

StrålevernRapport 2010:XX

# FAGLIGE ANBEFALINGER for strålebehandling ved øsofagus cancer

---

Utarbeidet av Norsk GastroIntestinal Cancer Gruppe, NGICG og  
KValitetssikring I Stråleterapi, KVI ST

NGICG



Arbeidsdokument/nettversjon 1

30.01.09

Statens strålevern  
Norwegian Radiation  
Protection Authority  
Østerås, 2006



---

# 1 Forord

Gjennom NOU 1997:20 *"Omsorg og kunnskap: Norsk kreftplan"*, fikk Statens strålevern mandat og midler til å utvikle et nasjonalt kvalitetssikringsprogram for medisinske, fysiske og administrative aspekter ved stråleterapi. Strålevernet opprettet KVIST-gruppen (KValitetssikring I STRåleterapi), som i samråd med sin referansegruppe bestående av onkologer, medisinske fysikere og stråleterapeuter fra stråleterapisentrene, identifiserer og prioriterer ulike kvalitetsutviklingsprosjekter. Prosjektene drives i arbeidsgrupper bestående av fagpersoner fra sykehusene og representanter fra KVIST-gruppen. Faglige diskusjoner står sentralt i KVIST-arbeidet så rapporter og anbefalinger bygger på nasjonal konsensus. I *"Nasjonal strategi for arbeid innenfor kreftomsorgen"* fra Sosial- og Helsedirektoratet ble viktigheten av fortsatt kvalitetssikringsarbeid i stråleterapi påpekt.

Et pilotprosjekt med kliniske revisjoner i regi av KVIST-gruppen (StrålevernRapport 2004:9), viste behov for å utvikle faglige retningslinjer i stråleterapi. I tildelingsbrevet fra Helse og Omsorgsdepartementet for 2005, fikk Strålevernet ved KVIST-gruppen mandat til å koordinere utvikling av behandlingsprotokoller for ulike kreftdiagnoser innenfor stråleterapi. Det var naturlig at de nasjonale faggruppene under Onkologisk Forum skulle stå faglig ansvarlige for innholdet i slike handlingsprogrammer og arbeidet skulle støttes av KVIST-gruppen. Handlingsprogrammene skal være kunnskapsbaserte med angivelse av viktige referanser og grad av evidens. Handlingsprogrammene i stråleterapi skal harmoniseres med og linkes opp mot de generelle onkologiske handlingsprogrammene som utarbeides i regi av Helsedirektoratet og de onkologiske faggruppene.

Høsten 2005 ble det oppnevnt en arbeidsgruppe som skulle lage handlingsprogrammer for strålebehandling av øsofagus-cancer. Arbeidsgruppen som ferdigstilte arbeidet besto av Marianne Grønlie Guren (onkolog, Ullevål Universitetssykehus), Lise Balteskard (onkolog, Universitetssykehuset i Nord-Norge), Anne-Birgitte Jacobsen (onkolog, Rikshospitalet-Radiumhospitalet), Nils Glenjen (onkolog, Haukeland Universitetssykehus), Trond Strickert (medisinsk fysiker, St.Olavs Hospital) og Bjørn Helge Knutsen (medisinsk fysiker, Rikshospitalet-Radiumhospitalet). Fra KVIST-gruppen deltok Ingrid Espe Heikkilä (stråleterapeut), Taran Paulsen Hellebust (medisinsk fysiker), Bernt Rekstad (medisinsk fysiker) og Gunilla Frykholm (onkolog). I tidligere fase av arbeidet deltok også Kjell Magne Tveit (onkolog, Ullevål Universitetssykehus), Olav Dahl og Meysan Hurmuzlu (onkologer, Haukeland Universitetssykehus) og Johan Tausjø (onkolog, Rikshospitalet-Radiumhospitalet).

Det er NGICG sin oppgave å oppdatere handlingsprogrammet. Dette arbeidet kan utføres i samarbeid med KVIST-gruppen. KVIST-gruppen har hatt en sekretærfunksjon (Gunilla Frykholm) i gruppen og arrangert møter, koordinert og kommentert faglige bidrag fra gruppens medlemmer.

---

# Innhold

<b>1</b>	<b>Forord</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Innledning</b>	<b>6</b>
2.1	Evidensgradering ( <i>skal tilføyes</i> )	6
<b>3</b>	<b>Bakgrunn og forberedelser</b>	<b>7</b>
3.1	Diagnose som dokumentet gjelder for	Feil! Bokmerke er ikke definert.
3.2	Bakgrunn	7
3.3	Indikasjoner	8
3.4	Pågående studier/registrering	8
3.5	Supplerende utredning før strålebehandling	8
3.6	Kjemoterapi.	9
3.7	Kirurgi.	10
3.8	Pasientinformasjon	10
3.9	Rekvirering av strålebehandling	10
<b>4</b>	<b>Planleggingsprosessen</b>	<b>11</b>
4.1	Fiksering/pasientleie	11
4.2	Billedopptak for 3-D plan og virtuell simulering	11
4.3	Målvolumdefinisjon	11
4.4	Marginer	12
4.5	Risiko- og interessevolum	12
4.5.1	<i>Lunge</i>	13
4.5.2	<i>Hjerte</i>	13
4.5.3	<i>Medulla spinalis</i>	14
4.5.4	<i>Øsofagus</i>	15
4.5.5	<i>Anbefalinger</i>	15
4.6	Doser og doserelaterte volumer	15
4.7	Beregningsalgoritmer	16
4.8	Energi	16
4.9	Feltoppsett	16
4.10	Behandlingstid og fraksjonering	17
4.11	Simulering	17
<b>5</b>	<b>Behandlingens gjennomføring</b>	<b>17</b>
5.1	Behandlingsteknikk	17
5.2	Kvalitetskontroll	17
5.3	Pasientkontroll i løpet av behandlingen	17
5.4	Dokumentasjon og rapportering	18
<b>6</b>	<b>Oppfølging/kontroller</b>	<b>18</b>

---

<b>7</b>	<b>Palliativ strålebehandling av øsofagustumor</b>	<b>18</b>
7.1	Ekstern strålebehandling	18
7.2	Brachyterapi	19
<b>8</b>	<b>Bruk og implementering</b>	<b>20</b>
<b>9</b>	<b>Referanser</b>	<b>21</b>

## 2 Innledning

I mange av faggruppene knyttet opp mot Onkologisk Forum er det utviklet nasjonale handlingsprogrammer som omfatter både medisinsk, kirurgisk og onkologisk kreftbehandling. Dette arbeidet har til nå stort sett vært finansiert av Den norske Kreftforening med en del tilskudd fra det offentlige. Arbeidet har vært basert på frivillighet fra de spesialistene som har deltatt og initiativet har kommet fra de enkelte faggruppene alene. Det har vært en oppfatning i miljøet at disse handlingsprogrammene har vært et nyttig arbeidsredskap både for onkologer som arbeider innen faget, og også for samarbeidende leger og andre faggrupper. Diagnoserelaterte nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling er nå under utarbeiding i et samarbeid mellom Helsedirektoratet (HDir) og tidligere nevnte faggrupper. Strålebehandling vil der få en generell og noe kortfattet beskrivelse med henvisning til spesielle og mer detaljerte anbefalinger for stråleterapiens gjennomføring ved ulike diagnoser.

