget behöver separeras.

På flera centra opereras en kateterjejunostomi in i samband med esofagektomi så patienten kan stöttas med enteral nutrition första tiden efter operationen. När patienten är utskriven och i hemmet ges sondmaten med fördel på kvällen eller natten för att inte störa aptiten dagtid. Det är viktigt med tät nuttionsuppföljning efter operationen för att undvika vikt förlust och hjälpa patienten med de nya utmaningar den står inför.

En vanlig komplikation efter esofagektomi är anastomosläckage och detta ökar risken för anastomosstriktur längre fram. Patienten behöver i de fall det blir trångt vid sväljning anpassa konsistensen på maten efter vad som passerar förbi det trånga området fram till dess anastomosdilatation kan göras. Om patienten har sondmat justeras detta efter det patienten intar per os.

Det kan vara svårt att skilja på om det är striktur vid anastomosen eller pylorus eftersom båda varianterna orsakar att mat och dryck backar upp, i vissa fall behöver både anastomos och pylorus dilateras. Dilatation kan behöva göras flera gånger innan det bibehålls en bra passage via anastomos och pylorus.

Efter total gastrektomi minskar aptiten väsentligt eftersom övervägande delen av kroppens aptitstimulerande hormon ghrelin bildas i celler i fundusdelen av ventrikeln. Det är viktigt att informera om detta så att patienten äter på bestämda tider även om aptit saknas. Man har även sett att ghrelinproduktionen minskar de första månaderna efter esofagektomi för att sedan normaliseras [\[271\]](#).

Patienter som har opererats med total gastrektomi kan behöva inta pankreasenzymer (Creon) i samband med måltid, var därför uppmärksam på eventuell fettmalabsorption.

Dumpingsyndrom orsakas av den snabba passagen av främst snabba kolhydrater. Dumping är vanligare efter gastrektomi men ses även



efter esofagektomi och delas in i tidig och sen dumping. Kostråden vid dumping är att äta mindre portioner, minska intag av snabba kolhydrater som godis, kakor, söta drycker och begränsa intag av dryck under måltid. Vidare rekommenderas att man ökar intaget av protein och fett till alla måltider. Medikamentell behandling kan i utvalda fall behövas.

KAPITEL 12

Egenvård

Rekommendationer

- Egenvård förutsätter en välinformerad patient.
- Betydelsen av levnadsvanor bör diskuteras.
- Patienten ska rekommenderas att avstå från rökning.
- Patienten ska uppmanas att vara uppmärksam på sina alkoholvanor. Patienten ska erbjudas stöd till egenvård när det gäller medicinsk hantering, beteendehantering och emotionell hantering.
- Patient bör erbjudas Min vårdplan matstrups- och magsäckscancer som innehåller generella och sjukdomsspecifika egenvårdsråd.

För att förbereda patientens egenvård krävs strukturerad och anpassad information som startar då välgrundad misstanke uppstår. Detta skapar beredskap för delaktighet vid beslut om olika behandlingsalternativ som erbjuds.

Hösten 2014 bildades en patientförening, [PALEMA](#), som riktar sig till patienter som drabbats av cancer i bukspottkörtel, lever, magsäck och matstrupe, och närstående till dem. Föreningens ändamål och uppgift är att verka för en förbättrad vård och livssituation för målgruppens drabbade.

12.1 Allmänt om egenvård

Inom hälso- och sjukvården betyder egenvård att någon inom vården har bedömt att en person, själv eller med hjälp av någon annan, kan utföra en åtgärd i syfte att behandla sig själv. Denna typ av egenvård regleras i lagen ([2022:1250](#)) om egenvård och patientlagen ([2014:821](#), kap. 5), och sammanfattas i Egenvårdsföreskriften (SOSFS 2012:10 och 2011:23).

Egenvård som begrepp indikerar alltså att en patient själv, med eller utan hjälp av anhöriga och närstående, tar en aktiv roll i valda delar av sin behandling och vård.

En patient som själv tar ansvar för sin dagliga behandling och sin hälsa avlastar inte bara sjukvårdssystemet utan kan också nå bättre resultat när det gäller behandling och känslotillstånd än den som passivt är hänvisad till



vårdpersonal. Patienten kan, gärna i samarbete med närstående och anhöriga, utveckla egenvården så att den fungerar så bra som möjligt för dem som berörs, alltså hitta egna lösningar på givna situationer. Patienten kan själv se betydelsen av rätt omvårdnad och åtgärder, och det kan i sin tur resultera i bättre hälsa och en känsla av att behärska sin situation. Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet och framåt.

I bedömningen bör ingå om patienten har ohälsosamma levnadsvanor som påverkar behandlingen negativt. Stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) samt information om [levnadsvanor i Nationellt kliniskt kunskapsstöd](#).

12.1.1 Rökning och alkohol

Rökning och alkoholöverkonsumtion är överrepresenterat bland patienter med skivepitelcancer i esofagus.

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan eller läkaren informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten för rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården [272-277]. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen på 02084 00 00 (slutarokalinjen.org).

Pågående alkoholmissbruk innebär att patienten riskerar att drabbas av abstinens och andra komplikationer när alkoholintaget upphör i samband med kirurgi. Inför elektiv kolorektal kirurgi har alkoholavvänjningsterapi 1 månad före operationen visats ge signifikant minskad risk för postoperativa komplikationer. Därför rekommenderas att man ger patienter med alkoholöverkonsumtion stöd till avhållsamhet från alkohol även inför kirurgisk behandling för esofagus- eller ventrikeltcancer, gärna i samarbete med beroendespecialist.

Kontaktsjuksköterskan eller läkaren bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling då alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [278-280].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

12.1.2 Kost

Kontaktsjuksköterska och läkare bör erbjuda rådgivning till patienter för att motverka viktnedgång och uppmärksamma ättsvårigheter. Genom Min vårdplan får patienterna tillgång till sjukdomsspecifika råd.

Rekommendationer om nutrition finns även i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering. Patienter med cancer i matstrupe och magsäck behöver individanpassade kostråd och bör remitteras till dietist.

12.2 Komplementär och alternativ medicin

Många personer med cancer använder metoder som inte tillhandahålls inom den vanliga hälso- och sjukvården (komplementärmedicin). I regel sker denna användning i egenvårdssyfte för förbättrat välmående och symtomlindring. I och med ökande forskning på området integreras en del av de komplementärmedicinska metoderna allt mer inom cancervården (integrativ medicin). Gränsen mellan komplementär och integrativ medicin blir därför mer flytande. För att möta patienters behov och kunna tolka symtom, biverkningar och laboratorievärden rätt behöver sjukvården kunna bemöta frågor om komplementär medicin och ge situationsanpassade råd. Vid frågor om enskilda preparats effekt, risk för interaktioner och säkerhet kan [broschyr om komplementär- och alternativ medicin](#) från RCC i samverkan lämnas ut.

För mer information, se [nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).



KAPITEL 13

Palliativa onkologiska, kirurgiska och endoskopiska insatser

Rekommendationer

- Patienter med icke botbar cancer i esofagus eller cardia och kort förväntad överlevnad med dysfagi som innebär att de endast kan inta flytande eller passerad kost bör erbjudas stent (SEMS) för palliation (+++).
- Patienter med esofaguscancer som har dysfagi och en förväntad överlevnad på mer än 6 månader bör övervägas för palliativ hypofraktionerad extern radioterapi (++) eller brachyterapi (+++) mot primärtumören.
- Patienter med icke botbar symtomgivande strikturerande tumör i ventrikeln kan behandlas med SEMS för att förbättra födointag och minska retentionsbekymmer (++)
- Palliativ kirurgi bör inte göras hos patienter med spridd eller icke resektabel esofagus- eller cardiacancer.
- Palliativ resektionskirurgi vid icke botbar ventrikeltumör bör endast övervägas om inkurabilitet upptäcks vid kirurgisk exploration i syfte att genomföra ett kurativt ingrepp, eller om patienten får obstruktiva besvär eller kronisk anemisering som inte kan avhjälpas med annan metod. Förutsättningen är att den kirurgiska risken bedöms vara liten.
- Patienter i gott allmäntillstånd med skivepitelcancer i esofagus bör övervägas för palliativ cytostatikabehandling ± immunterapi (+/++++).
- Patienter i gott allmäntillstånd med adenocarcinom i esofagus eller ventrikel bör erbjudas palliativ cytostatikabehandling ± antikroppsbehandling/immunterapi (++++).
- Patienter med svårstoppad blödning från primärtumören bör övervägas för palliativ extern radioterapi (++)

- Patienter med smärta från skelettmetastaser bör övervägas för palliativ extern radioterapi.

13.1 Val av behandling

Mer än hälften av patienterna med esofagus- och ventrikeltumörer har en icke botbar sjukdom redan vid diagnos på grund av en avancerad tumörsjukdom eller ett allmäntillstånd som inte tillåter kurativt syftande behandling. Symtomlindring såsom smärtlindring och ångestdämpning spelar därför en stor roll vid omhändertagandet av dessa patienter. Patienter med tumörsjukdomar i övre magtarmkanalen har också en mer specifik problematik som är relaterad till obstruktion, blödning eller överväxt på närliggande strukturer med exempelvis luftvägsobstruktion, esofagorespiratorisk fistel eller ikterus som följd. Detta kapitel behandlar aspekter på endoskopisk, kirurgiska och onkologiska åtgärder när cancer inte längre bedöms som botbar. För övriga rekommendationer gällande mer övergripande palliativ vård hänvisas till [det nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#).

När målet med vård och behandling ändras från att vara botande eller livsförlängande till att vara lindrande och understödjande med identifierade symtomlindrande vårdbehov är det aktuellt att genomföra brytpunktssamtal med patient och närstående.

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

13.2 Endoskopisk stentbehandling

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

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



13.2.1 Vid dysfagi

Obstruktion av esofagus och området kring gastroesofageala övergången ger upphov till dysfagi och detta är det enskilda symtom som har störst påverkan på livskvaliteten hos patienter med icke botbar esofagus- och cardiacancer. Höggradig dysfagi är också associerat med luftvägsproblematik och aspirationsrisk, och tillsammans gör detta att lindring av dysfagi är den enskilt viktigaste målsättningen vid palliation av dessa patienter [281, 282]. En nyligen utkommen Cochraneanalys behandlar i detalj det vetenskapliga underlaget avseende användandet av de olika behandlingsmodaliteter som finns för att avhjälpa dysfagi hos denna patientgrupp [283].

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

Efter stentning kommer 90–100 % av patienterna att bättras i sin dysfagi och vanligen till en nivå där de tolererar fast föda även om de kan ha upphakningsbesvär [284–286].

En korrekt utförd stentningsprocedur är i sig associerad med en låg mortalitet på 1–3 % där aspiration är den vanligaste orsaken. Att ha en stent på plats i esofagus är dock associerat med morbiditet genom perforation och fistulering (< 5 %), blödning (5–10 %), stentmigration (5–25 %), gastroesofageal reflux (6–30 %) och reobstruktion (10–50 %). Nyttillkommen bröstsmärta är ett mycket vanligt symtom initialt efter stentning men försvinner oftast när stenten dilaterat sig till sin fulla diameter, vilket sker inom en vecka [287]. Vid stentning i anslutning till den övre esofagussfinktern kan patienter initialt uppleva främmandekroppskänsla, men även dessa besvär brukar hos det stora flertalet minska eller försvinna inom en vecka från stentningsproceduren [285, 288].

Esofagusstentar finns i en mängd olika utföranden och de skiljer sig åt i material och design. Det finns ingen skillnad i initial lindring av dysfagi mellan olika typer av stentar [289, 290]. Det finns dock skillnader i frekvens av och tid till reobstruktion, vilket är kopplat till om stenten är helt eller partiellt täckt eller otäckt. Otäckta stentar har en oacceptabel reobstruktionsfrekvens och bör inte användas primärt [290–292]. I dag går det inte att ge någon evidensbaserad rekommendation i valet mellan partiellt eller helt täckt stent vid palliation av

dysfagi vid esofagus och cardiacancer. Självexbanderbara plaststentar har visat sig ha en hög frekvens av stentmigration och är svårare att placera. De rekommenderas inte vid palliation av esofaguscancer [284, 290].

Många patienter får refluxbesvär vid stentning av strikturer i anslutning till den gastroesofageala övergången där stenten behöver läggas med distal ända ner i ventrikeln, och ibland till den grad att de får luftvägs- och aspirationsproblem. För detta ändamål har stentar med en ventilmekanism utvecklats. Det finns dock ingen vetenskap som stödjer rekommendation av denna typ av stentar vid stentning över cardia [286, 293, 294]. På empiriska grunder brukar patienter som stentas över cardia erbjudas protonpumpshämmare i hög dos [286].

13.2.2 Vid esofagorespiratorisk fistel

Esofagorespiratorisk fistel kan uppträda spontant vid avancerad esofaguscancer, men vanligare är att det uppkommer sekundärt till strål-, kemo- eller stentbehandling av cancer i övre två tredjedelarna av esofagus. Fistulering kan också uppstå postoperativt. Fisteln innebär att patienten får invalidiserande luftvägsproblematik med hosta, pneumoni och aspirationsbekymmer. Helt eller partiellt täckta SEMS kan sluta esofagorespiratoriska fistlar i 80–100 % av fallen och är förstahandsbehandling vid dessa fistlar [295]. I avsaknad av striktur bör stentar med stor diameter (25–30 mm) användas för bästa resultat och minsta risk för stentglidning. Hos cirka 10–20 % av patienterna återkommer fisteln. Man kan därför överväga att anlägga en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) redan i samband med den primära stentbehandlingen eftersom stent kan interferera med anläggandet av PEG i ett senare skede. Även dubbelstentning i esofagus och luftväg kan vara ett alternativ [296].

13.2.3 Vid utflödesproblematik i ventrikeln

Tumörer som obstruerar utflödet från ventrikeln och övre magtarmkanalen ger upphov till illamående, kräkningar och nutritionsbekymmer eftersom mat ansamlas proximalt om stenosen. Detta brukar kallas gastric outlet obstruction syndrome (GOOS). Det klassiska sättet att åtgärda GOOS är med kirurgisk gastroenteroanastomos, vilket kan åstadkommas med såväl öppen som laparoskopisk operationsteknik [297]. GOOS kan också behandlas med SEMS, och stentning är i dag en vedertagen behandlingsstrategi [298–301]. Stentning är ett mindre invasivt behandlingsalternativ än kirurgisk bypass och är associerat med kortare tid till återgång av födointag, kortare sjukhusvistelse och mindre kostnader för sjukvårdssystemet. Stentbehandling är dock även



associerat med en ökad frekvens av reobstruktion och sämre födointag på längre sikt. Patienter med en lång förväntad överlevnad lämpar sig därför sämre för stentbehandling [\[301\]](#).

Indikationen för stentning vid GOOS är oförmåga att få i sig annat än flytande kost. Patienter med långt framskriden tumörsjukdom med funktionsgrad WHO 4 eller Karnovsky 20 är inte aktuella för stentbehandling [\[302\]](#).