Kvalitetssikring av strålebehandling ved øsofagus-cancer er utarbeidet etter Mal for utarbeidelse av nasjonale anbefalinger ved strålebehandling (1). Med bakgrunn i nasjonale og internasjonale studier er det kommet til konsensus. SBU-rapporten fra 2003, kap. 3 om øsofagus-cancer, er også brukt som basal informasjon (2). Omfattende litteratursøk ble gjort i september 2005 i databasene Pubmed, INIS, Ovid, Embase og Medline med søkestrategi "esophageal cancer" and "recommendations" and "radiotherapy" and "technique" fra 1997 til søkedatoen. Deretter er det gjort jevnlig oppdaterte litteratursøk. I tillegg er det gjort søk etter guidelines for strålebehandling ved øsofagus-cancer, metaanalyser i Cochranebiblioteket og randomiserte studier på spesifikke problemstillinger f. eks indikasjoner, behandlingsregime, bivirkninger.

### 2.1 Evidensgradering

I disse anbefalingene er det brukt den samme gradering av kunnskapsgrunnlaget som brukes i de nasjonale retningslinjer utarbeidet av HDir og Kunnskaps-senteret (3). Det stilles krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

Studietype	Nivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	

Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

### 3 Bakgrunn og forberedelser

**Dokumentet gjelder for radikal strålebehandling med kjemoterapi og for palliativ strålebehandling ved øsofagus cancer.**

#### 3.1 Bakgrunn

Ved lokalavansert, ikke resektabel øsofagus cancer, er hovedbehandlingen kombinert stråle- og cytostatikabehandling med en viss mulighet for komplett remisjon og langtidsoverlevelse. Det finnes randomiserte studier og metaanalyser som viser at radiokjemoterapi er bedre enn kun radioterapi og cirka 20-30 % av pasientene er langtidsoverlevende (4).

Ved noen sentere brukes også kombinert stråle- og cytostatikabehandling som neoadjuvant behandling ved primært operabel øsofagus cancer. Det er gjort flere randomiserte studier og meta-analyser med sprikende konklusjoner om overlevelsesgevinsten av neoadjuvant radiokjemoterapi (5,6), men det er også rapportert økt postoperativ morbiditet (5,7,8). Foreløpig anbefales ikke i de generelle retningslinjene, preoperativ radiokjemoterapi rutinemessig på grunnlag av den tilgjengelige dokumentasjon på det tidspunkt retningslinjene ble skrevet (3,9). I 2007 kom en ny metaanalyse og i 2008 ble en mindre randomisert studie publisert, som begge viser en signifikant overlevelsesforskjell til fordel for preoperativ radiokjemoterapi, metaanalysen også for preoperativ kjemoterapi, fremfor kun kirurgi (10,11). Dette er i tråd med noen av de tidligere studiene (12).

Muligheten for at radiokjemoterapi alene kan ha et kurativt potensial støttes ut i fra at en subgruppe av pasienter får histologisk komplett remisjon etter preoperativ radiokjemoterapi. Det er beskrevet i fase II og fase III-studier at denne gruppen har bedre overlevelse, 57 resp. 49 % 3 års-overlevelse (6,13).

Radiokjemoterapi gis vanligvis i en kombinasjon av strålebehandling til 50 Gy og cytostatika i form av cisplatin og 5-FU. Andre cytostatika f.eks. taxotere eller oxaliplatin i kombinasjon med 5-FU er prøvd (14,15), men den meste av dokumentasjonen i form av randomiserte studier er med cisplatin og 5-FU (4,9,11).

Foreløpig er det uavklart hvilke pasienter som evt. kan ha nytte av kirurgi etter kombinert cytostatika- og strålebehandling (16-18).

Det anbefales i ”Nasjonale Retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av øsofagus cancer (spiserørskreft)” at pasienter med spiserørskreft vurderes av multidisiplinære team og behandles ved universitetssykehus (3).

For palliativ strålebehandling (ekstern strålebehandling og brachyterapi) ved øsofagus cancer vises til punkt 6.

---

Kvalitetssikringsprogrammet bygger på nasjonal konsensus med bakgrunn i nasjonale og internasjonale studier og retningslinjer, og er i tråd med Nasjonale Retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av øsofagus cancer utarbeidet av NGICG og SHDir (3). Dokumentet er utarbeidet etter Mal for utarbeidelse av nasjonale anbefalinger ved strålebehandling (1).

### 3.2 Indikasjoner

Kurativ radiokjemoterapi vil kunne tilbys pasienter med lokalavansert, histologisk verifisert øsofagus cancer, T3-4N0-1M0. Lokalavansert sykdom foreligger ved tegn til innvekst i organer/anatomiske strukturer som ikke lar seg fjerne primært, ved bred anleggsflate mot aorta/bronkie/hjerte, høy lokalisasjon eller mistanke om utbredt lymfeknutemetastasing. Intensjonen er kurativ da slik behandling er vist å kunne gi langtidsoverlevelse (19).

Basert på nyere dokumentasjon bør preoperativ radiokjemoterapi evt. preoperativ kjemoterapi, vurderes ved operabel sykdom, stadium T2N0M0 eller høyere (11). Denne anbefaling er i tråd med den kliniske erfaring at øsofagus cancer er hurtig metastaserende (20).

Radiokjemoterapi kan også vurderes for pasienter som er medisinsk inoperable, men pasienter som har kontraindikasjoner mot kirurgisk behandling som ustabil hjertesykdom eller lungesykdom med redusert lungefunksjon, vil sjelden tåle konkomitant radiokjemoterapi med kurativ intensjon da betydelige deler av hjerte og lunges blir inkludert i målvolumet grunnet nær beliggenhet.

Pasientens totale situasjon, som alder, allmenntilstand og andre sykdommer, spesielt hjerte- eller lungesykdom, må vurderes og pasientens egen holdning til en omfattende behandling som kan ha store følger for livskvaliteten må tas i betraktning. Det er ingen øvre aldersgrense for stråleterapi, men individuell vurdering må foretas ved alder over 70 år (21,22).

### 3.3 Pågående studier/registrering

- Planlagt nasjonal registrering i regi av Kreftregisteret og NGICG med start i 2009.
- A randomized phase II study with oxaliplatin+5-FU+taxotere and radiotherapy or oxaliplatin+5-FU+erbitux and radiotherapy for treatment of inoperable, locally advanced but not metastatic cancer of the oesophagus or the cardia region. Nordisk studie under utarbeiding med planlagt start i 2009.
- Study protocol for resectable cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction (NEORES). Nordisk randomisert fase III-studie med neoadjuvant cytostatika eller neoadjuvant stråle-og cytostatikabehandling ved resektabel øsofagus cancer med planlagt start i 2008. Nasjonal koordinator Gjermund Johnsen, kir avd, St Olavs hospital i Trondheim.
- Palliativ behandling av pasienter med cancer oesophagi med kort forventet levetid – en randomisert klinisk fase III studie. Nordisk randomisert studie med brachyterapi +/- stent. Nasjonal koordinator Kristin Bjordal, Radiumhospitalet.

### 3.4 Supplerende utredning før strålebehandling

- TNM staging skal gjøres ut i fra endoskopisk og radiologisk utredning og vurdering i multidisiplinært team (23,24).
- Lokal tumorutbredelse bør verifiseres med CT thorax + øvre abdomen og øsofagoskopi med endoøsofageal ultralydundersøkelse (EUS). Ved EUS kan man med god nøyaktighet anslå T-status, mens N-status er noe mer usikker (24,25).



- Metastasescreening omfatter CT collum og abdomen, evt. utføres MR. Dedikert MR leverer høy sensitivitet for deteksjon av metastaser. Imidlertid finnes det ingen dokumentasjon på at MR gir en mer korrekt stadielinndeling enn CT (24).
- PET anbefales av NGICG ved utredning før planlagt behandling av øsofagus cancer med kurativ intensjon (3). Den totale verdien av PET er foreløpig noe uavklart, men PET er beskrevet å forbedre metastasescreening (24,26). I tillegg kan PET være et hjelpemiddel ved planlegging av strålebehandlingen og for responsevaluering, vedr. sistnevnte pågår en sammenlignende studie mellom PET og CT (27-29).
- Diagnostiske undersøkelser bør ikke være over 3 uker gamle.

På grunn av at pasienter med øsofagus cancer ofte har ernæringsvansker og vekttap på diagnosetidspunktet og i tillegg forventes å få bivirkninger av behandlingen, anbefales innleggelse av PEG eller sonde for ernæringsstøtte tidligst mulig, og gjerne før strålebehandlingen startes. Konsultasjon ved kirurg kan vurderes for å avklare om PEG vil komme i konflikt med evt. fremtidig kirurgisk behandling.

Stent anbefales som regel ikke da den onkologiske behandlingen forventes å gi rask lindring av dysfagi, og fordi stenten kan disloseres ved tumorregresjon.

Hvis det er indikasjon for bestråling av coeliacusområdet og dette interfererer med nyrene, så bør nyrescintigrafi gjøres for å kartlegge hver nyres funksjon.

### 3.5 Kjemoterapi

Vanligvis brukes cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) (CiFu-kur) (4,9,11). Sentralt venekateter bør innlegges før første cytostatikakur for i.v. administrasjon, spesielt ved bruk av infusor. Før behandling skal hematologi, audiometri og nyrefunksjon (kreatinin clearance, evt. beregnet) kontrolleres.

#### **Ved lokalavansert øsofagus cancer anbefales konkomitant stråling og cytostatika med:**

Cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) i.v. dag 1 og deretter 5-FU  $750 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$  som kontinuerlig i.v. infusjon (pumpe) døgn 1-4. Pre- og posthydrering i forbindelse med cisplatin gis etter lokal prosedyre. Denne kuren startes samme dag som strålebehandlingen starter (mandag eller tirsdag). Konkomitant cytostatika gis to ganger i løpet av strålebehandlingen, med 3-4 ukers mellomrom.

I dag brukes to varianter av kombinert stråle- og cytostatikabehandling i Norge, med enten cytostatikakurer før eller etter den konkomitante behandlingen. De to regimene er sannsynligvis likeverdige i effekt, sammenlignende dokumentasjon mangler. Begge alternativene anses å kunne brukes, valg tas ut i fra lokal beslutning/tradisjon:

Behandlingsalternativ 1: Behandlingen startes med en induksjonskur med cisplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) i.v. dag 1 og 5-FU ( $1000 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ ) i.v. kontinuerlig infusjon dag 1-5. På dag 22 startes så den konkomitante stråle- og cytostatikabehandlingen med strålebehandling og to CiFu-kurer med 3 ukers intervall, cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) i.v. dag 1 og 5-FU ( $750 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ ) i.v. kontinuerlig infusjon dag 1-4. Dette behandlingsregimet kan gi rask lindring av dysfagi og bedring av funksjonsklasse og har sin bakgrunn fra behandling av hode/hals cancer og tidligere skandinaviske øsofagusstudier (13).

Behandlingsalternativ 2: Behandlingen startes med den samtidige stråle- og cytostatikabehandlingen, som innefatter de to CiFu-kurene med 4 ukers intervall med cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) i.v. dag 1 og 5-FU ( $750 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ ) i.v. kontinuerlig infusjon dag 1-4. Etter endt stråleterapi gis ytterligere to CiFu-kurer, disse med 3 ukers intervall.

---

Dette behandlingsregimet har bakgrunn fra en amerikansk randomisert studie (30).

### **3.6 Kirurgi**

Ved primært lokalavansert tumor er det vanligvis ikke aktuelt med kirurgi etter radiokjemoterapi. Etter neoadjuvant behandling ved primært operabel tumor gjøres en individuell vurdering i multidisiplinært team 3-4 uker etter avsluttet radiokjemoterapi (16). Da gjøres også ny utredning som beskrevet ovenfor.

### **3.7 Pasientinformasjon**

Pasienten skal gis aktuell informasjon, helst både muntlig og skriftlig om forberedelser for CT-undersøkelse, simulering og behandling og f.eks. intravenøs kontrast.

Pasienten skal også gis informasjon, helst både muntlig og skriftlig, om vanlige akutte og sene strålereaksjoner. Under strålebehandling kan lokale reaksjoner ses f.eks. hudrødme, svie i spiserøret med svelge/spisevansker, tretthet, kvalme, vekttap og hoste (13,19). Tiltak som kan være aktuelle er intensivert ernæringsstøtte, smertestillende, kvalmestillende og lokalbedøvende medikamenter. Ved hoste skal utredning gjøres for å påvise evt. pneumonitt eller fisteldannelse.

Ernæringen skal følges ukentlig og det er vanligvis aktuelt med ekstra ernæring via PEG eller sonde. Det er også risiko for benmarg-, hjerte-, lunge- nyre- og hørselpåvirkning i løpet av behandlingstiden. Det er beskrevet at opp til 25 % av pasientene avbryter behandlingen grunnet alvorlig bivirkning, og bruk av G-CSF kan være indisert ved neutropeni (13).

Ved strålebehandling med palliativ intensjon er akuttbivirkningene mindre, men forbigående sårhet i spiserøret og tretthet kan forekomme.

Informasjon om sene effekter av strålebehandling omfatter informasjon om en viss risiko for lungepåvirkning med fibrosedannelse og nedsatt lungekapasitet og risiko for hjertepåvirkning med hjertesvikt, hjerteinfarkt og arytmi. Risikoen vurderes relatert til volum bestrålt lunge respektive hjerte.

Senbivirkning i form av fibrosedannelse i øsofagus forekommer hos enkelte pasienter (13,19). Blokking kan da være et aktuelt og bra tiltak.

### **3.8 Rekvirering av strålebehandling**

Målvolumet er primærtumor i øsofagus og lokoregionale lymfeknuter paraesophagealt. Ved tumor kranielt for carina inkluderes også fossa supraklavikularområdet og ved kaudalt beliggende tumor inkluderes coeliacusområdet. Makroskopisk tumor (GTV) bør få en totaldose på 50 Gy, mikroskopisk sykdom fortrinnsvis 46 Gy. Det er ikke dokumentert at 60 Gy gir bedre effekt enn 50 Gy ved konkomitant radiokjemoterapi (31). Behandlingsregimer med stråledoser over 50 Gy, bør kun gis innenfor protokoll. Behandlingen gis med 2 Gy fraksjoner, evt kan man gi 1,8 Gy fraksjoner.

Kritisk ventetid: Behandlingen bør startes innen to uker fra rekvirering. F.eks kan induksjonscytostatikakur gis snarlig, parallelt med planlegging av strålebehandlingen som startes 3 uker fra start av induksjonskuren.

## 4 Planleggingsprosessen

### 4.1 Fiksering/pasientleie

Behandlingen gis vanligvis i ryggeleie med armer opp. Ved proksimaltsittende lokaliserte, cervikale tumores, ligger pasienten i ryggeleie med armene ned langs siden.

Vacumfiksasjon, mammaebrett eller wing-board kan brukes for immobilisering av armer.

### 4.2 Billedopptak for 3-D plan og virtuell simulering

Doseplanleggingen baseres på CT-undersøkelse (evt. supplert med MR/PET) med intravenøs kontrast, f.eks 100 ml Omnipaque. Uttynnet peroral jodholdig kontrast kan muligens bedre avgrensningen av tumor i øsofagus.