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

Vid ventrikeltumör kommer 80 % av patienterna få ett förbättrat födointag efter stentningsproceduren och de flesta kommer att få i sig passerad eller mjuk kost [\[302-304\]](#).

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

Stentar avsedda för att åtgärda GOOS finns även dessa både som täckta och otäckta där den senare typen är den hittills mest använda.

Reobstruktionsfrekvensen vid dessa otäckta stentar är betydande och jämförande studier har visat att risken minskar betydligt om täckta stentar används. Detta sker dock till priset av en ökad stentmigration [\[302-304\]](#).

13.2.4 Övrig stentbehandling

Luftvägsobstruktion kan uppkomma på grund av överväxt på trakea eller huvudbronker av esofaguscancer. Denna typ av obstruktion kan ge upphov till respiratorisk insufficiens eller infektionsproblematik sekundärt till sekretstagnation och atelektasbildning. I dessa situationer kan användandet av SEMS i luftvägarna vara ett behandlingsalternativ. Luftvägs-SEMS är i sig dock associerat med besvär i form av stentmigration, men även reobstruktion med sekretstagnation och infektioner förekommer. Denna luftvägsstentning görs därför endast hos patienter med påtagliga symtom och när man inte har möjlighet att ge eller invänta effekt av extern radioterapi [\[305, 306\]](#).

Luftvägsobstruktion förekommer också som en akut eller subakut

komplikation till nyanlagt esofagusstent vid avancerad tumörsjukdom. Stentning i både luftvägar och esofagus samtidigt kan genomföras i denna situation, men det finns risk för trycknekroser mellan de båda stentarna, och sekundärt till detta svårbehandlade luftvägsfistlar [305]. Man bör överväga att avlägsna esofagusstenten i denna situation och angripa dysfagiproblematiken på annat sätt.

13.3 Palliativ kirurgi

13.3.1 Esofaguscancer

Värdet och behovet av palliativ kirurgi hos patienter med känd spridd eller icke resektabel esofaguscancer är mycket begränsat. Överlevnaden efter resektion hos patienter med avancerad tumörsjukdom skiljer sig inte mot patienter som pallieras utan resektion. Avancerat tumörstadium och icke radikal kirurgi är riskfaktorer för morbiditet och mortalitet efter esofagusresektion [307, 308]. Palliativ kirurgi vid esofaguscancer kan i exceptionella fall vara av värde i form av resektion vid akut tumörblödning eller bypassoperation vid svårbehandlad esofagorespiratorisk fistel.

13.3.2 Ventrikelcancer

Värdet av resektiv kirurgi vid icke botbar ventrikelcancer är omdebatterat och litteraturen är svårvärderad [309]. Morbiditeten är dock ökad efter palliativa resektioner jämfört med kurativa resektioner och icke resektiv palliativ kirurgi (bypassgrepp). Dessutom visar olika studier att hög ålder (> 70–80 år), behov av total gastrektomi och utbredd peritoneal karcinos är riskfaktorer för morbiditet och mortalitet [310–312]. Överlevnad är det mest studerade utfallsmåttet efter palliativ kirurgi för ventrikelcancer men för patienter med icke botbar tumörsjukdom är livskvalitet minst lika viktigt eller viktigare. Jämförande litteratur innehåller sparsamt med information om detta. Det går inte att ge någon generell rekommendation kring resektionskirurgi hos patienter med icke botbar ventrikelcancer, utan man måste bedöma överlevnads- och livskvalitetsvinsten samt morbiditets- och mortalitetsrisken hos den enskilde individen. Palliativ resektion kan övervägas hos yngre patienter utan komorbiditet där inkurabilitet upptäcks vid laparotomi i syfte att göra kurativ resektion, och där det finns en begränsad tumörspridning och distal resektion kan genomföras.

Historiskt har rationalen för palliativ resektion hos dessa patienter varit att minska risken för komplikationer till tumörsjukdomen längre fram,



samt att minska tumörbördan med hopp om förlängd överlevnad och bättre livskvalitet. Mot detta talar att endast 25–40 % utvecklar komplikationer till primärtumören, varav 20–30 % utvecklar obstruktion, 7–8 % blödningsproblematik och 1–2 % perforation, med ett brett användande av palliativ cytostatika [313–315]. Den övervägande majoriteten av dessa komplikationer kan idag behandlas endoskopiskt och det är ovanligt att patienten behöver öppna kirurgiska åtgärder mot primärtumören. Medianöverlevnaden skiljer sig inte heller märkbart mellan serier där patienter med staging-upptäckt icke botbar ventrikelcancer fått palliativ kemoterapi och serier där palliativa resektioner gjorts med efterföljande kemoterapi [313, 314]. Mot profylaktisk palliativ resektion talar också att cirka 10 % kommer behöva reintervention mot primärtumörlokalen trots tidigare resektion samt riskera att utveckla gastrointestinala seneffekter. Denna typ av kirurgi fördröjer dessutom insättandet av palliativ cytostatika [316].

Utan jämförande litteratur på området går det inte att ge någon evidensbaserad rekommendation kring palliativ resektion hos staging-upptäckt icke botbar ventrikelcancer. Litteratur från senare år pekar dock alltmer mot fördelarna med en icke-resektiv palliativ strategi [313, 314].

Palliativ kirurgi är en tänkbar behandlingsmodalitet vid icke botbar ventrikelcancer som identifierats vid utredning hos patient med obstruktiva besvär eller blödning, och den kan avhjälpa symtomen i en stor del av fallen. Resektion kan fortfarande övervägas som terapeutisk strategi under förutsättning att riskerna inte bedöms vara för stora. Andra mindre eller icke invasiva strategier får idag större utrymme. Endoskopisk behandling med argonplasmakoagulation har prövats och kan stanna akuta blödningsepisoder, men det finns ingen litteratur annat än fallrapporter som visat att behandlingen på sikt minskar transfusionsbehovet. Däremot har extern radioterapi visats kunna minska blödning från ventrikelcancer [317].

Obstruktionsproblematik kan åtgärdas med resektion, gastrojejunostomi eller stent. Stentbehandlingens för- och nackdelar har i detalj diskuterats ovan och hos patienter med GOOS lämpar sig stent bäst vid kortare förväntad överlevnad (3 månader). Gastroenteroanastomos kan också göras laparoskopiskt och har färre komplikationer och ger tidigare postoperativt födointag än öppen gastroenteroanastomos [300, 318].

13.4 Palliativ onkologisk läkemedelsbehandling

Rekommendationer

Skivepitelcancer i esofagus:

- Patienter i gott allmäntillstånd med PD-L1-positiv tumör bör övervägas för palliativ cytostatikabehandling med fluoropyrimidin + platina + PD1-hämmare (++++).
- Om PD-L1 CPS ≥ 10 överväg tillägg med pembrolizumab (+++).
- Om PD-L1 TPS $\geq 1\%$ överväg tillägg med nivolumab (+++).
- Om både PD-L1 CPS ≥ 10 och TPS $\geq 1\%$ välj den PD-1-hämmare ovan med lägst kostnad.
- För patienter med TPS $\geq 1\%$ och kontraindikation mot kemoterapi är ipilimumab + nivolumab ett alternativt första linjeval.
- Patienter som sviktat på första linjens behandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd kan värderas för andra linjens behandling med nivolumab eller (om tillgängligt) tislelizumab (förutsatt att immunterapi ej givits i första linjen) eller taxan (++)
- Behandlingseffekt, biverkningar och livskvalitet bör regelbundet följas upp.
- För patienter som kan vara aktuella för palliativ cytostatikabehandling bör tumörens PD-L1-status (CPS och TPS) fastställas.
- Patienter i gott allmäntillstånd kan övervägas för palliativ cytostatikabehandling med i första hand fluoropyrimidin + platina (+).

Adenocarcinom i esofagus eller ventrikel:

- För patienter som kan vara aktuella för palliativ onkologisk läkemedelsbehandling bör tumörens status avseende HER2, MMR/MSI och PD-L1 CPS fastställas.
- Patienter i gott allmäntillstånd med adenocarcinom i esofagus eller ventrikel bör erbjudas palliativ onkologisk läkemedelsbehandling (++++).
- Första linjen, dMMR/MSI-H:
- Pembrolizumab i monoterapi eller möjligen kemoterapi + tillägg av nivolumab/pembrolizumab (välj då den PD-1-hämmare med lägst kostnad) (+++).
- Första linjen, pMMR/MSS:
- Grunden är cytostatika med fluoropyrimidin + oxaliplatin.

- Gamla och/eller sköra patienter som bedöms tåla cytostatika bör värderas för fluoropyrimidin + oxaliplatin i 60 % dos (+++).
- Om oxaliplatin bedöms olämpligt (t.ex. p.g.a. neuropatier eller om tidigt recidiv efter perioperativ kemoterapi) kan det ersättas med irinotekan (+++).
- Om mycket gott allmäntillstånd och prediktiva analyser ej medger tillägg av antikropp kan fluoropyrimidin + oxaliplatin + docetaxel övervägas (+++).
- Om HER2-positiv tumör (IHC 3+ eller IHC 2+ och FISH/SISH-amplifiering) bör trastuzumab läggas till (+++).
- Om PD-L1 CPS ³ 5 bör nivolumab/pembrolizumab läggas till (välj den PD-1-hämmare med lägst kostnad) (++++)
- Om PD-L1 CPS 1–4 kan tillägg med pembrolizumab övervägas (++)
- Om både HER2-positiv tumör och PD-L1 CPS ³ 1 bör tillägg med trastuzumab + pembrolizumab övervägas (+++).
- Patienter som sviktat på första linjens behandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd bör värderas för andra linjens behandling, i första hand paklitaxel + ramucirumab (+++).
- Patienter som sviktat på andra linjens behandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd bör värderas för tredje linjens behandling, i första hand trifluridin/tipiracil (+++).
- Behandlingseffekt, biverkningar och livskvalitet bör regelbundet följas upp.

13.4.1 Skivepitelcancer i esofagus

13.4.1.1 Första linjens palliativa behandling vid skivepitelcancer

Ett fåtal randomiserade studier [319, 320] från 90-talet har undersökt värdet av kemoterapi vs enbart bästa understödjande vård utan att kunna påvisa någon överlevnadsvinst eller förbättrad symtomkontroll. Tillägg av 5-Fu till cisplatin ökade inte överlevnaden och inte heller tillägg av cetuximab till 5-Fu + cisplatin [321]. Ett observandum är att samtliga dessa studier har varit små och potentiellt underdimensionerade för att kunna påvisa överlevnadsvinst. I en fransk retrospektiv genomgång av patienter behandlade 1995–2008 sågs inte heller någon överlevnadsvinst med palliativ cytostatika [322]. I REAL-2-studien [180] på gastroesofageal cancer hade ca 10 % av patienterna skivepitelcancer och ingen signifikant skillnad i överlevnad sågs jämfört med patienterna med adenocarcinom. Randomiserade studier med moderna cytostatikapreparat jämfört med bästa understödjande vård kommer sannolikt

inte genomföras på denna i västerländsk population alltmer sällsynta patientgrupp. I fas II-studier [323] har responsrater uppemot 50 % påvisats och de läkemedel som visat aktivitet vid skivepitelcancer är bl.a. fluoropyrimidiner, platina och taxaner. Erfarenhetsmässigt finns det patienter med goda och långvariga responser och för patienter i gott skick bör man i selekterade fall överväga behandlingsförsök. 5-Fu + cisplatin anses vara standardregim men mot bakgrund av toxiciteten på cisplatin används i praktiken ofta oxaliplatin även om det saknas jämförande studier som stöd. Att fluoropyrimidin + oxaliplatin är en aktiv och tolerabel behandling stöds dock av en fas II-studie [324] och en genomgång på asiatisk population [325].

I KEYNOTE-590 randomiserades patienter med esofaguscancer (skivepitelcancer 73 %) till 5-Fu + cisplatin med eller utan pembrolizumab (PD-1-hämmare) som första linjens palliativa behandling [326]. För de med PD-L1 CPS ≥ 10 (ca hälften av patienterna) sågs förlängd överlevnad med tillägg av pembrolizumab till 13,5 vs 9,4 månader (HR 0,62) och för denna indikation finns rekommendation från NT-rådet. För de med PD-L1 CPS < 10 sågs ingen överlevnadsvinst med pembrolizumab.

Trearmed CheckMate 648 [327] randomiserade patienter med skivepitelcancer i esofagus till första linjens palliativa behandling med kemoterapi (5-Fu + cisplatin) eller kemoterapi + nivolumab (PD-1-hämmare) eller nivolumab + ipilimumab (CTLA-4-hämmare). För de med PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (ca hälften av patienterna) sågs jämfört med enbart kemoterapi en förlängd överlevnad med tillägg av nivolumab till 15,4 vs 9,1 månader (HR 0,54) och med nivolumab + ipilimumab förlängd överlevnad till 13,7 vs 9,1 månader (HR 0,64). För de med PD-L1 TPS $< 1\%$ sågs ingen skillnad i överlevnad mellan armarna. Vid PD-L1 TPS $\geq 1\%$ är såväl kemoterapi + nivolumab som nivolumab + ipilimumab godkända av NT-rådet. Då nivolumab + ipilimumab numeriskt förefaller sämre än kemoterapi + nivolumab avseende överlevnad och respons samt är avsevärt dyrare bör det ej övervägas annat än vid medicinsk kontraindikation mot kemoterapi.

I RATIONALE-306 randomiserades patienter med skivepitelcancer i esofagus till kemoterapi (fluoropyrimidin + platina) med eller utan tislelizumab [328]. I hela studien sågs att tillägg med tislelizumab gav en förlängd överlevnad på 17,2 vs 10,6 månader (HR 0,66) med större nytta vid PD-L1 TAP (Tumor Area Positivity) $\geq 10\%$ (HR 0,62 vs 0,77).



13.4.1.2 Andra (eller senare) linjens palliativa behandling vid skivepitelcancer

ATTRACTION-3, på huvudsakligen (96 %) asiatisk population på patienter med skivepitelcancer i esofagus som sviktat på första linjens fluoropyrimidin- och platinabaserade behandling utan immunterapi, randomiserade mellan nivolumab och taxan (paklitaxel eller docetaxel) [329]. Med nivolumab sågs förlängd överlevnad på 10,9 vs 8,4 månader (HR 0,77). Utfall baserat på PDL1 CPS har ej rapporterats men i subgruppsanalys sågs signifikant överlevnadsvinst med nivolumab vid TPS ≥ 1 % men ej vid TPS < 1 % (HR 0,69 vs 0,84). RATIONALE 302 [330] med tislelizumab vs kemoterapi i andra linjen påvisade förlängd överlevnad på 8,6 vs 6,3 månader (HR 0,70) och tislelizumab är vid denna indikation godkänt av EMA. Subgruppsanalyser påvisade störst nytta med tislelizumab i västerländsk population och vid PD-L1 TAP ≥ 10 %. Förutsatt att läkemedlet blir tillgängligt i Sverige torde det bli och rekommenderas av NT-rådet ett alternativ till nivolumab i andra linjen för de som ej har behandlats med immunterapi i första linjen, ffa vid PD-L1 TAP ≥ 10 %. För patienter som sviktat på all standardbehandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd kan man undersöka om det föreligger NTRK-genfusion med hänblick på eventuell behandling med entrektinib eller larotrektinib som båda är subventionerade av TLV vid dessa förutsättningar.

13.4.2 Adenocarcinom i esofagus och ventrikel

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

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

13.4.2.1 Första linjens palliativa behandling vid adenocarcinom

I de flesta fas III-studier har medianöverlevnaden varit under ett år och majoriteten av patienterna som ingått i studierna har haft ett gott allmäntillstånd med funktionsstatus motsvarande 0–1 enligt WHO/ECOG. Studier på asiatisk population har ofta visat något längre överlevnad vilket kan bero på biologiska skillnader men även andra faktorer kan spela in. Cytostatikabehandling ges vanligen med två eller ibland tre olika cytostatika

i kombination. Flera studier har visat att cytostatikabehandling jämfört med enbart bästa understödjande vård förlänger överlevnaden med drygt ett halvår [331]. Användande av flera cytostatika i kombination ger en överlevnadsvinst jämfört med singelbehandling men också ökade biverkningar.

Fas III-studier [149, 332] med platinainnehållande kombinationsbehandling har visat att capecitabin är lika effektivt som 5-Fu. Metaanalys [333] av dessa studier talar för att capecitabin ger bättre överlevnad jämfört med 5-Fu.

S1 (tegafur/gimeracil/oteracil) är numera tillgängligt i Sverige och FLAGS-studien [334] med cisplatininnehållande kombinationsbehandling på västerländsk population visade att S1 gav likvärdig överlevnad som 5-Fu. Ytterligare en västerländsk fas III-studie [335] med liknande upplägg, men på enbart diffus subtyp, visade ingen skillnad i överlevnad men bättre respons med S1. Då S1 förefaller ha mindre hjärttoxicitet än 5-Fu och capecitabin bör man för riskpatienter eller om hjärttoxicitet av fluoropyrimidin överväga S1-baserad behandling [336].

Flera fas III-studier [149, 337, 338] har visat att vid fluoropyrimidinbaserad kombinationsbehandling är oxaliplatin lika effektivt som cisplatin men har en gynnsammare biverkningsprofil. En metaanalys [339] visade en liten överlevnadsvinst med oxaliplatin. FOLFOX (5-Fu + kalciumfolinat + oxaliplatin) och CAPOX (capecitabin + oxaliplatin) som är standardregimer vid kolorektal cancer används på många håll även vid gastroesofageala adenocarcinom och är grundcytostatika i flera nyare studier.

Palliativ cytostatikabehandling till gamla och/eller sköra patienter har undersökts i brittiska 321GO [340] och GO2 [341] där man använde ett kombinerat effektmått ”overall treatment utility” innefattandes död, sjukdomsprogression, biverkningar, livskvalitet och patientens nöjdhet. I fas II-studien 321GO randomiserades patienterna (n=55) mellan EOX (epirubicin + oxaliplatin + capecitabin), OX och X. För de tre armarna var överlevnaden 8,1 vs 9,5 vs 3,6 månader och andelen med good overall treatment utility var 18 vs 32 vs 6 %. Utifrån dessa resultat gick man vidare med fas III-studien GO2 och använde dubbletten med oxaliplatin + capecitabin och randomiserade 514 patienter till behandling i 100 %, 80 % eller 60 % av fulldos. Man såg ingen skillnad i överlevnad (ca 7 månader) mellan armarna men en tendens till bättre overall treatment utility för de som fick 60 % dos. Fyrtiofem patienter i GO2 där det bedömdes oklart om de skulle ha nytta av cytostatika randomiserades mellan 60 % dos och enbart bästa understödjande vård och skillnaden i överlevnad (6,1 vs 3,0 månader) var inte signifikant.



Sammanfattningsvis kan man för gamla och/eller sköra patienter som bedöms tåla cytostatika ge behandling i 60 % dos utan att äventyra behandlingsnyttan.

Fluoropyrimidin + irinotekan har jämförts med fluoropyrimidin- och cisplatininnehållande kombinationsbehandling i två fas III-studier [342, 343]. Data från dessa studier talar för att irinotekan kan ersätta cisplatin med bibehållen effektivitet men med bättre tolerans.

Trippelkemo med tillägg av docetaxel till fluoropyrimidin + oxaliplatin (TFOX, dvs modifierad FLOT med 5-Fu i dosen 2400 mg/m² under 46 h) har studerats i fas III-studien GASTFOX [328] där patienterna randomiserades mellan TFOX och FOLFOX. Man såg med TFOX en förlängd överlevnad på 15,1 vs 12,7 månader (HR 0,82) men också ökad toxicitet med fatigue, diarréer och neutropeni. Subgruppsanalys pekar på nytta endast för de med PS 0. Denna regim kan övervägas för patienter i mycket gott allmäntillstånd om det ej är möjlighet att lägga till antikroppsbehandling till dubblettkemo.

Överuttryck av HER2 ses i ca 20 % av adenocarcinomen i ventrikel eller gastroesofageala övergången. I ToGA-studien [314] sågs överlevnadsvinst med tillägg av trastuzumab till fluoropyrimidin + cisplatin. Subgruppsanalyser visade att patienterna som hade HER2-positiv tumör (IHC 3+ eller IHC 2+ och FISH-amplifierad) var de som hade nytta av tillägget med överlevnad på 16,0 vs 11,8 månader (HR 0,65).

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

I KEYNOTE-062 [344] med ca 70 % ventrikelcancer sågs ingen signifikant överlevnadsvinst med tillägg av pembrolizumab till fluoropyrimidin + cisplatin (ej heller vid PD-L1 CPS \geq 10). I KEYNOTE-590 på esofaguscancer (se avsnitt 13.4.1.1) ingick även adenocarcinom (27 %) och i ojusterad subgruppsanalys var överlevnadsvinsten med tillägg av pembrolizumab lika oavsett histologi. För de med PD-L1 CPS \geq 10 verkar dock överlevnadsvinsten vara större vid skivepitelcancer jämfört med adenocarcinom (HR 0,57 vs 0,83) men med likvärdig progressionsfri överlevnad (HR 0,53 vs 0,49). I KEYNOTE-859 randomiserades patienter till kemoterapi (fluoropyrimidin + platina) + pembrolizumab eller kemoterapi + placebo. I interimanalys [328] sågs för de med PD-L1 CPS \geq 10 förlängd överlevnad på 15,7 vs 11,8 månader (HR 0,65) och vid PD-L1 CPS \geq 1 förlängd överlevnad på 13,0 vs 11,4 månader (HR 0,74). För de med PD-L1

CPS 1–9 visade post hoc-analys en blygsam nytta med HR på 0,83 (95 % CI 0,70–0,98). NT-rådet har godkänt indikationen vid PD-L1 CPS ≥ 1 .

Trearmade CheckMate 649 [318] randomiserade mellan kemoterapi (FOLFOX/CAPOX), nivolumab + kemoterapi och nivolumab + ipilimumab. För de med PD-L1 CPS ≥ 5 (ca 60 % av patienterna) sågs jämfört med enbart kemoterapi en förlängd överlevnad med tillägg av nivolumab till 14,4 vs 11,1 månader (HR 0,70) och indikationen är godkänd av NT-rådet. Ingen överlevnadsvinst kunde påvisas för de med PD-L1 CPS < 5 . I jämförelsen mellan nivolumab + ipilimumab vs kemoterapi sågs ingen skillnad i överlevnad men en kortare progressionsfri överlevnad och lägre responsrat med nivolumab + ipilimumab.

I RATIONALE-305 randomiserade man mellan kemoterapi (fluoropyrimidin + platina) med eller utan tislelizumab. I interimanalys [345] sågs vid PD-L1 TAP ≥ 5 % en förlängd överlevnad med tislelizumab på 17,2 vs 12,6 månader (HR 0,74).

Utifrån ovan nämnda studier med tillägg av PD-1-hämmare till första linjens kemoterapi är det tydligt att den stora nyttan är för de patienter vars tumör har högt uttryck av PD-L1. Vid PD-L1 CPS ≥ 1 men < 5 förefaller chansen till nytta mindre och här behöver man lägga extra vikt på risk-nytta-värderingen för den enskilde patienten. Ett observandum är dock att PD-L1-uttryck inte är en helt optimal prediktiv faktor med tanke på den spatiala och temporala heterogeniteten [345].

Vid HER2-positiv sjukdom har man i KEYNOTE-811 randomiserat mellan kemoterapi (fluoropyrimidin + platina) + trastuzumab med eller utan tillägg av pembrolizumab. I den tredje interimanalysen [346] sågs vid PD-L1 CPS ≥ 1 att tillägg med pembrolizumab gav förlängd progressionsfri överlevnad på 10,0 vs 8,1 månader (HR 0,71) men den totala överlevnaden på 20,0 vs 15,7 månader (HR 0,81) uppfyllde i nuläget inte de förutbestämda kriterierna för statistisk signifikans men ska testas ånyo vid final analys. NT-rådet har godkänt indikationen vid PD-L1 CPS ≥ 1 .

Vid MSI-H har man i första linjen sett i KEYNOTE-062, CheckMate 649 och KEYNOTE-859 en mycket god överlevnad (median ej nådd eller flerårigt förlängd) för de som behandlades med immunterapi jämfört med enbart kemoterapi. I KEYNOTE-062 med pembrolizumab vs kemoterapi var HR för total överlevnad 0,29 och i jämförelsen av kemoterapi + pembrolizumab vs kemoterapi var HR för total överlevnad 0,37. I CheckMate 649 med nivolumab



+ ipilimumab vs kemoterapi var HR för total överlevnad 0,28 och i jämförelsen av kemoterapi + nivolumab vs kemoterapi var HR för total överlevnad 0,38. I KEYNOTE-859 med kemoterapi + pembrolizumab vs kemoterapi var HR för total överlevnad 0,34 och responsraten 79 vs 37 %. EMA har vid dMMR/MSI-H godkänt pembrolizumab i andra linjen utifrån basketstudien KEYNOTE-158 där medianöverlevnaden vid ventrikelcancer dock endast var 11 månader och responsraten 31 %. Då nyttan med immunterapi är betydligt större i första linjen bör man vid dMMR/MSI-H överväga immunterapi redan i första linjen på samma sätt som vid kolorektal cancer. Utifrån ovan nämnda studier går det ej att utröna om man vid behandling med immunterapi får ytterligare nytta med tillägg av kemoterapi eller om det räcker med enbart immunterapi.

Vid claudin 18.2-positiva (och HER2-negativa) adenocarcinom har två fas III-studier visat överlevnadsvinst med tillägg av zolbetuximab (antikropp mot claudin 18.2) till kemoterapi. I SPOTLIGHT-studien [347] med FOLFOX gav tillägg med zolbetuximab en förlängd överlevnad på 18,2 vs 15,5 månader (HR 0,75). I GLOW-studien [348] med CAPOX gav tillägg med zolbetuximab en förlängd överlevnad på 14,4 vs 12,2 månader (HR 0,77). I screeningen till studierna var det 38 % som hade claudin 18.2-positiv tumör. Förutsatt EMA-godkännande torde zolbetuximab behöva genomgå hälsoekonomisk värdering av TLV då det är det första läkemedlet riktat mot claudin 18.2. Indikationen kommer att rekommenderas av vårdprogrammet om NT-rådet ger klartecken.

Ett annat läkemedel som i fas II-studie [349] visat lovande resultat är bemarituzumab (antikropp mot FGFR2b) som nu undersöks vidare i fas III-studier.

13.4.2.2 Underhållsbehandling vid adenocarcinom

I fas II-studien MATEO [101] som även gick i Sverige randomiserades patienter som hade minst stabil sjukdom efter 3 månaders fluoropyrimidin + platina till antingen fortsatt kombinationskemoterapi eller underhållsbehandling med S1. Studien avbröts i förtid p.g.a. långsam rekrytering men kunde ändå visa att underhållsbehandling ej gav sämre överlevnad samt medförde signifikant mindre perifera neuropatier.

13.4.2.3 Andra linjens palliativa behandling vid adenocarcinom

Det finns flera randomiserade studier på andra linjens cytostatikabehandling jämfört med enbart bästa understödjande vård och samtliga har visat en förlängd överlevnad på ca 1,5 månad [350-352].

Singelbehandling med irinotekan, paklitaxel eller docetaxel verkar ha likvärdig effekt [351, 353]. Kombinationsbehandling med två cytostatika har inte visat bättre effekt jämfört med singelbehandling [354, 355]. Att fortsätta med fluoropyrimidin även i andra linjen har i randomiserade studier [354, 356] inte visat någon överlevnadsvinst. Vid HER2-positiv sjukdom har fortsatt tillägg med trastuzumab även i andra linjen inte visat någon överlevnadsvinst jämfört med enbart paklitaxel [357].

Ramucirumab är en antikropp mot VEGFR-2 och har provats i andra linjen i två fas III-studier. I REGARD-studien [358] sågs en överlevnadsvinst på 1,4 månader med ramucirumab monoterapi jämfört med placebo. RAINBOW-studien [359] visade att tillägg med ramucirumab till paklitaxel ökade överlevnaden med 2,2 månader med störst nytta i västerländsk population och detta är standardbehandling i andra linjen. Randomiserade RAMIRIS-studien jämför FOLFIRI + ramucirumab med paklitaxel + ramucirumab och i fas II-delen sågs ingen skillnad i överlevnad eller progressionsfri överlevnad mellan armarna [360]. För de 65 % som tidigare exponerats för docetaxel sågs dock signifikant bättre progressionsfri överlevnad och numeriskt större andel med respons och sjukdomskontroll med FOLFIRI + ramucirumab. Fas III-delen av RAMIRIS pågår men utifrån fas II-resultaten torde man om paklitaxel bedöms olämpligt i stället kunna kombinera ramucirumab med FOLFIRI.

Trastuzumab-deruxtekan (trastuzumab i konjugat med en topoisomeras hämmare) vid HER2-positiva adenocarcinom har i asiatisk population som sviktat på minst två linjer visat nytta jämfört med kemoterapi [361]. Den västerländska enarmade fas II-studien DESTINY Gastric02 [362] i andra linjen visade en responsrat på 42 %, total överlevnad på 12,1 månader och progressionsfri överlevnad på 5,6 månader. Nu pågår en global fas III-studie, DESTINY-Gastric04, som i andra linjen randomiserar mellan trastuzumab-deruxtekan och paklitaxel + ramucirumab. EMA har i december 2022 godkänt trastuzumab-deruxtekan i andra linjen men NT-rådets rekommendation i maj 2023 var att avvakta införande och invänta hälsoekonomisk värdering av TLV.

Pembrolizumab i andra linjen har inte påvisat någon signifikant överlevnadsvinst jämfört med kemoterapi [344, 363].

13.4.2.4 Tredje (eller senare) linjens palliativa behandling vid adenocarcinom

Det är mycket ovanligt att patienter är i fortsatt gott skick efter svikt på flera linjers palliativ behandling men om så är fallet finns det behandlingsalternativ att överväga.