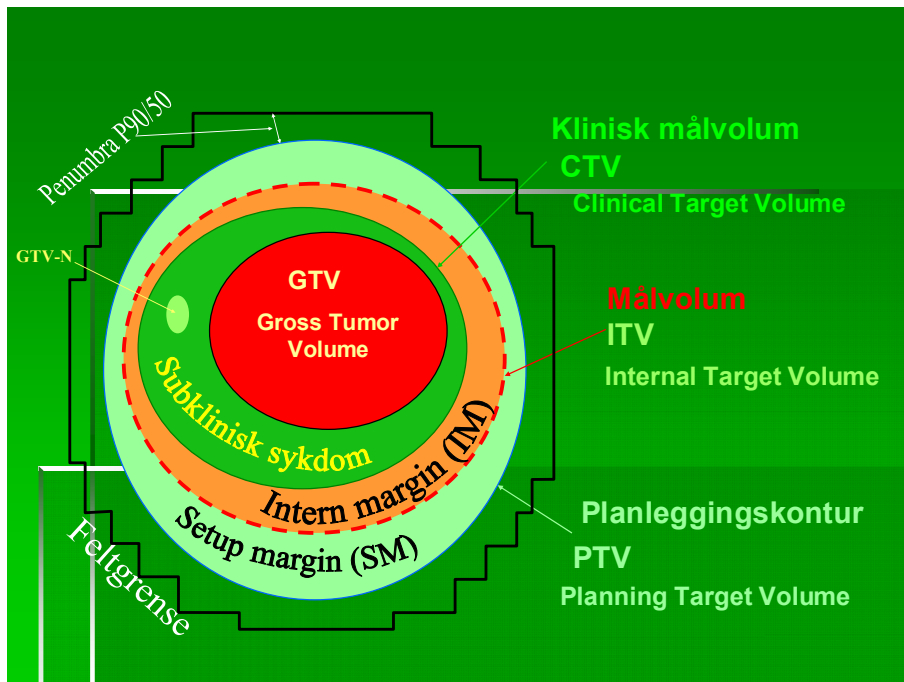
Det bør brukes en CT-snitt tykkelse på maks 5 mm/5 mm snitt, helst 3 mm/3 mm snitt. 3 mm er anbefalt for gode/optimale DRR-bilder.

Eksternt referansepunkt markeres på sternum, f.eks jugulum.

Direktesimulering er sjelden aktuelt. Også ved palliativ behandling anbefales CT-doseplanlagt behandling.

### 4.3 Målvolumdefinisjon

Volumdefinisjonene i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2003:12 (32) + oppdateringer fra ICRU i 2008 (33).



Skjematisk framstilling av volumer og marginer for definering av feltgrense i BEV

---

Lege foretar inntegning av GTV, CTV og evt. ITV, samråd med radiolog kan anbefales. Endoskopisk ultralyd og PET/CT kan også være til hjelp ved definisjon av GTV (34,35). Volumet PTV inkluderer intern og ekstern innstillingsusikkerhet (se nedenfor). Lokal prosedyre angir om lege eller doseplanlegger bestemmer PTV/feltgrenser.

**GTV:** Tumor i øsofagus og patologisk forstørrede lymfeknuter inntegnes uten margin.

Flere GTV angis med anatomisk indeks, f.eks  $GTV_{\text{tumor}}$  og  $GTV_{\text{lymfeknute}}$ .

$CTV_{0.46Gy}$  = GTV og risikoområde for mikroskopisk sykdom paraesophagealt; 50 mm med mer i kraniell og kaudal retning, og 10 mm i lateral, anterior og posterior retning. CTV begrenses til anatomisk naturlige strukturer, f.eks pleura, pericard eller bein.

En oversikt over lymfedrenasjen og spredningsmønsteret ved øsofagus cancer er studert av flere grupper og er sammenfattet av Haustermans og Lerut (36). Mikroskopisk spredning skjer fremfor alt longitudinalt, der mikroskopisk cancer er påvist opp til 50 mm fra primærtumor spredt via submucosale lymfebaner. Øsofagus mangler serosa og derfor kan radiær vekst av mikroskopisk cancer tidlig invadere nærliggende strukturer. Resultatene fra disse studiene samsvarer med mønstret for residiv etter kirurgi og etter radiokjemoterapi med f.eks for små strålefelt. Det er ikke beskrevet å være forskjeller i spredningsmønsteret mellom plateepitelcarcinom og adenocarcinom i studiene.

Området med  $\geq 10\%$  risiko for mikroskopisk invasjon skal inkluderes i CTV. Ved tumor lokalisert kranielt for carina inkluderes derfor supraklavikularområdet hvilket gir den kranielle grensen. Ved kaudalt beliggende tumor inkluderes coeliacusområdet som gir den kaudale begrensningen. De lokoregionale lymfeglandler som er aktuelle er avhengig av primærtumors lokalisasjon og lymfedrenasje (36-39). De vanligste lokalisasjonene for mikroskopisk spredning er cervikalt til de dype glandlene langs internakarene, i øvre mediastinum langs høyre n. laryngeus recurrences og kaudalt til de cardiale lymfeknutene (vedlegg 1).

$PTV_{0.46Gy} = CTV_{0.46Gy} + 12\text{ mm}$ . Definert ut fra CTV og totalmargin (se formel nedenfor).

**Boost:** opprinnelig makroskopisk tumor (GTV) med margin.

$CTV_{\text{boost}} = GTV$

$PTV_{\text{boost}} = CTV_{\text{boost}} + 12\text{ mm}$

#### 4.4 Marginer

Definisjonene av disse volumene er hentet fra Strålevern Rapport 2003:12 (32,33).

**IM** Indre margin er definert til 10 mm i alle retninger (40).

**SM** Setup-margin ved strålebehandling av tumores i thorax anbefales til cirka 5 mm (41).

Lokale studier av reproduserbarhet bør være gjort som grunnlag ved hvert enkelt senter.

PTV kan også defineres ut fra CTV og en totalmargin  $TM = (IM^2 + SM^2)^{1/2}$  (42)

**Penumbra:** Vanligvis adderes til PTV ca 5-6 mm. Lokal prosedyre brukes for den enkelte avdelningen.

#### 4.5 Risiko- og interessevolum

Definisjonene av disse volumene er hentet fra Strålevern Rapport 2003:12 (32,33).

Risikoorgan ved strålebehandling av øsofagus cancer er hjerte, lunger, medulla spinalis, nyrer, ventrikkell/duodenum og selve øsofagus. På grunn av spredningsmønsteret ved øsofagus cancer og behov

---

for store behandlingvolum, vil prioriteringer mellom målvolument og normalvev ofte bli nødvendige (43). Normalvevstoleranse handler ikke bare om dosenivåer, men ofte også om hvor stort volum som blir bestrålt til hvilken dose, såkalt dose-volum-avhengighet. Karakteristikken på denne dose-volum-sammenhengen er sterkt knyttet opp mot strukturen av organet, og betraktninger rundt dette må derfor også inkluderes når normalvevstoleransen angis. Det er vanlig å angi normalvevstoleranse i form av sannsynlighet for en viss skade. Det er derfor viktig å i tillegg presisere hvilket endepunkt som toleransen angis for.

Medulla spinalis oppfattes å være oppbygget av subenheter med stor grad av serialitet. For slike organer vil  $D_{\max}$  være en viktig parameter for normalvevstoleranse. For lunger og nyrer som derimot viser stor grad av parallellitet benyttes ofte  $D_{\text{mean}}$  og  $V_d$  som er volumet som mottar en viss dose  $> d$  ( $d$ =dose i Gy, eks  $V_{20}$  for lunge). Lunger og nyrer har variasjoner i volum og form over tid og det antas at det som avbildes i et enkelt CT-opptak ikke er langt fra middelverdien.

#### 4.5.1 Lunge

Bivirkningene for lungebestråling kan defineres som akutte strålebivirkninger, pneumonitt (1 til 8 måneder etter stråleterapi) og sene, fibrose ( $> 6$  måneder etter behandling). Foruten pneumonitt og fibrose, rapporteres reduksjon av lungefunksjon som vanligvis er reversibel tidlig (4-8 uker) etter strålebehandling, senere mer manifestert. Flertallet av studier er gjort på strålebehandling ved lungecancer; det er imidlertid mange likheter med øsofagus cancer med tanke på bestrålt anatomisk region, pasientgruppe og prognose.

Sannsynlighet for og grad av lungeskade er i hovedsak korrelert til stråledose, bestrålt lungevolum og fraksjoneringsmønster. Ulike parametere og modeller er brukt, men det mangler tilstrekkelig dokumentasjon for hvilke som er best. Toksisitet er beskrevet å korrelere med MLD (Mean Lung Dose),  $V_{20}$  (volumandelen av det totale lungevolumet som får over 20 Gy),  $V_{30}$  og NTCP (Normal Tissue Complication Probability) (44-47). Det er også beskrevet at lave stråledoser til større lungevolum kan være av betydning for postoperative lungekomplikasjoner etter radiokjemoterapi ved øsofagus cancer (48).

Et akseptabelt risikonivå ved lungebestråling kan være 20-25 % risiko for pneumonitt, som lar seg behandle med steroider (RTOG grad  $\geq 2$ ). Det anses å tilsvare  $MLD < 18-20$  Gy og  $V_{20} < 30$  % (47). Milano et al vurderer risikoen for senkomplikasjoner til 5 % ved  $V_{20}$  til 20-40 % lungevolum (44). For pasienter med nedsatt lungefunksjon eller kombinasjonsbehandling med kjemoterapi kan risikoen være høyere. Ved stor lungebelastning anbefales konferering med lungelege og måling av lungefunksjon (f.eks. spirometri).

Litteraturen beskriver i størst grad ulike modeller for prediksjon av strålepneumonitt. Det mangler større studier som viser tilsvarende sammenhenger for stråleindusert fibrose, men i mindre studier peker man på en viss korrelasjon mellom grad 2-3 pneumonitt og fibrose (46). Fibrosedannelse ser ut til å ha en korrelasjon med totaldose (30-35 Gy) og fraksjonsdose (49,50). For pneumonitt regner man med restitusjon på 0,5 Gy pr dag, men det antas at det ikke foreligger en slik tidsfaktor for fibrosedannelse (47).

#### 4.5.2 Hjerte

Det er begrenset dokumentasjon om anbefalte maksimale stråledoser til hjerte da stråleindusert hjertetoksisitet sjelden blir rapportert som bivirkning ved strålebehandling av øsofagus cancer, dette på grunn av at få pasienter lever lenge nok til å presentere hjertebivirkninger. Medulla spinalis og lunger vil vanligvis være dosebegrensende risikoorgan, men hjertet kan få betydelige doser, spesielt ved distal øsofagus cancer. Med bedret overlevelse som følge av mer effektiv behandling av øsofagus cancer, kan

---

man forvente en økende rapportering av strålerelaterte hjertebivirkninger hos disse pasienter som ofte også har riskofaktorer for hjerte-kar-sykdom.

Hjertetoksisitet etter strålebehandling av øsofagus-cancer er beskrevet (51,52), f.eks pericard effusjon ved pericard  $D_{\text{mean}} \geq 26.1$  Gy og  $V_{30} > 46\%$  (51). Kunnskapen om stråleindusert hjertetoksisitet skriver seg ellers mest fra studier på pasienter med brystkreft eller Hodgkins lymfom, da dette er pasientgrupper med lang overlevelse (53,54). Flere typer bivirkninger er rapportert ved totaldoser i størrelsesordenene 30-40 Gy: Perikarditt ( $\geq 35$  Gy), kardiomyopati ( $\geq 35$  Gy), skade på koronararteriene ( $\geq 30$  Gy), klaffeskade ( $\geq 40$  Gy) og arytmi (55).

Emami et al (56) har anslått toleransen for hjerte med tanke på perikarditt, TD 5/5, til 40 Gy ved bestråling av hele hjertet, 45 Gy ved bestråling av 2/3, og 60 Gy ved bestråling av 1/3. Van der Kogel anslår risikoen for kardiomyopati til 15-20 % ved bestråling av hele hjertet til 30-36 Gy, og han indikerer en  $\square/\beta$ -verdi for hjertet på omlag 2-3 Gy (57). Man kan derfor anta at fraksjonsdoser også vil kunne påvirke toleransen betraktelig. Andre riskofaktorer som øker risikoen for stråleindusert hjertetoksisitet er lav alder ved eksponering, kjemoterapi og forekomst av andre kjente individuelle riskofaktorer (54).

Det anbefales å begrense volumet av hjertet som bestråles til høye doser så mye det lar seg gjøre uten å gå på bekostning av dekning av mål-volumet (43,58). Pasientene bør følges opp med tanke på å fange opp hjertebivirkninger på et tidlig stadium.

#### 4.5.3 Medulla spinalis

Stråleindusert kronisk myelopati er en fryktet komplikasjon etter strålebehandling. Latensperioden synes å være bimodal med insidenstopper ved 13 og 29 måneder. Den første toppen korresponderer mest sannsynlig til skade i den hvite materien med påfølgende demyelinisering, mens den andre toppen mest sannsynlig er knyttet opp mot vaskulært betinget skade (59).

Inntegning av medulla som OAR i øyeblikksbildet byr sjelden på nevneverdig problemer. Selv om det i litteraturen har blitt stilt spørsmålstegn ved konseptet PRV (planning risk volume), virker det som om dette konseptet til en viss grad kan fungere for medulla (60). I praksis kan man tegne inn spinalkanalen og betegne det som PRV istedenfor å tegne inn bare selve medulla som OAR.

Medulla blir ofte regnet som et serielt organ, dvs at maksimaldosen vil være en viktig faktor for hvordan organet responderer på stråling. For angivelse av medulladose bør derfor  $D_{\text{max}}$  benyttes. Teoretisk sett skal det ikke foreligge en utpreget volumeffekt ved bestråling av medulla. Eksperimentelle studier støtter disse teorier, men det finnes også studier som tyder på at volumeffekten kan foreligge ved høy sannsynlighet for skade, dvs ved høyere doser. De konkluderer med at volumeffekten ikke er klinisk relevant ved doser under 50 Gy (61).

Frekvens av myelopati ved konvensjonelt fraksjonerte regimer (1.8-2.0 Gy pr. fraksjon gitt som 5 fraksjoner pr. uke) er 0.2-0.5 % ved totaldose 50 Gy (62). Ved beregning av biologisk ekvivalente doser ved hjelp av  $\alpha/\beta$ -formelverket benyttes ofte  $\alpha/\beta=2.0$  Gy (56).

Enkelte cytostatika er kjent å kunne ha en synergistisk effekt med stråling slik at toleransedosen vil reduseres. Dette gjelder spesielt når kjemoterapien gis konkomitant. Dessverre foreligger det kun usikker dokumentasjon på denne synergieffekten og de fleste publikasjonene er basert på case-studier. Ved kombinasjonsbehandling skal det derfor vises aktsomhet i forhold til medullatoleranse og den kliniske vurderingen skal refereres i pasientjournalen. Mange klinikker antar ca. 10 % reduksjon i

---

medullatoleranse ved konkomitant kjemoterapi (44), det vil si at ved radiokjemoterapi bør  $D_{\max}$  ikke overstige 45-46 Gy.