Fas III-studien TAGS [364] med trifluridin/tipiracil jämfört med placebo på patienter som sviktat på minst två linjers behandling visade en förlängd överlevnad på 5,7 vs 3,6 månader (HR 0,69) och 12-månaders överlevnad på 21 vs 13 %. Fas III-studien INTEGRATE IIa [365] med regorafenib vs placebo på patienter som sviktat på minst två linjers behandling visade en förlängd överlevnad på 4,5 vs 4,0 månader (HR 0,70) och 12-månaders överlevnad på 19 vs 6 %. Även om regorafenib har generell subvention bör trifluridin/tipiracil väljas i första hand. För patienter som sviktat på all standardbehandling men är i fortsatt gott allmäntillstånd kan man undersöka om det föreligger NTRK-genfusion med hänblick på eventuell behandling med entrectinib eller larotrectinib som båda är subventionerade av TLV vid dessa förutsättningar.

13.5 Palliativ radioterapi

Rekommendationer

- Patienter med esofaguscancer som har dysfagi och en förväntad överlevnad på minst 6 månader bör övervägas för palliativ hypofraktionerad extern radioterapi (++) eller brachyterapi (+++) mot primärtumören.
- Patienter med svårstoppad blödning från primärtumören bör övervägas för palliativ extern radioterapi (++)
- Patienter med smärta från skelettmetastaser bör övervägas för palliativ extern radioterapi. Palliativ radioterapi kan ha en god effekt mot symtom från såväl primärtumör (t.ex. dysfagi, blödning, smärta) som fjärrmetastaser (t.ex. smärta från skelettmetastaser).

13.5.1 Extern radioterapi

Utbudet av prospektiva studier är magert och klinisk praxis bygger till stor del på retrospektiva genomgångar och beprövad erfarenhet. Hos patienter med kort förväntad överlevnad vill man undvika utdragna behandlingar varför korttids hypofraktionerad radioterapi alltmer förordas.

I en retrospektiv genomgång [366] av 148 patienter med esofaguscancer (70 % adenocarcinom) behandlades majoriteten med 5 x 4 Gy mot primärtumören och 75 % av patienterna förbättrades avseende dysfagi. I retrospektiva studier [241, 367, 368] som jämförts 5 x 4 Gy med 10–13 x 3 Gy har man inte sett någon skillnad i andelen med dysfagiförbättring men möjligen mindre toxicitet med 5 x 4 Gy. Några av studierna pekar på att

efter 5 x 4 Gy var det fler som senare fick någon form av lokal intervention (stent eller rebestrålning) men om det beror på kortare duration av lokal kontroll eller större benägenhet till förnyad lokal intervention efter 5 x 4 Gy är oklart. Strålbehandling mot esofagus kan ge tillfälligt förvärrad dysfagi på grund av esofagit och det kan ta 1–2 månader från strålstart till dysfagiförbättring varför nyttan är tveksam för patienter med kort förväntad överlevnad där stent är att föredra vid uttalad dysfagi.

I en fas II-studie från Lund, PALAESTRA [\[369\]](#), erhöll patienter med adenocarcinom i esofagus palliativ radioterapi 5 x 4 Gy följt av FOLFOX som sekventiell behandling. Av 29 inkluderade patienter fick 79 % minskad dysfagi och för dessa var durationen av dysfagiförbättring drygt ett år. Nyttan av detta behandlingsupplägg behöver bekräftas i en randomiserad studie.

Att ge cytostatika samtidigt med palliativ strålbehandling till 30–35 Gy har i en stor randomiserad fas II-studie inte påvisat någon ytterligare förbättring av dysfagi jämfört med enbart strålbehandling [\[370\]](#).

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

Stentning av esofagus ger en snabb men ibland kortvarig förbättring av dysfagi medan radioterapi ger en långsam men mer långvarig förbättring har man i en brittisk fas III-studie [\[371\]](#) randomiserat mellan enbart stent och stent följt av radioterapi (5 x 4 Gy eller 10 x 3 Gy. Man fann dock ingen skillnad i dysfagiförsämringsfri överlevnad.

Det finns flera rapporter om nyttan med radioterapi vid blödande ventrikelcancer. Ofta har man givit 10 x 3 Gy [\[317\]](#) men även 5 x 4 Gy, 1 x 8 Gy och 3 x 2 Gy har använts med framgång [\[372, 373\]](#). Erfarenhetsmässigt fungerar hypofraktionerad radioterapi även bra vid blödande esofaguscancer.



13.5.2 Brachyterapi

Intraluminal brachyterapi med högdosrat finns tillgängligt vid ett fåtal sjukhus i Sverige. Även om en stent ger en snabb lindring av dysfagi så har randomiserade studier [[374](#), [375](#)] visat att brachyterapi ger en mer långvarig förbättring. Olika fraktioneringar har använts: 1 x 8–12 Gy eller 2–3 x 6–8 Gy. I en metaanalys [[282](#)] bedöms brachyterapi vara en högeffektiv behandling vid dysfagi, framför allt vid högre totaldoser. En randomiserad studie visade att tillägg med extern radioterapi ytterligare förbättrade dysfagin [[281](#)].

I en matchad jämförelse från två prospektiva studier med brachyterapi (12 Gy) respektive extern radioterapi (5 x 4 Gy) sågs bättre och snabbare dysfagiförbättring med extern radioterapi [[376](#)].

KAPITEL 14

Uppföljning

14.1 Mål med uppföljningen

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

- en uppdaterad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

14.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument och en dokumenterad rehabiliteringsplan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- målet med rehabiliteringen
- planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs
- patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- nästa avstämning.

**Tabell 7. Behov som särskilt bör uppmärksammas för patientgruppen**

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

* Efter kirurgisk behandling ser man ofta en viktminskning på 5–12 % under de första 6 månaderna efter operationen och hälften av patienterna minskar mer än 10 % av sin preoperativa vikt [377].

Vanliga nutritionsrelaterade problem efter esofagektomi är dysfagi, reflux, onormal ventrikeltömning, brist på hunger, förändrad smakupplevelse, tidig mättnad, dumping och ökad avföringsfrekvens [378-382].

När man planerar uppföljning för patienter med särskilt komplexa behov bör detta ske i form av en multidisciplinär konferens där läkare, kontaktsjuksköterska, kurator, dietist och fysioterapeut ingår. Även andra kompetenser kan behövas, till exempel primärvårdsläkare eller personal från hemsjukhus.

14.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de [383] inträffar:

- tilltagande sväljsvårigheter
- långdragen hosta
- nyttillkommen heshet
- viktnedgång
- psykiska symtom, t.ex. sömnsvårigheter, ökad nivå av ångest och nedstämdhet
- otillräcklig smärtkontroll
- regurgitation av föda.

14.4 Kontroll av återfall

Vetenskapliga studier ger inget stöd för att tidig upptäckt av återfall genom regelbundna postoperativa kontroller ger någon överlevnadsvinst vid dessa tumörformer. Internationell forskningsstudie där centra i Sverige deltar pågår gällande denna frågeställning.

Undantaget är efter kurativt syftande onkologisk behandling av esofaguscancer.

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

14.5 Förslag till uppföljningsintervall

Efter utskrivning från sjukhus bör behandlande enhet ha en snabb uppföljande kontakt med patienten, till exempel genom telefonkontakt redan en vecka efter utskrivning. I tabellen nedan anges basuppföljning, dvs. miniminivå.

Uppföljningen ska vara behovsstyrd och majoriteten av patienterna kommer att ha en betydligt mer omfattande uppföljning än vad som anges i tabellen.



14.5.1 Uppföljning efter kirurgisk eller endoskopisk resektionsbehandling

		PAD-svar samt åtgärder enligt checklista	Nutritions- bedömning av dietist	Efter endoskopisk behandling: endoskopiska kontroller för upptäckt av metakron cancer- utveckling*	Läkar- besök	Förnyad behovs- bedömning, rehabilitering
År 1	2 veckor		x			
	4 veckor	x	x		x	x
	6 veckor		x			
	3 månader		Behovsstyrt	x		
	6 månader			x		x
	12 månader			x		x
År 2	24 månader			x		
År 3	36 månader			x		
År 4	48 månader			x		
År 5	60 månader			x		

* Se även avsnitt [10.4 Ytlig cancer](#).

Checklista för 4-veckorskontroll:

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

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

Efter definitiv kemoradioterapi är persisterande lokal sjukdom eller lokalrecidiv vanligt förekommande [133] en det saknas prospektiva studier på optimal uppföljning. I retrospektiva genomgångar [77, 384] av västerländska patienter som har genomgått salvagekirurgi har man sett en 5-årsöverlevnad på 30–45 %. Då majoriteten av återfallen kommer de två första åren bör de patienter som kan vara aktuella för salvagekirurgi i händelse av icke-komplett remission eller lokoregionalt recidiv följas noggrant de första åren. För att värdera remissionsstatus avseende primärtumören är de viktigaste modaliteterna gastroskopi med biopsier. Utifrån preSANO-studien [385] där man bl.a. har jämfört klinisk responsevaluering efter neoadjuvant kemoradioterapi med histopatologisk respons i operationspreparatet bör man överväga att göra som i SANO-studien [386] och om möjligt ta minst 8 biopsier varav minst 4 bite-on-bite-biopsier från området för primärtumören inklusive suspekta lesioner. Oklara lymfkörtlar bör om möjligt undersökas med endoskopiskt ultraljud och finnålsaspiration. CT och PET förefaller mindre bra på att utvärdera remissionsstatus lokoregionalt och syftar i stället till att identifiera fjärrmetastasering [387]. För patienter som redan på förhand bedöms olämpliga för eventuell salvagekirurgi finns sannolikt ingen poäng med att aktivt leta recidiv i avsaknad av symtom. För båda grupperna är det dock angeläget med klinisk uppföljning avseende seneffekter, t.ex. postradioterapeutisk striktur som kan behöva dilateras. Om tyreoida har ingått i strålfältet bör tyreoidaprover följas med tanke på risken för sekundär hypotyreos.

		DT (hals) torax- buk	Gastro- skopi med biopsi	TSH och T4 om sköld- körteln ingått i strålfältet	PET	Läkar- besök	Förnyad behovs- bedömning, rehabilitering
År 1	6 veckor	x	x	x	Vid behov	x	x
	4 månader	x	x	x		x	
	8 månader	x	x	x		x	
	12 månader	x	x	x		x	x
År 2	16 månader	x	x	x		x	
	20 månader	x	x	x		x	
	24 månader	x	x	x		x	
År 3	30 månader	x	x	x		x	
	36 månader	x	x	x		x	

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

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

14.6 Ansvar

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

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

14.7 Avslut av uppföljning i specialistvården

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov, risker och egenvårdsråd. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå.

14.8 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning inom specialistvården

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

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

- Efter gastrektomi ska patienten ha livslång substitution av vitamin B12.
- Efter esofagusresektion med ventrikeltubs rekonstruktion är det vanligt med sur reflux. Patienter som genomgått esofagusrekonstruktion med ventrikeltub bör erbjudas profylaktisk behandling med protonpumpshämmare under minst 3 månader, då detta har visats ge signifikant minskad risk för anastomosstriktur. Patienterna behöver därefter i många fall ha protonpumpshämmare som stående ordination eller vid behov livet ut, behandlingen ska då vara symtomstyrd.
- Vid symtom på dumping behöver patienten få anpassade kostråd, se avsnitt [11.8.6 Kostråd efter esophagektomi eller gastrektomi](#).
- Om symtom uppstår som gör att recidiv kan misstänkas rekommenderas DT torax-buk-undersökning.
- En mindre vanlig sidoeffekt är hypotyreos som kan uppstå flera år efter strålbehandling på halsen av en högt sittande esofaguscancer. Årsvisa kontroller av T4 och TSH till 5 år efter avslutad strålbehandling rekommenderas samt även vid diffusa symptom såsom trötthet, viktuppgång och nedstämdhet.
- Någon grad av sväljningsbesvär är vanligt efter behandling för esofaguscancer. Om symptomen förvärras ska man överväga att göra en gastroskopi.

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



KAPITEL 15

Nivåstrukturering

Sedan 2013 pågår i Sverige en nivåstrukturering med nationell koncentrerings av vissa behandlingar vid ovanliga cancerformer. Mot bakgrund av detta har RCC och Sveriges Kommuner och Regioner under 2016 beslutat att:

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

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

Regionala cancercentrum i samverkan har dessutom rekommenderat regionerna att koncentrera kurativt syftande kirurgi vid övrig esofaguscancer och ventrikeltumörer till ett sjukhus per sjukvårdsregion.

KAPITEL 16

Uppföljning av cancervården

16.1 Nationellt kvalitetsregister för esofagus- och ventrikelcancer (NREV)

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

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

16.2 Syfte

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



16.3 Mål

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

16.4 Inklusionskriterier

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

16.5 Exklusionskriterier

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

KAPITEL 17

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

17.1 Kvalitetsindikatorer och målnivåer

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

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

De övergripande kvalitetsindikatorerna framtagna för allmän cancersjukvård är:

- Överlevnad och dödlighet.
- Multidisciplinär bedömning i enlighet med fastställda vårdprogram.
- Täckningsgrad i nationellt kvalitetsregister med tillhörande regionalt/nationellt vårdprogram.
- Ledtider för utredning och behandling som definieras i ”Esofagus och ventrikelcancer, beskrivning av standardiserat vårdförlopp”.
- Användning av NRS skala (Numeric Rating Scale, 0–10) för skattning av smärta i det palliativa skedet.
- Registrering av dödsfall i svenska palliativregistret.
- Ordination av opioid parenteralt vid behov mot smärta till patient i livets slutskede.



- Tillgång till kontaktsjuksköterska eller motsvarande med tydligt definierat uppdrag och koordinerande funktion inom respektive verksamhet.
- Patientrapporterade utfall och erfarenheter av cancervård (PROM och PREM).