#### 4.5.4 Øsofagus

Ved bestråling av øsofagus cancer vil en betydelig andel av øsofagus bli bestrålt med bivirkninger som beskrevet ovenfor. Disse kan ikke forebygges, da øsofagus er målvolumet. Senbivirkninger i selve øsofagus er som regel et resultat av fibrose og kan føre til strikturer (63,64). For behandling av strikturer kan blokking være aktuelt.

#### 4.5.5 Anbefalinger

Organs At Risk (OAR) og Planning Volume At Risk (PRV) er betegnelser på risikoorgan/volum som ikke bør få over en viss dose. For organ med parallell funksjonell struktur kan  $OAR=PRV$  (60).

$PRV_{\text{spinalkanal}}$  inntegnes med begrensning mot bein hvilket inkluderer en total margin til medulla spinalis. Inntegnes i CT-snitt i hele lengden tilsvarende feltgrenser.

$OAR_{\text{lunger}}$ : Høyre og venstre lunge tegnes hver for seg uten margin, og det lages deretter også et felles lungevolum. Dosegrensene som oppgis er for det samlede lungevolumet.

$OAR_{\text{hjerter}}$ : Hjertet tegnes inn med pericard og forkamre, men ikke med store kar, fra nedre kant av høyre lungearterie cranielt til apex caudalt. Evt inkl 5 mm margin for pericard (52).

$OAR_{\text{nyrer}}$ , inntegnes uten margin ( $OAR=PRV$ ).

#### Anbefalt maksimal dose for:

$PRV_{\text{medulla spinalis}}$  45 Gy (punktdose/liten volum) (43,45).

$OAR_{\text{lunger}}$  MLD 20 Gy, V20 cirka 30-40 % av totalvolumet (43,44).

$OAR_{\text{nyrer}}$  20 Gy til <50 % av totalvolumet (44).

$OAR_{\text{hjerter}}$  35-40 Gy til minst mulig volum (43).

Ved rutinebehandling inntegnes ikke øsofagus og ventrikel/duodenum spesifikt. Det forutsettes at det er et lite volum proksimal tarm som her kan være aktuell. Det kan dog bemerkes at 50 Gy til et volum tynntarm (56) ofte angis som maksimal akseptabel dose.

## 4.6 Doser og doserelaterte volumer

Definisjoner av doser og doserelaterte volumer er beskrevet i Strålevern Rapport 2003:12 (32,33).

**Måldose:** Totaldosen til CTV og boostvolum er besluttet ved nasjonal konsensus ut i fra internasjonal standard (3,19). 46 Gy til CTV kombinert med cytostatikabehandling vurderes tilstrekkelig for ønsket effekt på eventuell mikroskopisk sykdom og akseptabelt i forhold til risiko for behandlingstoksitet. Randomiserte studier på totaldose til tumor på 45-50 Gy eller  $\geq 60$  Gy, viser ikke bedre overlevelse ved høyere dose, men økt risiko for bivirkninger (19,31). Det kan foreligge en viss dose-respons-sammenheng (65).

Dose som skal gis til  $PTV_{0-46 \text{ Gy}}$  er 46 Gy. Det skal normaliseres til mediandose i PTV på 100 %, (95-107 %) og min 90 % dekning av PTV.

---

Dose som skal gis til  $PTV_{\text{boost}}$  er 4 Gy, dette gir en totaldose på 50 Gy til boostvolumet.

**DoseVolumHistogram (DVH)** er diagram med kurver over dosefordeling til inntegnede volum der  $V_x$  (volum som får over x Gy) og  $D_y$  (dose til y % av volum) kan avleses.

DVH skal lages for  $CTV_{0-46\text{Gy}}$ ,  $CTV_{\text{boost}}$ ,  $PTV_{0-46\text{Gy}}$ ,  $PTV_{\text{boost}}$ , spinalkanal, hjerte, lunger og evt. nyrer.

$D_2$ ,  $D_{98}$  og  $D_{95}$  skal angis for målvolumene.

Hjerte  $V_{40}$  (volum som får 40 Gy), lunger  $V_{20}$  (volum som får 20 Gy), nyrer  $V_{20}$  skal angis og er begrensende for doser til risikoorganer.

**Behandlet volum (TV):** Mediandose i PTV skal være 100 %. Global maksdose dokumenteres og vurderes i relasjon til lokalisasjon.

Indre referansepunkt defineres i doseplanen.

Parametre som middeldose, minimumsdose, maksimumsdose og standardavvik dokumenteres i doseplanen og kan rapporteres etter behov.

## 4.7 Beregningsalgoritmer

På grunn av store tetthetsvariasjoner i behandlingsområdet stilles det store krav til beregningsalgoritmen. Moderne beregningsalgoritmer som collapsed cone (CC) eller anisotropic analytical algoritim (AAA) anbefales og bør brukes hvis de er tilgjengelig (66). De vil beskrive virkeligheten bedre enn Pencil Beam. Bruk av Pencil Beam algoritmer vil føre til at vurderinger knyttet til doseringen blir gjort på feil grunnlag.

## 4.8 Energi

Energi  $< 10$  MV er å foretrekke for felt som går gjennom betydelig mengde lungevev på vei til tumor. Ellers er aktuelle energier 6 MV – 18 MV.

Høy fotonenergi ( $> 10$  MV) kan motiveres på grunn av at målvolumet ligger relativt sentralt i tverrsnittet slik at kriteriene for dosefordeling oppfylles.

## 4.9 Feltoppsett

Doseplanen utarbeides med individualisert flerfeltsteknikk med optimalisering vedrørende dosehomogenitet og konform dosefordeling til målvolumer og minst mulig dosebelastning til risikoorgan/normalvev. Isosenter plasseres gjerne sentralt i PTV.

For eksempel kan behandlingen startes med felt forfra-bakfra opp til begrensende medulladose (lungevev spares) og deretter skråfelt (ett felt forfra, to felt skrått bakfra) for å fordele dosen til normalvev (43,45). Det kan være aktuelt med halvblenderteknikk, hvis målvolumet varierer mye i bredden eller i dypet, selv om det generelt ikke er å anbefale å skjote i makroskopisk tumor. Segmentfelter kan bidra til homogen dose til målvolumet.

IMRT kan være attraktivt og er sammenlignet med 3D-CRT på doseplannivå av flere (45, 67,68). Klinisk anvendelse av IMRT på cervikale og øvre thorakale øsofagus-cancer er også beskrevet (69).



---

## 4.10 Behandlingstid og fraksjonering

Ved konkomitant cytostatika- og strålebehandling er konvensjonell fraksjonering (1.8-2 Gy/fraksjon) brukt i flertallet studier og betraktes som standardbehandling (4,19). 2 Gy/ fraksjon brukes i Norden, et alternativ som er vanlig internasjonalt er 1,8 Gy / fraksjon. Det finnes ikke kjente randomiserte studier som viser forskjeller i effekt eller bivirkninger mellom disse fraksjoneringene. Fra indirekte data og klinisk erfaring er det ikke tegn til klinisk relevante forskjeller.

Det foreslås 2 Gy/fraksjon, 5 dager/uke i løpet av 5 uker (totaldose se ovenfor). Planlagt behandlingstid bør holdes ved kurativ strålebehandling av øsofagus-cancer (48,65). Lokale retningslinjer for håndtering av pauser bør være etablert. I anbefalingene til Royal College of Radiologists (70) er øsofagus-cancer prioritert i kategori 1. RCR gir generelle anbefalinger på hvordan pauser kan kompenseres for med for eksempel behandling på lørdag eller søndag, noen ganger to fraksjoner daglig (f.eks en gang i uka) eller ved at man øker fraksjonsdosen ved de resterende behandlingene. Generelt anbefales det ikke å gi ekstra fraksjon(er) da dette vil gi økt normalvevseffekt. Er det umulig å kompensere for tapte behandlingdager på annen måte, f.eks. om det har vært lang pause, må dose til risikoorganer vurderes nøye og for eksempel basert på beregning etter  $lq$ -formelen.

## 4.11 Simulering

### Simulering etter doseplan/isosenterkontroll

Lokal prosedyre for simulering/virtuellsimulering, følges. Interne og eksterne referansepunkter gjenfinnes fra doseplanen. Isosenter og evt strålefelt verifiseres i to plan, vanligvis 0° og 90°, alternativt verifisering av posisjon med cone beam CT.

# 5 Behandlingens gjennomføring

## 5.1 Behandlingsteknikk

Her henvises det til lokale prosedyrer for planlegging og gjennomføring av strålebehandling ved øsofaguskreft.

## 5.2 Kvalitetskontroll

Felt/isosenter-kontroll i to plan, vanligvis 0° og 90°, alternativt cone beam CT kontroll (CBCT) tas, ved behandlingsstart, midtveis og før start av behandling på boostvolumet. Simulatorkontroll ved behov.

Lokale prosedyrer for posisjonering/feltkontroller og godkjenning av disse kan variere.

**Akseptable avvik fra planlagt innstilling er  $\leq 5$  mm.**

## 5.3 Pasientkontroll i løpet av behandlingen

Ved poliklinisk strålebehandling anbefales ukentlig legekonsultasjon med inspisering av strålefeltene og registrering av hudrødme og subjektive symptomer som svelge-/spisevansker, kvalme, svie i huden og tretthet. Det er ikke uvanlig at det er behov for innleggelse på grunn av sterk akutt strålereaksjon, f.eks ernæringsvansker. Oppfølging ved ernæringsfysiolog anbefales. Kontroll av vekt, hematologi, albumin og kreatinin ukentlig, oftere ved behov.

---

## 5.4 Dokumentasjon og rapportering

I legesammenfatning skal inngå diagnose, indikasjon, behandlingsintensjon, planlegging, målvolum, måldose, fraksjonering, behandlingstid, evt dose til kritiske organer, behandlingsgjennomføring, akutte bivirkninger, evt forventet risiko for sene bivirkninger, planlagte kontroller.

Fysikersammendraget bør inneholde dokumentasjon av måldosen og dens standardavvik ( $\sigma_D$ ) i PTV, DVH for GTV, PTV og for risikovolum (OAR).

## 6 Oppfølging/kontroller

Hvis vurdering for kirurgi er aktuelt gjøres første kontroll ved kirurgisk avdeling 3-4 uker etter avsluttet strålebehandling. Ellers gjøres første kontroll etter 4-6 uker ved onkologisk avdeling eller tidligere ved behov, f.eks hvis håndtering av bivirkninger tilsier dette. Senere kontroller med fokus på behandlingsresultat, residiv og sene bivirkninger, gjøres vanligvis regelmessig ved onkologisk avdeling eller evt. ved lokalsykehus/fastlege med statusrapportering til onkologisk avdeling.

## 7 Palliativ strålebehandling av øsofagustumor

Ved palliativ behandling er det som regel ikke aktuelt med radiokjemoterapi på grunn av risiko for store bivirkninger av behandlingen. Da bør en vanligvis velge andre tiltak og behandlings-regime vurderes i forhold til symptomer, sykdomsutbredelse og funksjonsstatus (12). Ekstern strålebehandling med begrenset strålevolum og kortere behandlingstid evt. i kombinasjon med innlagt selvekspanderende stent, alternativt brachyterapi kan gi god lokal symptomlindring (12-14).

### 7.1 Ekstern strålebehandling

Ekstern thorakal strålebehandling er en effektiv symptomlindrende behandling ved smerter og svelgvansker og medfører vanligvis lite bivirkninger.

For planlegging foreslås enkel CT-basert doseplanlegging med inntegning av GTV som omfatter symptomgivende primærtumor og evt. forstørrede glandler i mediastinum.

#### 7.1.1 Marginer

Ved CT basert planlegging: 1,5 – 2 cm totalmargin fra GTV til feltgrense.

Ved direkteinnstilling på simulator: 1,5 – 2 cm totalmargin fra de makroskopiske tumorforandringene til feltgrenser Ved bruk av forfra-bakfra motgående strålefelt

---

For å korte total behandlingstid anbefales 3 Gy/fraksjon til totalt 30-39 Gy. Tradisjonelt har man ikke tatt hensyn til medulladose ved fraksjonering opp til 3Gy x 13 (for senbivirkning biologisk ekvivalent dose med 2 Gy/fraksjon til totalt 50 Gy).

## 7.2 Brachyterapi

Ved brachyterapi av øsofagus cancer ønsker man å bringe en radioaktiv kilde inn i øsofagus for å bestråle omkringliggende tumorvev. Til dette formål benyttes fleksible katetre (applikatorer) med en sentral kanal hvor kilden kan posisjoneres. Målvolumets longitudinelle posisjon og utstrekning bestemmes ved endoskopi. Målvolumlengden, CTV, settes vanligvis lik tumors lengde, GTV, pluss en margin, ofte 1 cm cranielt og caudalt. Applikatoren posisjoneres under gjennomlysning slik at kilden kan dekke hele målvolumet ved behandling, og holdes i posisjon med en låsbar munnstent.

Målvolumets tykkelse antas vanligvis å være konstant, i mangel av bildeinformasjon som tilsier noe annet. Dosen normeres i en viss avstand (typisk 7-10 mm) fra applikatoroverflaten, slik at målvolumet dekkes av 100 %-isodosen. Siden dosen faller bratt med økende avstand fra kilden, vil dosen ved applikatoroverflaten være 2-4 ganger høyere enn måldosen. Samtidig vil det bratte dosefallet gjøre at det avsettes lite dose utenfor målvolumet.

Siden øsofagusapplikatorer kun har én sentral kanal for kildeføring, vil dosefordelingen nødvendigvis være sylindersymmetrisk om denne kanalen. Det er derfor viktig at kildekanalen ligger sentralt i øsofagus, slik at man unngår overdosering mot en side av øsofagus og underdosering mot en annen. For dette formål anbefales bruk av applikatorer som i størst mulig grad fyller lumen av øsofagus; slike applikatorer er tilgjengelige i ulike diametre, for å kunne benyttes til ulike pasienter.

Selv om kilder med både lav (0.4 – 1.0 Gy/t) og medium (1-2 Gy/t) doserate er blitt brukt, er høydoserate (~12 Gy/t) å foretrekke. Behandling med høydoserate er fordelaktig hva gjelder strålebiologi (høyere biologisk effektiv dose for en gitt, nominell dose), strålehygiene (kan utføres ved automatisk etterladning, ingen manuell kildehåndtering for personale) og pasientkomfort (kortest mulig tid tilbragt med applikator i øsofagus). Kilden som oftest brukes ved høydoserate brachyterapi, er <sup>192</sup>Ir; en gamma-emitter med middelenergi på 380 keV og halveringstid 74 dager.

Det er rapportert mange ulike fraksjoneringsregimer for palliativ brachyterapi av øsofagus, både som monoterapi og i kombinasjon med ekstern bestråling (71-73). Ved Radiumhospitalet har det vært gitt 1-3 fraksjoner á 8 Gy × som brachyterapi alene, og 1-2 fraksjoner á 8 Gy brachyterapi i etterkant av 3 Gy × 10-12 ekstern strålebehandling. Normalt gis brachyfraksjonene med én ukes mellomrom.