KAPITEL 18

Referenser

1. Huang J, Koulaouzidis A, Marlicz W, Lok V, Chu C, Ngai CH, et al. Global Burden, Risk Factors, and Trends of Esophageal Cancer: An Analysis of Cancer Registries from 48 Countries. *Cancers (Basel)*. 2021;13(1)
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86
3. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015;64(3):381-7
4. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014;25(1):283-90
5. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83(10):2049-53
6. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer*. 2009;101(5):855-9
7. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF, Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Jama*. 1995;274(6):474-7
8. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31
9. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, et al. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 2000;11(3):231-8
10. INFECTION WITH *HELICOBACTER PYLORI*. NIH1994.
11. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(2):85-92
12. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(17):1277-84

13. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2(9):533-43
14. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-8
15. Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2005;6(11):864-70
16. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):931-91
17. Wouters MW, Karim-Kos HE, le Cessie S, Wijnhoven BP, Stassen LP, Steup WH, et al. Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1789-98
18. Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg.* 2010;97(2):235-9
19. Rouvelas I, Lagergren J. The impact of volume on outcomes after oesophageal cancer surgery. *ANZ J Surg.* 2010;80(9):634-41
20. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med.* 2011;364(22):2128-37
21. Cancercentrum i samverkan. Nationellt kvalitetsregister för matstrups- och magsäckscancer 2024 [Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/matstrupe-och-magsack/kvalitetsregister>.
22. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer.* 2000;85(3):340-6
23. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12(8):721-32
24. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy.* 2005;37(6):570-8
25. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, ten Kate FJ, et al. Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(4):604-9
26. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, Seyrig J, Barbier J, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy.* 2006;38(7):690-5
27. Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck

- region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1566-72
28. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):393
 29. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG Performance Status, 2006 [Cited:240624]. Available from: https://web.archive.org/web/20130511115622/http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf_stat.html.
 30. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):242-53
 31. Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(5):703-10
 32. May A, Günter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut*. 2004;53(5):634-40
 33. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, Bhagat G, Okpara N, Rotterdam H. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):16-23
 34. Pech O, May A, Günter E, Gossner L, Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2223-9
 35. Thomas T, Gilbert D, Kaye PV, Penman I, Aithal GP, Ragunath K. High-resolution endoscopy and endoscopic ultrasound for evaluation of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Surg Endosc*. 2010;24(5):1110-6
 36. Bergeron EJ, Lin J, Chang AC, Orringer MB, Reddy RM. Endoscopic ultrasound is inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(2):765-71: Discussion 71-3
 37. Bartel MJ, Wallace TM, Gomez-Esquivel RD, Raimondo M, Wolfsen HC, Woodward TA, et al. Role of EUS in patients with suspected Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: impact on endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(2):292-8
 38. Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. *Endoscopy*. 2001;33(6):478-83
 39. McGrath K, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1742-6

40. Fuxia Xie ML, Xingguo Jing. Value of 18F-FDG PET/CT Based on PD-L1 to Predict Outcomes of Immunotherapy in NSCLC. 2010
41. Cools-Lartigue J, Spicer J, Ferri LE. Current status of management of malignant disease: current management of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(5):964-72
42. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, Braden B, Maw J, Phillips-Hughes J, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg.* 2015;102(12):1488-99
43. Kleinberg L, Brock M, Gibson M. Management of Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Finally a Consensus. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(7):35
44. Yusuke Shimodaira EE, Hironori Shiozaki, Roopma Wadhwa, Nikolaos Charalampakis, Venkatram Planjery, Mariela A. Blum, Quynh Nguyen, Heath Devin Skinner, Rebecca Slack, Dipen M. Maru, Wayne Lewis Hofstetter, Brian Weston, Manoop S. Bhutani, Jeffrey H. Lee, and Jaffer A. Ajani. Accuracy of EUS-FNA for distant regional lymph nodes in the initial staging of esophageal cancer (EC). 2015
45. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15 Suppl 1:S27-37
46. Ramos RF, Scalon FM, Scalon MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1315-21
47. Hu YF, Deng ZW, Liu H, Mou TY, Chen T, Lu X, et al. Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1859-68
48. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2017;24(5):324-31
49. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, Kykalos S, Tsaparas P, Stamopoulos P, et al. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(3):287-94
50. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol.* 2014;110(3):291-7
51. Kodera Y. Gastric cancer with minimal peritoneal metastasis: is this a sign to give up or to treat more aggressively? *Nagoya J Med Sci.* 2013;75(1-2):3-10
52. Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, Tan BKJ, Chan YH, Tay RYK, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer.* 2022;25(4):741-50
53. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol.* 2012;25(5):637-50

54. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, 3rd, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):446-64
55. Ruhstaller T, Roe H, Thürlimann B, Nicoll JJ. The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities. *Eur J Cancer*. 2006;42(15):2459-62
56. Cheifetz RE, Phang PT. Evaluating learning and knowledge retention after a continuing medical education course on total mesorectal excision for surgeons. *Am J Surg*. 2006;191(5):687-90
57. Sharma A, Sharp DM, Walker LG, Monson JR. Colorectal MDTs: the team's perspective. *Colorectal Dis*. 2008;10(1):63-8
58. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2002;50 Suppl 5(Suppl 5):v1-23
59. Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw GR, Hodzovic I, et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(3):164-71
60. Courrech Staal EF, Wouters MW, Boot H, Tollenaar RA, van Sandick JW. Quality-of-care indicators for oesophageal cancer surgery: A review. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(11):1035-43
61. Clark GW, Roy MK, Corcoran BA, Carey PD. Carcinoma of the oesophagus: the time for a multidisciplinary approach? *Surg Oncol*. 1996;5(4):149-64
62. Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(6):496-503
63. Blazeby JM, Wilson L, Metcalfe C, Nicklin J, English R, Donovan JL. Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams. *Ann Oncol*. 2006;17(3):457-60
64. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(10):1172-9
65. Linder G, Sandin F, Johansson J, Lindblad M, Lundell L, Hedberg J. Patient education-level affects treatment allocation and prognosis in esophageal- and gastroesophageal junctional cancer in Sweden. *Cancer Epidemiol*. 2018;52:91-8
66. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg*. 2001;136(10):1164-70
67. Wang HW, Chu PY, Kuo KT, Yang CH, Chang SY, Hsu WH, et al. A reappraisal of surgical management for squamous cell carcinoma in the pharyngoesophageal junction. *J Surg Oncol*. 2006;93(6):468-76

68. Daiko H, Hayashi R, Saikawa M, Sakuraba M, Yamazaki M, Miyazaki M, et al. Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus. *J Surg Oncol.* 2007;96(2):166-72
69. Liao Z, Zhang Z, Jin J, Ajani JA, Swisher SG, Stevens CW, et al. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(5):1484-93
70. Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, Okuno Y, Nakajima T, Kusumi F, et al. Treatment results of radiotherapy for carcinoma of the cervical esophagus. *Acta Oncol.* 2006;45(8):1120-5
71. Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, Shimada H, Matsubara H, et al. Concurrent chemoradiation for patients with squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. *Dis Esophagus.* 2007;20(1):12-8
72. Courrech Staal EF, Aleman BM, Boot H, van Velthuysen ML, van Tinteren H, van Sandick JW. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2010;97(10):1482-96
73. Ruhstaller T, Templeton A, Ribi K, Schuller JC, Borner M, Thierstein S, et al. Intense therapy in patients with locally advanced esophageal cancer beyond hope for surgical cure: a prospective, multicenter phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 76/02). *Onkologie.* 2010;33(5):222-8
74. Huang SH, Lockwood G, Brierley J, Cummings B, Kim J, Wong R, et al. Effect of concurrent high-dose cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy on cervical esophageal cancer survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(3):735-40
75. Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pöttgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus.* 2014;27(7):678-84
76. De B, Rhome R, Doucette J, Buckstein M. Dose escalation of definitive radiation is not associated with improved survival for cervical esophageal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(4):1-10
77. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3866-73
78. Ma JB, Song YP, Yu JM, Zhou W, Cheng EC, Zhang XQ, et al. Feasibility of involved-field conformal radiotherapy for cervical and upper-thoracic esophageal cancer. *Onkologie.* 2011;34(11):599-604
79. Liu M, Zhao K, Chen Y, Jiang GL. Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol.* 2014;9:232
80. Li M, Zhang X, Zhao F, Luo Y, Kong L, Yu J. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: theory and practice. *Radiat Oncol.* 2016;11:18
81. Xie C, Jing Z, Luo H, Jiang W, Ma L, Hu W, et al. Chemoradiotherapy with extended nodal irradiation and/or erlotinib in locally advanced

- oesophageal squamous cell cancer: long-term update of a randomised phase 3 trial. *Br J Cancer*. 2020;123(11):1616-24
82. Hoeben A, Polak J, Van De Voorde L, Hoebbers F, Grabsch HI, de Vos-Geelen J. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1664-74
 83. Disa JJ, Pusic AL, Mehrara BJ. Reconstruction of the hypopharynx with the free jejunum transfer. *J Surg Oncol*. 2006;94(6):466-70
 84. Ferahkose Z, Bedirli A, Kerem M, Azili C, Sozuer EM, Akin M. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2008;21(4):340-5
 85. Ikeguchi M, Miyake T, Matsunaga T, Yamamoto M, Fukumoto Y, Yamada Y, et al. Free jejunal graft reconstruction after resection of neck cancers: our surgical technique. *Surg Today*. 2009;39(11):925-8
 86. Ott K, Lordick F, Molls M, Bartels H, Biemer E, Siewert JR. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg*. 2009;96(3):258-66
 87. Zhao D, Gao X, Guan L, Su W, Gao J, Liu C, et al. Free jejunal graft for reconstruction of defects in the hypopharynx and cervical esophagus following the cancer resections. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1368-72
 88. Nishimura K, Fujita H, Tanaka T, Matono S, Nagano T, Murata K, et al. Pharyngolaryngeal reflux in patients who underwent cervical esophago-gastrostomy following esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2010;23(5):353-60
 89. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1167-74
 90. Herbella FA, Patti MG. Minimally invasive esophagectomy. *World J Gastroenterol*. 2010;16(30):3811-5
 91. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Musholt TJ, Timm S, Rink A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci*. 2010;55(11):3031-40
 92. Falkenback D, Lehane CW, Lord RV. Robot-assisted gastrectomy and oesophagectomy for cancer. *ANZ J Surg*. 2014;84(10):712-21
 93. Briez N, Piessen G, Bonnetain F, Brigand C, Carrere N, Collet D, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. *BMC Cancer*. 2011;11:310
 94. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1887-92
 95. Casson AG, Darnton SJ, Subramanian S, Hiller L. What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma? *Ann Thorac Surg*. 2000;69(1):205-9

96. Mariette C, Castel B, Balon JM, Van Seuning I, Triboulet JP. Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(7):588-93
97. Law S, Wong J. Two-field dissection is enough for esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2001;14(2):98-103
98. Mariette C, Piessen G. Oesophageal cancer: how radical should surgery be? *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(3):210-3
99. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):681-92
100. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84
101. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612-32
102. Nilsson K, Klevebro F, Sunde B, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, et al. Oncological outcomes of standard versus prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer in the multicentre, randomised, controlled NeoRes II trial. *Ann Oncol.* 2023;34(11):1015-24
103. Safran HP, Winter K, Ilson DH, Wigle D, DiPetrillo T, Haddock MG, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):259-69
104. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203
105. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20
106. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21
107. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1697-708

108. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57
109. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7
110. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*. 2011;47(3):354-60
111. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*. 2016;27(4):660-7
112. von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, Johannessen HO, Nielsen NH, Johnsen G, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus*. 2019;32(2)
113. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Backsgaard L, Griffin SM, Mariette C, et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer*. 2017;17(1):401
114. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Röthling N, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016;16:503
115. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2416-22
116. Mariette C, Robb WB. Reply to P.S.N. van Rossum et al and J. Shapiro et al. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):289
117. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van der Gaast A. Effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy for early-stage esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):288-9
118. van Rossum PSN, van Hillegersberg R, Reerink O, Ruurda JP. Neoadjuvant chemoradiotherapy for stage I and II esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):287-8

119. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Beal H, Théraux J, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer*. 2016;56:59-68
120. Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, Hartwig MG, Onaitis MW, D'Amico TA, et al. Induction therapy does not improve survival for clinical stage T2N0 esophageal cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(8):1195-201
121. Samson P, Puri V, Robinson C, Lockhart C, Carpenter D, Broderick S, et al. Clinical T2N0 Esophageal Cancer: Identifying Pretreatment Characteristics Associated With Pathologic Upstaging and the Potential Role for Induction Therapy. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2102-11
122. O'Neill JR, Stephens NA, Save V, Kamel HM, Phillips HA, Driscoll PJ, et al. Defining a positive circumferential resection margin in oesophageal cancer and its implications for adjuvant treatment. *Br J Surg*. 2013;100(8):1055-63
123. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théraux J, Chalret du Rieu M, et al. Significance of Microscopically Incomplete Resection Margin After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2016;263(4):712-8
124. Wang YC, Deng HY, Wang WP, He D, Ni PZ, Hu WP, et al. Positive esophageal proximal resection margin: an important prognostic factor for esophageal cancer that warrants adjuvant therapy. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):2512-8
125. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326(24):1593-8
126. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama*. 1999;281(17):1623-7
127. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-14
128. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFOCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1160-8
129. Teoh AY, Chiu PW, Yeung WK, Liu SY, Wong SK, Ng EK. Long-term survival outcomes after definitive chemoradiation versus surgery in patients with resectable squamous carcinoma of the esophagus: results from a randomized controlled trial. *Ann Oncol*. 2013;24(1):165-71
130. Nilsson M, Olafsdottir H, Alexandersson von Döbeln G, Villegas F, Gagliardi G, Hellström M, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and

- Surgery for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Versus Definitive Chemoradiotherapy With Salvage Surgery as Needed: The Study Protocol for the Randomized Controlled NEEDS Trial. *Front Oncol.* 2022;12:917961
131. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(3):638-43
 132. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Cancer.* 2012;118(10):2632-40
 133. Versteijne E, van Laarhoven HW, van Hooft JE, van Os RM, Geijssen ED, van Berge Henegouwen MI, et al. Definitive chemoradiation for patients with inoperable and/or unresectable esophageal cancer: locoregional recurrence pattern. *Dis Esophagus.* 2015;28(5):453-9
 134. Brower JV, Chen S, Bassetti MF, Yu M, Harari PM, Ritter MA, et al. Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer Revisited: A Contemporary Analysis of the National Cancer Data Base, 2004 to 2012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(5):985-93
 135. Hulshof M, Geijssen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol.* 2021;39(25):2816-24
 136. ClinicalTrials.gov. Study of Chemoradiotherapy in Oesophageal Cancer Including PET Response and Dose Escalation (SCOPE2) 2018 [Cited:240604]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02741856>.
 137. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):911-20
 138. Van De Voorde L, Larue RT, Pijls M, Buijsen J, Troost EG, Berbée M, et al. A qualitative synthesis of the evidence behind elective lymph node irradiation in oesophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113(2):166-74
 139. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004
 140. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1078-85
 141. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-20
 142. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2

- gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-96
143. Japanese Gastric Cancer A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer.* 1998;1(1):10-24
 144. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2069-77
 145. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(4):309-15
 146. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer.* 2011;14(2):113-23
 147. Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg.* 2007;24(2):101-7
 148. Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, Miyashiro I, Iijima S, Kimura Y, et al. Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. *Gastric Cancer.* 2012;15(1):42-8
 149. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36-46
 150. Mirza A, Pritchard S, Welch I. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastrooesophageal junction adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol.* 2013;2013:781742
 151. Glatz T, Bronsert P, Schäfer M, Kulemann B, Marjanovic G, Sick O, et al. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1300-7
 152. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5210-8
 153. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30
 154. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2327-33
 155. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama.* 2010;303(17):1729-37

156. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4387-93
157. Kakeji Y, Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Sano T, Ichikawa W, et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07. *Gastric Cancer*. 2022;25(1):188-96
158. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-21
159. Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(8):601-7
160. Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F, et al. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1373-8
161. Feingold PL, Kwong ML, Davis JL, Rudloff U. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2017;115(2):192-201
162. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-28
163. de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van Grieken NCT, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Ann Oncol*. 2021;32(3):360-7
164. Leong T, Smithers BM, Michael M, Gebiski V, Boussioutas A, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer*. 2015;15:532
165. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Aarts MJ, Boot H, Cats A, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a dutch cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):581-8
166. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and

- specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11428-38
167. Kim SY, Choi YY, An JY, Shin HB, Jo A, Choi H, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. *Int J Cancer.* 2015;137(4):819-25
 168. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197-203
 169. Choi YY, Kim H, Shin SJ, Kim HY, Lee J, Yang HK, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg.* 2019;270(2):309-16
 170. Haag GM, Czink E, Ahadova A, Schmidt T, Sisic L, Blank S, et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer.* 2019;144(7):1697-703
 171. Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, Slotta-Huspenina J, Jesinghaus M, Blank S, et al. Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: role of Epstein-Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. *J Pathol Clin Res.* 2019;5(4):227-39
 172. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392-400
 173. Tsai CY, Lin TA, Huang SC, Hsu JT, Yeh CN, Chen TC, et al. Is Adjuvant Chemotherapy Necessary for Patients with Deficient Mismatch Repair Gastric Cancer?-Autophagy Inhibition Matches the Mismatched. *Oncologist.* 2020;25(7):e1021-e30
 174. Elvira Lise Vos SBM, Robert Wallace Krell, Masaya Nakauchi, Megan Fiasconaro, Henry S. Walch, Marinela Capanu, Geoffrey Yuyat Ku, David H. Ilson, Yelena Y. Janjigian, Chad Vanderbilt, Laura H. Tang, and Vivian E. Strong. The interaction between microsatellite instability high (MSI-high) gastric cancer and chemotherapy on survival. *of Clinical Oncology.* 2021
 175. S. Al-Batran¹ SL, N. Homann³, P.C. Thuss-Patience⁴, M. Schenk⁵, U. Lindig⁶, A. Kretzschmar⁷, V. Heuer⁸, E. Goekkurt⁹, G.M. Haag¹⁰, J. Riera Knorrenschild¹¹, C. Bolling¹², R.D. Hofheinz¹³, A.R. Siebenhuener¹⁴, N. Irahara¹⁵, C. Kopp¹, L. Waberer¹, C. Pauligk¹, T.O. Götze¹⁶, T. Gaiser¹⁷. *Annals of Oncology* *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1040-S1075 101016/annonc/annonc708. 2021
 176. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric

- Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):255-65
177. Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, Murgioni S, Cardellino GG, Tamberi S, et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4_suppl):358-
 178. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, Swisher SG, Correa AM, Ajani JA, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(8):1079-85
 179. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJ, Bergman JJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch*. 2005;446(5):497-504
 180. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*. 2005;242(4):566-73; discussion 73-5
 181. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57(9):1200-6
 182. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829-54
 183. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy*. 2011;43(8):664-70
 184. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology*. 2011;141(2):460-8
 185. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, Gorospe EC, Abrams JA, Falk GW, et al. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology*. 2013;145(1):79-86.e1
 186. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1607-19
 187. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2009;41(4):304-9

188. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(3):387-90
189. Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae--a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy.* 2007;39(9):779-83
190. Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kim JM, Kwon SO, Kim DS, et al. Endoscopic mucosal resection with a ligation device for early gastric cancer and precancerous lesions: comparison of its therapeutic efficacy with surgical resection. *Yonsei Med J.* 2000;41(5):577-83
191. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut.* 2001;48(2):225-9
192. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000;3(4):219-25
193. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, Ishihara R, Higashino K, Takeuchi Y, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2006;9(2):88-92
194. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(4):763-70
195. Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. *Digestion.* 2009;80(3):173-81
196. Park CH, Shin S, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC, et al. Long-term outcome of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection: expanded indication is comparable to absolute indication. *Dig Liver Dis.* 2013;45(8):651-6
197. Nakamura K, Honda K, Akahoshi K, Ihara E, Matsuzaka H, Sumida Y, et al. Suitability of the expanded indication criteria for the treatment of early gastric cancer by endoscopic submucosal dissection: Japanese multicenter large-scale retrospective analysis of short- and long-term outcomes. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(4):413-22
198. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):5062-7
199. Derek Alderson REL, Matthew Guy Nankivell, Jane M. Blazeby, Michael Griffin, Adrian Crellin, Heike I. Grabsch, Alicia Frances Clare Okines, Cindy Goldstein, Stephen Falk, Joyce Thompson, Richard Krysztopik, Fareeda Y. Coxon, Susan Pritchard, Rupert Langer, Sally Patricia Stenning, and David Cunningham. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma. *of Clinical Oncology.* 2015

200. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998;339(27):1979-84
201. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3719-25
202. Flisberg P, Törnebrandt K, Walther B, Lundberg J. Pain relief after esophagectomy: Thoracic epidural analgesia is better than parenteral opioids. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(3):282-7
203. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, Blayac D, Barrau K, Papazian L, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(5):587-94
204. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Papazian L, Ragni J, Thomas P, et al. Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. *Chest*. 2005;128(5):3461-6
205. Cense HA, Lagarde SM, de Jong K, Omloo JM, Busch OR, Henny Ch P, et al. Association of no epidural analgesia with postoperative morbidity and mortality after transthoracic esophageal cancer resection. *J Am Coll Surg*. 2006;202(3):395-400
206. Tachibana M, Abe S, Tabara H, Yoshimura H, Matsuura H, Nagasue N, et al. One-lung or two-lung ventilation during transthoracic oesophagectomy? *Can J Anaesth*. 1994;41(8):710-5
207. Tsai JA, Lund M, Lundell L, Nilsson-Ekdahl K. One-lung ventilation during thoracoabdominal esophagectomy elicits complement activation. *J Surg Res*. 2009;152(2):331-7
208. Zingg U, Forberger J, Frey DM, Esterman AJ, Oertli D, Beck-Schimmer B, et al. Inflammatory response in ventilated left and collapsed right lungs, serum and pleural fluid, in transthoracic esophagectomy for cancer. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21(1):50-7
209. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2006;105(5):911-9
210. Nakazawa K, Narumi Y, Ishikawa S, Yokoyama K, Nishikage T, Nagai K, et al. Effect of prostaglandin E1 on inflammatory responses and gas exchange in patients undergoing surgery for oesophageal cancer. *Br J Anaesth*. 2004;93(2):199-203
211. Engelman E, Maeyens C. Effect of preoperative single-dose corticosteroid administration on postoperative morbidity following esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(5):788-804
212. Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes SA, Linsley A. Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. *Br J Anaesth*. 2003;90(4):474-9

213. Yap FH, Lau JY, Joynt GM, Chui PT, Chan AC, Chung SS. Early extubation after transthoracic oesophagectomy. *Hong Kong Med J*. 2003;9(2):98-102
214. Oohashi S, Endoh H. Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth*. 2005;19(1):21-5
215. Wei S, Tian J, Song X, Chen Y. Association of perioperative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(1):266-72
216. Tandon S, Batchelor A, Bullock R, Gascoigne A, Griffin M, Hayes N, et al. Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. *Br J Anaesth*. 2001;86(5):633-8
217. Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, Smith G, Aly A, Clough A, et al. Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1460-8
218. Michelet P, D'Journo XB, Seinaye F, Forel JM, Papazian L, Thomas P. Non-invasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. *Br J Surg*. 2009;96(1):54-60
219. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet*. 1995;345(8952):763-4
220. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg*. 1999;86(2):227-30
221. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014;101(10):1209-29
222. Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg*. 2019;43(2):299-330
223. Rauwerdink A, Jansen M, de Borgie C, Bemelman WA, Daams F, Schijven MP, et al. Improving enhanced recovery after surgery (ERAS): ERAS APptimize study protocol, a randomized controlled trial investigating the effect of a patient-centred mobile application on patient participation in colorectal surgery. *BMC Surg*. 2019;19(1):125
224. Munitiz V, Martinez-de-Haro LF, Ortiz A, Ruiz-de-Angulo D, Pastor P, Parrilla P. Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. *Br J Surg*. 2010;97(5):714-8
225. Tomaszek SC, Cassivi SD, Allen MS, Shen KR, Nichols FC, 3rd, Deschamps C, et al. An alternative postoperative pathway reduces length of hospitalisation following oesophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(4):807-13

226. Li C, Ferri LE, Mulder DS, Ncuti A, Neville A, Lee L, et al. An enhanced recovery pathway decreases duration of stay after esophagectomy. *Surgery*. 2012;152(4):606-14; discussion 14-6
227. Blom RL, van Heijl M, Bemelman WA, Hollmann MW, Klinkenbijl JH, Busch OR, et al. Initial experiences of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery. *World J Surg*. 2013;37(10):2372-8
228. Preston SR, Markar SR, Baker CR, Soon Y, Singh S, Low DE. Impact of a multidisciplinary standardized clinical pathway on perioperative outcomes in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(1):105-12
229. Zhao G, Cao S, Cui J. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):351-8
230. Zehr KJ, Dawson PB, Yang SC, Heitmiller RF. Standardized clinical care pathways for major thoracic cases reduce hospital costs. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(3):914-9
231. Tang J, Humes DJ, Gemmil E, Welch NT, Parsons SL, Catton JA. Reduction in length of stay for patients undergoing oesophageal and gastric resections with implementation of enhanced recovery packages. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95(5):323-8
232. Lee L, Li C, Robert N, Latimer E, Carli F, Mulder DS, et al. Economic impact of an enhanced recovery pathway for oesophagectomy. *Br J Surg*. 2013;100(10):1326-34
233. Liu XX, Jiang ZW, Wang ZM, Li JS. Multimodal optimization of surgical care shows beneficial outcome in gastrectomy surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(3):313-21
234. Wang D, Kong Y, Zhong B, Zhou X, Zhou Y. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: a randomized comparison with conventional postoperative care. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(4):620-7
235. Silver JKMB, Jennifer MD. *An Opportunity to Decrease Treatment-Related Morbidity, Increase Cancer Treatment Options, and Improve Physical and Psychological Health Outcomes*. Wolters Kluwer. 2013
236. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-50
237. Sveriges regioner i samverkan. Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor– prevention och behandling. 2017
238. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84(4):465-70
239. The Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. 2017

240. Spångfors M, Bunkenborg G, Molt M, Samuelson K. The National Early Warning Score predicts mortality in hospital ward patients with deviating vital signs: A retrospective medical record review study. *J Clin Nurs*. 2019;28(7-8):1216-22
241. Ólafsdóttir HS, Klevebro F, Ndegwa N, Alexandersson von Döbeln G. Short-course compared to long-course palliative radiotherapy for oesophageal cancer: a single centre observational cohort study. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):153
242. Kang E, Gillespie BM, Tobiano G, Chaboyer W. Discharge education delivered to general surgical patients in their management of recovery post discharge: A systematic mixed studies review. *Int J Nurs Stud*. 2018;87:1-13
243. Djärv T, Derogar M, Lagergren P. Influence of co-morbidity on long-term quality of life after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2014;101(5):495-501
244. Cancercentrum i samverkan. Nationella registret för esofagus- och ventrikeltcancer (NREV) 2023 [Cited: November 2023]. Available from: <https://statistik.incanet.se/Esofagus-Ventrikel/>.
245. Derogar M, Lagergren P. Health-related quality of life among 5-year survivors of esophageal cancer surgery: a prospective population-based study. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):413-8
246. Schandl A, Lagergren J, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer*. 2016;69:43-50
247. Schandl A, Cheng Z, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life 15 years after oesophageal cancer surgery: a prospective nationwide cohort study. *J Cancer Surviv*. 2023;17(3):815-25
248. Quist M, Rorth M, Zacho M, Andersen C, Moeller T, Midtgaard J, et al. High-intensity resistance and cardiovascular training improve physical capacity in cancer patients undergoing chemotherapy. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16(5):349-57
249. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *Bmj*. 2009;339:b3410
250. Olsé MF. Rehabilitering i samband med ventrikel och esofaguskirurgi. 2005
251. Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest*. 1997;111(3):564-71
252. Guinan EM, Dowds J, Donohoe C, Reynolds JV, Hussey J. The physiotherapist and the esophageal cancer patient: from prehabilitation to rehabilitation. *Dis Esophagus*. 2017;30(1):1-12
253. Bolger JC, Loughney L, Tully R, Cunningham M, Keogh S, McCaffrey N, et al. Perioperative prehabilitation and rehabilitation in esophagogastric malignancies: a systematic review. *Dis Esophagus*. 2019;32(9)
254. Tukanova KH, Chidambaram S, Guidozzi N, Hanna GB, McGregor AH, Markar SR. Physiotherapy Regimens in Esophagectomy and

- Gastrectomy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(5):3148-67
255. Maria Hillman s, MSc, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Monika Fagevik Olsén s, professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, , Göteborg, Henrik Johansson ls, Med Dr, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Lena Sandström s, MSc, Karolinska universitetssjukhuset och Danderyds , sjukhus AB S, et al. RIKTLINJER FÖR ANDNINGSVÅRDANDE BEHANDLING INOM FYSIOTERAPI FÖR PATIENTER SOM GENOMGÅR BUK- OCH THORAXKIRURGI]. 2018
 256. Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(8):639-45
 257. Lagergren J, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Bmj*. 2010;341:c6280
 258. Steenhagen E, van Vulpen JK, van Hillegersberg R, May AM, Siersema PD. Nutrition in peri-operative esophageal cancer management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(7):663-72
 259. Bower MR, Martin RC, 2nd. Nutritional management during neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2009;100(1):82-7
 260. Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18 Suppl 2:S41-50
 261. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, Bargetzi A, Hersberger L, Bargetzi M, et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1025-33
 262. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(2):181-93
 263. Dietitians Association of Australia. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of malnutrition in adult patients across the continuum of care. 2009
 264. Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, Grüne F, van Bommel J, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Preoperative risk assessment and prevention of complications in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2010;101(3):270-8
 265. Ligthart-Melis GC, Weijs PJ, te Boveldt ND, Buskermolen S, Earthman CP, Verheul HM, et al. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2013;26(6):587-93
 266. Riccardi D, Allen K. Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control*. 1999;6(1):64-72
 267. Jordan T, Mastnak DM, Palamar N, Kozjek NR. Nutritional Therapy for Patients with Esophageal Cancer. *Nutr Cancer*. 2018;70(1):23-9

268. Ribi K, Koeberle D, Schuller JC, Honegger H, Roth A, Hess V, et al. Is a change in patient-reported dysphagia after induction chemotherapy in locally advanced esophageal cancer a predictive factor for pathological response to neoadjuvant chemoradiation? *Support Care Cancer*. 2009;17(8):1109-16
269. Sunde B, Ericson J, Kumagai K, Lundell L, Tsai JA, Lindblad M, et al. Relief of dysphagia during neoadjuvant treatment for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Dis Esophagus*. 2016;29(5):442-7
270. Sunde B, Johnsen G, Jacobsen AB, Glenjen NI, Friesland S, Lindblad M, et al. Effects of neoadjuvant chemoradiotherapy vs chemotherapy alone on the relief of dysphagia in esophageal cancer patients: secondary endpoint analysis in a randomized trial. *Dis Esophagus*. 2019;32(2)
271. Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, et al. Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1032-7
272. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(11):1520-5
273. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiother Oncol*. 2004;73(3):367-71
274. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):153-62
275. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2006;13(3):300
276. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7
277. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):392-8
278. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):297-306
279. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1732-41
280. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in

- male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med.* 2011;26(2):162-9
281. Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, et al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):488-94
 282. Fuccio L, Mandolesi D, Farioli A, Hassan C, Frazzoni L, Guido A, et al. Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Radiother Oncol.* 2017;122(3):332-9
 283. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):Cd005048
 284. Conio M, Repici A, Battaglia G, De Pretis G, Ghezzi L, Bittinger M, et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2667-77
 285. Verschuur EM, Kuipers EJ, Siersema PD. Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(6):1082-90
 286. Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N, Dourado R, Botha A, Mason R, et al. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent: proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(5):723-8
 287. Golder M, Tekkis PP, Kennedy C, Lath S, Toye R, Steger AC. Chest pain following oesophageal stenting for malignant dysphagia. *Clin Radiol.* 2001;56(3):202-5
 288. Profili S, Meloni GB, Feo CF, Pischedda A, Bozzo C, Ginesu GC, et al. Self-expandable metal stents in the management of cervical oesophageal and/or hypopharyngeal strictures. *Clin Radiol.* 2002;57(11):1028-33
 289. Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, van Tilburg AJ, Bac DJ, Homs MY, et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(2):145-53
 290. Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):304-12
 291. Vakil N, Morris AI, Marcon N, Segalin A, Peracchia A, Bethge N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(6):1791-6

292. Persson J, Smedh U, Johnsson Å, Ohlin B, Sundbom M, Nilsson M, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2017;31(10):4025-33
293. Shim CS, Jung IS, Cheon YK, Ryu CB, Hong SJ, Kim JO, et al. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. *Endoscopy.* 2005;37(4):335-9
294. Blomberg J, Wenger U, Lagergren J, Arnelo U, Agustsson T, Johnsson E, et al. Antireflux stent versus conventional stent in the palliation of distal esophageal cancer. A randomized, multicenter clinical trial. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(2):208-16
295. Shin JH, Song HY, Ko GY, Lim JO, Yoon HK, Sung KB. Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. *Radiology.* 2004;232(1):252-9
296. Agustsson T, Nilsson M, Henriksson G, Arnelo U, Juto JE, Lundell L. Treatment of postoperative esophagorespiratory fistulas with dual self-expanding metal stents. *World J Surg.* 2009;33(6):1224-8
297. Lorusso D, Giliberti A, Bianco M, Lantone G, Leandro G. Stomach-partitioning gastrojejunostomy is better than conventional gastrojejunostomy in palliative care of gastric outlet obstruction for gastric or pancreatic cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(2):283-91
298. Johnsson E, Thune A, Liedman B. Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation. *World J Surg.* 2004;28(8):812-7
299. Del Piano M, Ballarè M, Montino F, Todesco A, Orsello M, Magnani C, et al. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):421-6
300. Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E, Cockburn J, Saada J, Tighe R, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc.* 2006;20(2):239-42
301. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CH, Schwartz MP, Vleggaar FP, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):490-9
302. Cho YK, Kim SW, Hur WH, Nam KW, Chang JH, Park JM, et al. Clinical outcomes of self-expandable metal stent and prognostic factors for stent patency in gastric outlet obstruction caused by gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2010;55(3):668-74
303. Kim TO, Kang DH, Kim GH, Heo J, Song GA, Cho M, et al. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant

- gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13(6):916-20
304. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, Cho SJ, Park SR, Lee JH, et al. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric cancer patients: a randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(1):25-32
 305. Sihoe AD, Wan IY, Yim AP. Airway stenting for unresectable esophageal cancer. *Surg Oncol*. 2004;13(1):17-25
 306. Shin JH. Interventional management of tracheobronchial strictures. *World J Radiol*. 2010;2(8):323-8
 307. Sundelöf M, Lagergren J, Ye W. Surgical factors influencing outcomes in patients resected for cancer of the esophagus or gastric cardia. *World J Surg*. 2008;32(11):2357-65
 308. Morita M, Nakanoko T, Fujinaka Y, Kubo N, Yamashita N, Yoshinaga K, et al. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1757-65
 309. Mahar AL, Coburn NG, Singh S, Law C, Helyer LK. A systematic review of surgery for non-curative gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S125-37
 310. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg*. 2002;89(11):1438-43
 311. Wang CS, Chao TC, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Chen MF. Benefits of palliative surgery for far-advanced gastric cancer. *Chang Gung Med J*. 2002;25(12):792-802
 312. Huang KH, Wu CW, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Wang RF, et al. Palliative resection in noncurative gastric cancer patients. *World J Surg*. 2010;34(5):1015-21
 313. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS, Coit DG, Jaques DP, Brennan MF. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2006;243(2):189-95
 314. Sarela AI, Yelluri S. Gastric adenocarcinoma with distant metastasis: is gastrectomy necessary? *Arch Surg*. 2007;142(2):143-9; discussion 9
 315. Osorio J, Rodríguez-Santiago J, Muñoz E, Camps J, Veloso E, Marco C. Outcome of unresected gastric cancer after laparoscopic diagnosis of peritoneal carcinomatosis. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(5):294-7
 316. Miner TJ, Jaques DP, Karpeh MS, Brennan MF. Defining palliative surgery in patients receiving noncurative resections for gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;198(6):1013-21
 317. Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M, Furutani K, Hasuike N, et al. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(1):125-30
 318. Mittal A, Windsor J, Woodfield J, Casey P, Lane M. Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. *Br J Surg*. 2004;91(2):205-9

319. Schmid EU, Alberts AS, Greeff F, Terblanche AP, Schoeman L, Burger W, et al. The value of radiotherapy or chemotherapy after intubation for advanced esophageal carcinoma--a prospective randomized trial. *Radiother Oncol.* 1993;28(1):27-30
320. Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A, Langlois-Zantain O, Huguier M, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research. *Eur J Surg.* 1998;164(11):849-57
321. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1667-73
322. Adenis A, Penel N, Horn S, Dominguez S, Vanhuyse M, Mirabel X. Palliative chemotherapy does not improve survival in metastatic esophageal cancer. *Oncology.* 2010;79(1-2):46-54
323. Higuchi K, Koizumi W, Tanabe S, Sasaki T, Katada C, Azuma M, et al. Current management of esophageal squamous-cell carcinoma in Japan and other countries. *Gastrointest Cancer Res.* 2009;3(4):153-61
324. Wang J, Chang J, Yu H, Wu X, Wang H, Li W, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell carcinoma of esophagus. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(4):905-11
325. Qin TJ, An GL, Zhao XH, Tian F, Li XH, Lian JW, et al. Combined treatment of oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic esophageal squamous cell cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(7):871-6
326. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-71
327. Ian Chau YD, Jaffer A, Ajani, Jianming Xu, Lucjan Wyrwicz, Satoru Motoyama, Takashi Ogata, Hisato Kawakami, Chih-Hung Hsu, Antoine Adenis, Farid El Hajbi, Maria Di Bartolomeo, Maria Ignez Freitas Melro Braghiroli, Eva Holtved, Ioannis Xynos, Xuan Liu, Ming Lei, Kaoru Kondo, Ken Kato, and Yuko Kitagawa. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2021
328. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):483-95

329. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17
330. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(26):3065-76
331. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):Cd004064
332. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666-73
333. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1529-34
334. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1547-53
335. Jaffer A, Ajani MA, Volodymyr Bondar, Igor Bondarenko, Yaroslav V. Shparyk, Vera Gorbunova, Hontsa Anatoliy, Yuriy Vinnyk, Maria Alsina, Sergey Lazarev, Jaime Feliu, Anneli Elme, Vivian Esko, Gerardo Rosati, Kathia Cristina Abdalla, Udit N. Verma, Fabio M. Benedetti, Takekazu Aoyama, Hirokazu Mizuguchi, and Lukas Makris. Untreated metastatic diffuse gastric adenocarcinoma (DGAC): Randomized phase III study of S-1 and cisplatin vs. 5-FU and cisplatin (the DIGEST trial). ASCO PUBLICATIONS. 2015
336. Osterlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, Salminen T, Kwakman JJM, Frödin JE, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. *ESMO Open.* 2022;7(3):100427
337. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435-42
338. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-

- 1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(1):141-8
339. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2011;14(1):50-5
340. Hall PS, Lord SR, Collinson M, Marshall H, Jones M, Lowe C, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *Br J Cancer.* 2017;116(4):472-8
341. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):869-77
342. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1450-7
343. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520-6
344. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-80
345. Markus H, Moehler KK, Hendrik-Tobias Arkenau, Do-Youn Oh, Josep Tabernero, Marcia Cruz-Correa, HongWei Wang, Hui Xu, Jiang Li, Silu Yang, and Rui-hua Xu. Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). ASCO PUBLICATIONS. 2023
346. Scott. Frontline Pembrolizumab Plus Trastuzumab/Chemotherapy Improves PFS in HER2+ Gastric/GEJ Cancer. *OncLive.* 2023
347. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10389):1655-68

348. Manish A. Shah KS, Jaffer A. Ajani, Yung-Jue Bang, Peter Enzinger, David Ilson, Florian Lordick, Eric Van Cutsem, Javier Gallego Plazas, Jing Huang, Lin Shen, Sang Cheul Oh, Patrapim Sunpaweravong, Hwoei Fen Soo Hoo, Haci Mehmet Turk, Mok Oh, Jung Wook Park, Diarmuid Moran, Pranob Bhattacharya, Ahsan Arozullah & Rui-Hua Xu. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Naturemedicine*. 2023
349. Daniel V.T. Catenacci Y-KK, Anwaar Saeed, Kensei Yamaguchi, Shukui Qin, Keun-Wook Lee, In-Ho Kim, Sang Cheul Oh, Jin Li, Haci M. Turk, Alexandra Carolina Teixeira, Christophe Borg, Erika Hitre, Anghel Adrian Udrea, Giovanni Gerardo Cardellino, Raquel Guardeno, Siddhartha Mitra, Yingsi Yang, Peter C. Enzinger, and Zev A. Wainberg. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of bemarituzumab (bema) combined with modified FOLFOX6 in 1L FGFR2b+ advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021
350. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306-14
351. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-8
352. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86
353. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44
354. Sym SJ, Hong J, Park J, Cho EK, Lee JH, Park YH, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):481-8
355. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, Hosaka H, Sasaki E, Nakayama N, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer*. 2014;50(8):1437-45
356. Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, Kunisaki C, Tsuji A, Matsuhashi N, et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing

- irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1916-22
357. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1919-27
 358. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9
 359. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35
 360. Lorenzen PT-TSA-BCPAHTGS. 1495P FOLFIRI plus ramucirumab kontra paklitaxel plus ramucirumab som andrahandsbehandling för patienter med avancerad eller metastaserad gastroesofageal adenokarcinom med eller utan tidigare docetaxel – Slutliga resultat från fas II RAMIRIS-studien av AIO. *ANNALS of Oncology* 2020
 361. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30
 362. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(7):744-56
 363. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138-48
 364. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-48
 365. Nick Pavlakis KS, Katrin Marie Sjoquist, Andrew James Martin, Anthony Jaworski, Sonia Yip, Yung-Jue Bang, Thierry Alcindor, Christopher J. O'Callaghan, Niall C. Tebbutt, Andrew Strickland, Sun Young Rha, Keun-Wook Lee, John Raymond Zalcborg, Timothy Jay Price, John Simes, and David Goldstein. A randomised, double-blind, phase III study of regorafenib versus placebo in refractory advanced gastro-oesophageal cancer (AGOC)—A study led by the Australasian

- Gastro-intestinal Trials Group (AGITG). *Journal of Clinical Oncology*. 2023
366. Murray LJ, Din OS, Kumar VS, Dixon LM, Wadsley JC. Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(4):257-64
 367. Walterbos NR, Fiocco M, Neelis KJ, van der Linden YM, Langers AMJ, Slingerland M, et al. Effectiveness of several external beam radiotherapy schedules for palliation of esophageal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019;17:24-31
 368. Vermeulen BD, Jeene PM, Sijben J, Krol R, Rütten H, Bogers JA, et al. Low-Dose Versus High-Dose Radiation Therapy for the Palliation of Dysphagia From Esophageal Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(4):e255-e63
 369. Borg D, Sundberg J, Brun E, Kjellén E, Petersson K, Hermansson M, et al. Palliative short-course hypofractionated radiotherapy followed by chemotherapy in esophageal adenocarcinoma: the phase II PALAESTRA trial. *Acta Oncol*. 2020;59(2):212-8
 370. Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, Stephens S, Au HJ, O'Callaghan CJ, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(2):114-24
 371. Adamson D, Byrne A, Porter C, Blazeby J, Griffiths G, Nelson A, et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(4):292-303
 372. Chaw CL, Niblock PG, Chaw CS, Adamson DJ. The role of palliative radiotherapy for haemostasis in unresectable gastric cancer: a single-institution experience. *Ecancermedicallscience*. 2014;8:384
 373. Kawabata H, Uno K, Yasuda K, Yamashita M. Experience of Low-Dose, Short-Course Palliative Radiotherapy for Bleeding from Unresectable Gastric Cancer. *J Palliat Med*. 2017;20(2):177-80
 374. Homs MY, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Steyerberg EW, Siersema PD. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma -- a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *Eur J Cancer*. 2004;40(12):1862-71
 375. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus*. 2005;18(3):131-9
 376. Jeene PM, Vermeulen BD, Rozema T, Braam PM, Lips I, Muller K, et al. Short-Course External Beam Radiotherapy Versus Brachytherapy for Palliation of Dysphagia in Esophageal Cancer: A Matched Comparison of Two Prospective Trials. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1361-8

377. Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clin Nutr.* 2016;35(5):987-94
378. Lerut TE, van Lanschot JJ. Chronic symptoms after subtotal or partial oesophagectomy: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(5):901-15
379. Donington JS. Functional conduit disorders after esophagectomy. *Thorac Surg Clin.* 2006;16(1):53-62
380. Haverkort EB, Binnekade JM, Busch OR, van Berge Henegouwen MI, de Haan RJ, Gouma DJ. Presence and persistence of nutrition-related symptoms during the first year following esophagectomy with gastric tube reconstruction in clinically disease-free patients. *World J Surg.* 2010;34(12):2844-52
381. Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, Munoz-Bongrand N, Sarfati E, Cattani P. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. *J Visc Surg.* 2011;148(5):e327-35
382. Melanie Paul MB, Robert N Williams, David J Bowrey. Nutritional support and dietary interventions following esophagectomy: challenges and solutions. Dovepress. 2017
383. Chidambaram S, Patel NM, Sounderajah V, Alfieri R, Bonavina L, Cheong E, et al. Identifying a core symptom set triggering radiological and endoscopic investigations for suspected recurrent esophago-gastric cancer: a modified Delphi consensus process. *Dis Esophagus.* 2022;36(1)
384. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, Shiozaki H, Elimova E, Taketa T, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3400-5
385. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, Shapiro J, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):965-74
386. Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, Boonstra JJ, Coene P, Dekker JWT, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):142
387. Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Spaander MCW, Biermann K, Lagarde SM, et al. Accuracy of (18)F-FDG PET/CT in Predicting Residual Disease After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(11):1553-9

KAPITEL 19

Vårdprogramgruppen

19.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

19.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Eva Szabo, docent, överläkare, kirurg, Örebro universitetssjukhus, Örebro, ordförande.

David Borg, med.dr, överläkare, onkolog, Skånes universitetssjukhus, Lund. Regional representant RCC Syd.

Todor Dzhendov, kirurg, Universitetssjukhuset i Linköping. Regional representant RCC Sydöst.

Jakob Hedberg, docent, överläkare, kirurg, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Regional representant RCC Mellansverige.

Pernilla Lagergren, professor, leg. sjuksköterska, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Regional representant RCC Stockholm/Gotland.

Fredrik Lindberg, med.dr, överläkare, kirurg, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. Regional representant RCC Norr.

Nima Motacki, med.dr, överläkare, endoskopi, sektionen för medicinsk gastroenterologi och hepatologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. Regional representant RCC Väst.

Berit Sunde, leg. sjuksköterska, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Omvårdnadsrepresentant.

Didrik von Platen, patientrepresentant.

Björn Magnusson, patolog, Skånes universitetssjukhus, Lund.

Lisa Liu Burström, med.dr, onkolog, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.



19.3 Adjungerade författare

Gabriella von Döbeln Alexandersson, med.dr, onkolog, Skånes universitetssjukhus, Lund. Adjungerad.

19.4 Jäv och andra bindningar

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

19.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- ASIH Stockholm Södra
- Astellas Pharma
- AstraZeneca AB
- Beigene Sweden AB
- Beredningsgruppen till MTP-rådet
- CanINCA
- Kontaktsjuksköterskenätverket Övre Gastro RCC Mellansverige
- Kontaktsjuksköterskenätverket Övre Gastro
- NAC Cancerläkemedel
- NAG Cancerprevention inom NPO Cancer
- NAG Cancergenomik och molekylär patologi
- Nationella primärvårdsrådet
- Norra sjukvårdsregionen
- NPO Tandvård
- Onkologiska kliniken och strålningsfysik region Kalmar län

- PNR RCC Väst
- PrimärvårdsKvalitet
- RCC Stockholm Gotland
- Region Halland
- Region Jönköpings län
- Region Kalmar län
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Västra Götaland
- Region Örebro län
- Regionhälsan
- RPO Bild och funktionsmedicin Västra sjukvårdsregionen
- Roche AB
- Sahlgrenska CCC
- Samordningsråd rehabilitering VGR
- Samordningsråd kirurgi
- SFÖAK
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
- Svensk förening för palliativ medicin
- Svensk sjuksköterskeförening
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
- Vårdprogramgruppen för cancerrehabilitering

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



BILAGA 1

Radioterapi för esofaguscancer

Utdrag ur NEEDS-studiens protokoll

Fractionation schedule

Neoadjuvant chemoradiotherapy

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

Definitive chemoradiotherapy

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

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

Simulation

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

The use of intravenous contrast is recommended.

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

Positioning of the patient

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

Immobilisation devices should be in accordance with the departmental policy.

Definition of target volumes

Neoadjuvant chemoradiotherapy

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

- **Planning target volume (PTV)**

- According to local routines (typically 5-10 mm).

Definitive chemoradiotherapy

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

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

Normal tissue contouring

Outlining of the heart

For contouring guideline: see contouring atlas below.

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

Outlining of the lungs

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

Outlining of the spinal cord

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

Outlining of the kidneys

The renal pelvis is to be included.

Dose constraints

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



Radiation technique

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

Dose distribution

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

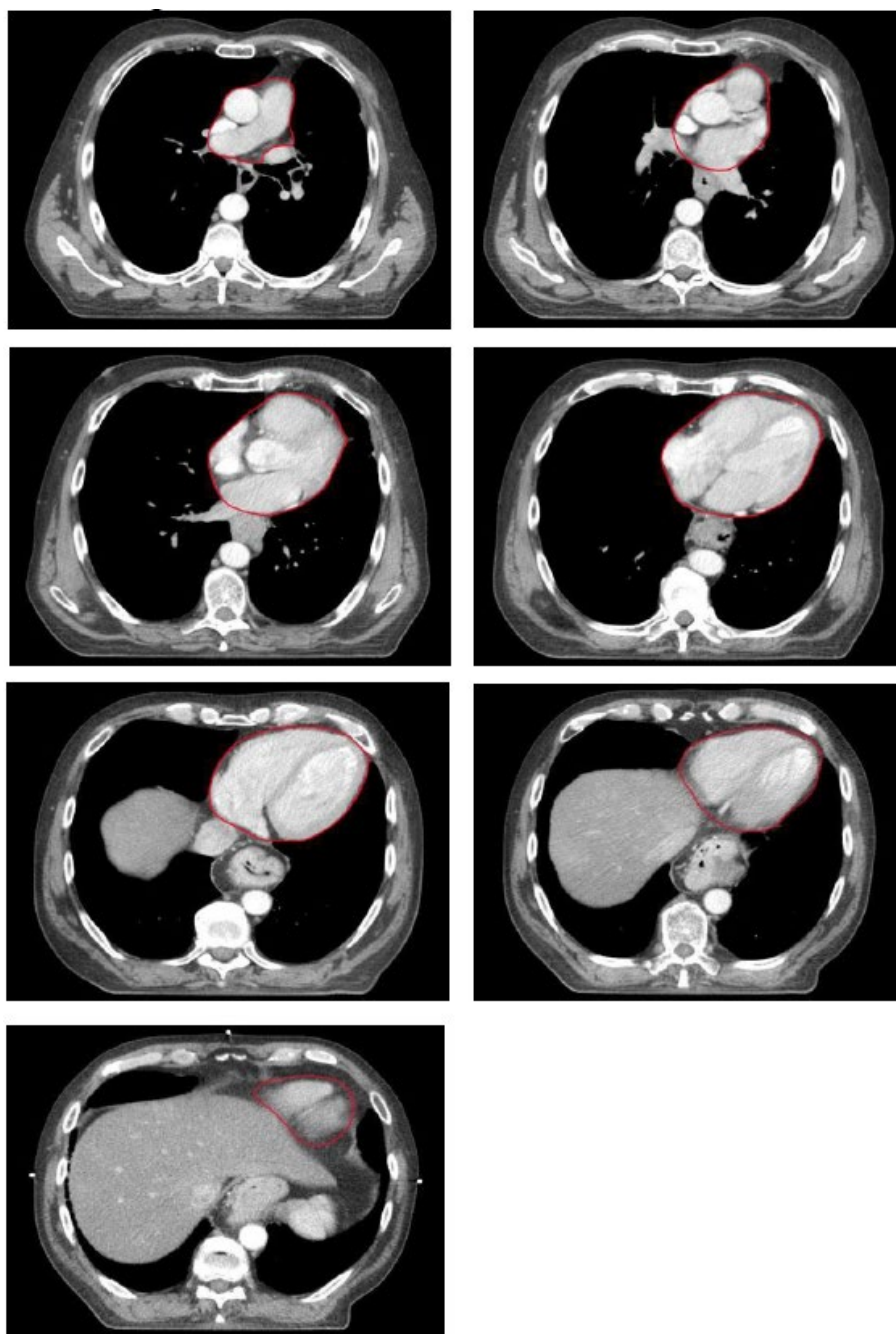
Treatment verification

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

Contouring atlas: heart

Outlining of the heart

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

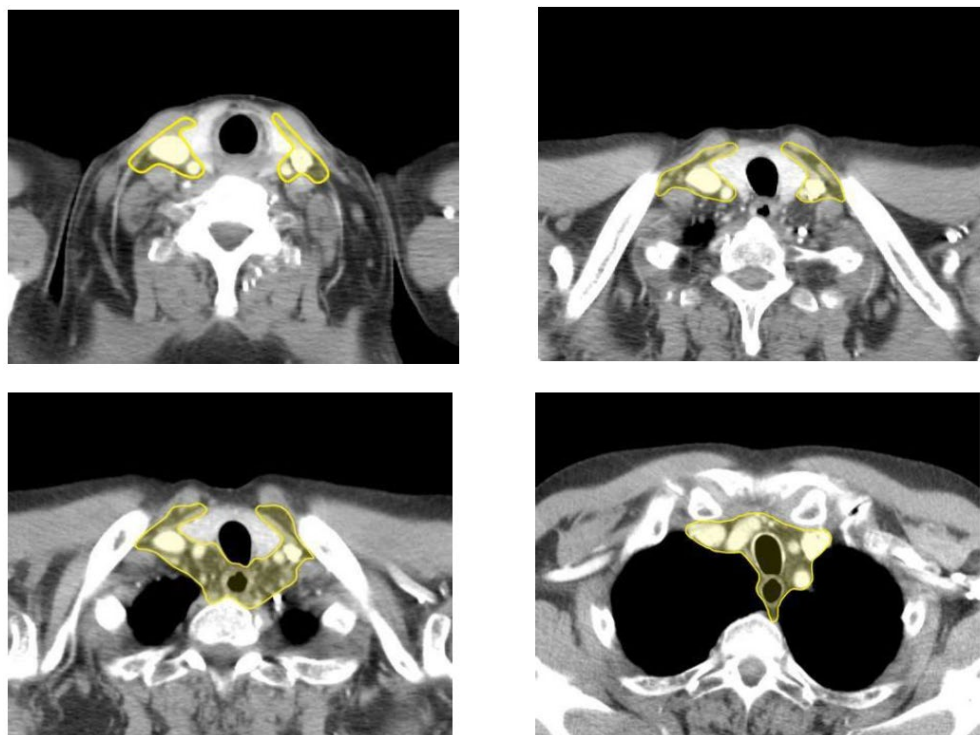


Contouring atlas: the elective lymph nodes

(Illustrated without margins for motion management)

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

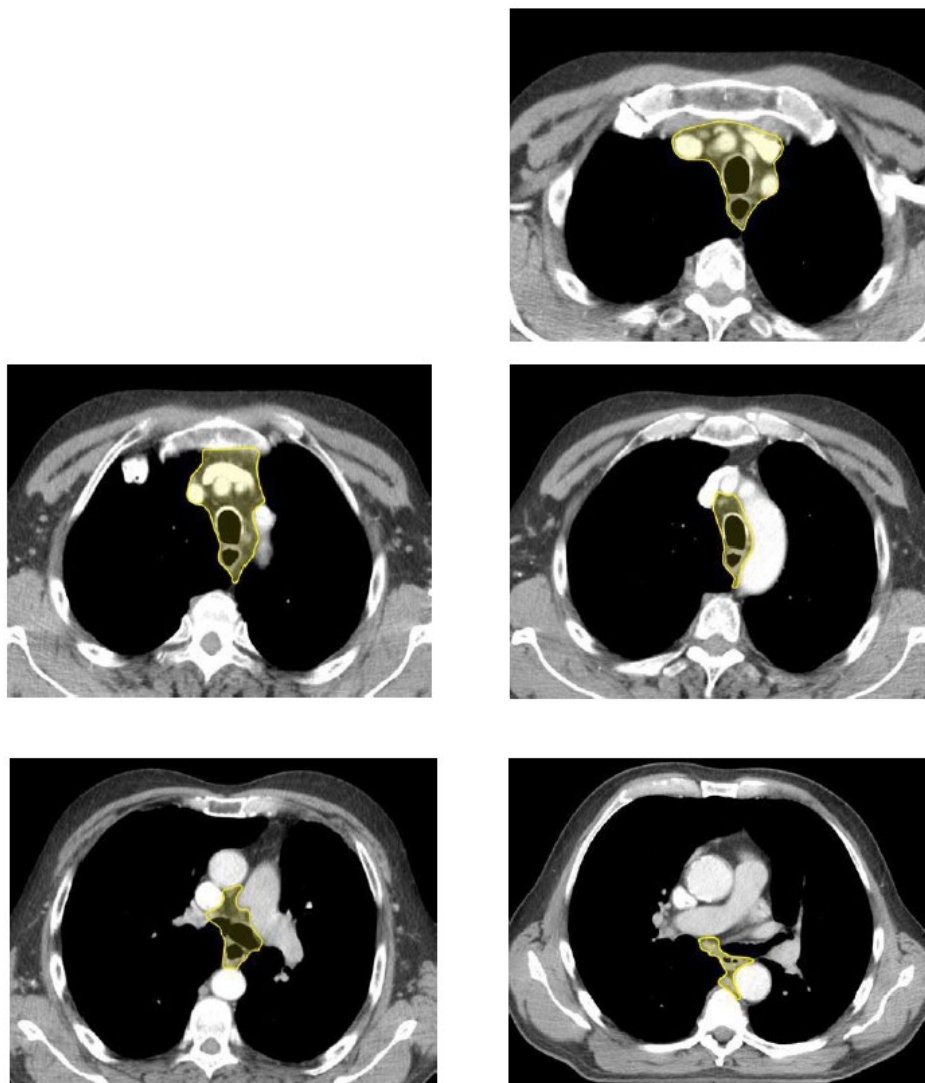
Supraclavicular lymph nodes are analogous to level 4 in head and neck cancers². The cranial border is defined by the cricoid cartilage. The anterior borders correspond to the sternocleidomastoid muscles. Cranially the posterior border is the posterior edge of the sternocleidomastoid muscle. Caudally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

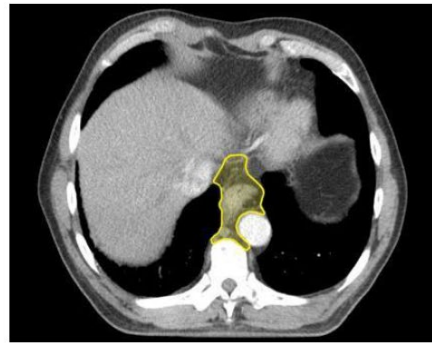


Para-esophageal, paratracheal, pretracheal and mediastinal (anterior, retrotracheal, posterior mediastinal and trachea-bronchial) lymph nodes.

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

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





Paraaortic, hepatogastric ligament, celiac lymph nodes.

Below the diaphragm the CTV should be extended inferiorly to the level of the origin of the celiac axis. The CTV will be bounded in the lateral aspect by the vertebral body on the right (usually Th12) and 0.5-1 cm beyond the lateral aspect of the aorta on the left, the vertebral body posteriorly and the pancreatic body anteriorly. Between the level of the gastro- esophageal junction and the celiac lymph nodes the lesser curvature nodes will be included. In this region the liver will define the right border and the stomach will define the left border. Anteriorly the CTV includes the fatty space between the lesser curvature and the liver.



References

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



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