Dersom det benyttes 3D-basert doseplanlegging bør både målvolum og kritiske organer tegnes inn. Målvoluminntegning kan også gjøres på CT-snitt der også applikatorens sentrale leie i øsofagus kan kontrolleres. Ved brachyterapi er det vanlig å anta at det ikke er nødvendig å benytte Indre Margin fordi kildene vil følge en eventuell bevegelse. Det er også en vanlig oppfatning at Setup Margin er neglisjerbar, og følgelig vil CTV, ITV og PTV være sammenfallende. Dersom man vil ta hensyn til usikkerheten i applikatorrekonstruksjon, må man derimot addere margin. Denne usikkerheten er størst i applikatorens lengderetning, men er avhengig av applikatorens plassering i forhold til bildeplanet og av snittavstand.

Ved 3D brachyplanlegging vil dosen *normeres* til punkter på overflaten av målvolumet. Følgende dose-volumparametre brukes til doserapportering:  $V_{100}$  (volumet av 100 % isodosen),  $V_{150}$ ,  $V_{200}$ ,  $D_{90}$  for CTV,  $D_{100}$  for CTV,  $D_{0.1cc}$  og  $D_{2.0cc}$  for kritiske organ.

---

Ved brachyterapi er dosefordelingen i et volum svært inhomogen og derfor vil måten man spesifiserer dosen på være av stor betydning. I motsetning til ved ekstern behandling, spesifiserer man etter punkter eller isodoser som ligger i nærheten av minimumsdosen i målvolumet. Pasienter med et stort CTV egner seg ikke til brachyterapi fordi minimumsdosen enten blir for lav eller fordi maksimumsdosen blir for høy.

Dersom det ikke utføres 3D-basert doseplanlegging må det angis hvordan dosen til kritiske organ skal måles eller beregnes. Som regel gis brachyterapi i kombinasjon med ekstern terapi. I mange tilfeller vil summering av dosefordelingen fra de to modalitetene være vanskelig. Dette er begrunnet i at pasienten har forskjellig leie ved de to behandlingene. Når totaldosen skal vurderes, både til målvolum og kritiske organ, må det derimot gjøres en betraktning rundt hvordan de ulike bidragene skal summeres. Dersom det er teknisk mulig å gjennomføre en summasjon av de to dosefordelingene, er det svært viktig at det tas hensyn til strålebiologiske aspekter. Brachyterapi gis ofte med høye fraksjonsdoser som vil føre til en høyere biologisk ekvivalent dose enn realdosen. Dette forsterkes ytterligere dersom dosefordelingen er veldig inhomogen. Det er ikke uvanlig at det sentralt i målvolumet kan være områder som får opptil 300 % høyere dose enn måldosen.

Inhomogen dosefordeling med høy dose til veggen i øsofagus karakteriserer bruk av "linjekilder", som ved intraluminal brachyterapi. Bivirkninger vil være øsofagitt, ulcerasjon, strikturer og fistler spesielt ved kombinasjon av ekstern strålebehandling og brachyterapi (74-76). Kombinasjon av applikator-diameter og avstand til nivået for dosespesifiseringen samt dose/fraksjon og totaldose er bestemmende for bivirkningssannsynligheten.

## 8 Bruk og implementering

Handlingsprogrammet implementeres via de onkologiske representantene i NGICG ut til klinisk bruk ved aktuelle strålebehandlingsavdelinger.

### **Ansvarlige forfattere:**

Gunilla Frykholm (onkolog), Lise Balteskard (onkolog), Nils Glenjen (onkolog), Marianne Grønlie Guren (onkolog), Ingrid Espe Heikkilä (stråleterapeut), Taran Paulsen Hellebust (fysiker), Meysan Hurmuslu (onkolog), Anne Birgitte Jakobsen (onkolog), Bjørn Helge Knutsen (fysiker), Bernt Rekstad (fysiker), Trond Strickert (fysiker).

**Dato:** 30.01.09.

**Tid for oppdatering:** Senest desember 2010 av NGICG.

---

## 9 Referanser

1. Mal for utarbeidelse av nasjonale anbefalinger ved strålebehandling. Arbeidsdokument/nettversjon 2. [http://KVIST,nrpa.no/handlingsplan\\_2008.pdf](http://KVIST,nrpa.no/handlingsplan_2008.pdf) (16.02.09)
2. Strålbehandling vid cancer. SBU-rapport ; nr 162/1-2. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodikk, SBU, 2003.
3. Nasjonale Retningslinjer for utredning og behandling av øsofagus cancer (spiserørskreft). Sosial- og Helsedirektoratet og Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe 2007. [www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/Kreft](http://www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/Kreft) (04.04.08)
4. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 1. Art. No: CD002092.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002092.pub2.
5. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2004;53(7):925-30.
6. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomized controlled phase III trial. Lancet Oncol 2005;6(9):659-68.
7. Imdahl A, Schöffel U, Ruf G. Impact of neoadjuvant therapy of perioperative morbidity in patients with esophageal cancer. Am J Surg 2004;187:64-8.
8. Brücher B, Stein H, Zimmermann F et al. Responders benefit from neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma: results of a prospective phase-II trial. Eur J Surg Oncol. 2004;30:963-71.
9. Malthaner R, Wong R, Rumble B, Zuraw L et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for respectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2004;2:35 doi:10.1186/1741-7015-2-35. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/35>.
10. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Phase II trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB9781. J Clin Oncol 2008;26(7):1086-92.

- 
11. Gebski V, Burmeister B, Smithers M, Foo K et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34.
  12. Fiorica F, Camma C, Venturi A, Giuseppina D et al. Preoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:220.
  13. Stockeld D, Tennvall J, Wagenius G, Albertsson M et al. A Swedish study of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Acta Oncol.* 2001;40(5):566-73.
  14. Chiarion-Sileni V, Corti L, Ruol A, Innocente R et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2007;96(3):432-8.
  15. O'Connor BM, Chadha MK, Pande A, Lombardo JC et al. Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. *Cancer J* 2007;13(2):119-24.
  16. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esofagus. *J Clin Oncol.* 2005;1;23:2310-7.
  17. Gardner-Thorpe J, Hardwick RH, Dwerryhouse SJ. Salvage oesophagectomy after local failure of definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2007;94(9):1059-66. Review.
  18. Smithers BM, Cullinan M, Thomas JM, Martin I et al. Outcomes from salvage esophagectomy post definitive chemoradiotherapy compared with resection following preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus* 2007;20(6):471-7.
  19. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
  20. Rice TW. Superficial oesophageal carcinoma: is there a need for three-field lymphadenectomy? *Lancet* 1999;354(9181):792-4.
  21. Anderson SE, Minsky BD, Bains M, Hummer A et al. Combined modality chemoradiation in elderly oesophageal cancer patients. *Br J Cancer* 2007;96(12):1823-7.
  22. Takeuchi S, Ohtsu A, Doi T, Kojima T et al. A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with oesophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(6):607-11.

- 
23. Digestive System Tumours. In: Wittekind C, Greene FL, Hutter RPV, Klimpfinger M, Sobin LH eds. TNM Atlas Classification of malignant tumours. 5<sup>th</sup> ed. Heidelberg, Springer 2005. p. 74-83.
24. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98(3):547-57..
25. Kelly S, Harris KM et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49:534-9.
26. Jamil LH, Gill KR, Wallace MB. Staging and restaging of advanced esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(4):530-4.
27. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49(3):480-508.
28. Gregoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M. PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J Nucl Med* 2007;48Suppl1:68S-77S.
29. van Heijl M, Omloo JM, van Berge Henegouwen MI, Busch OR et al. NEOadjuvant therapy monitoring with PET and CT in Esophageal cancer (NEOPEC-trial). *BMC Med Phys* 2008;
30. Herskovic A, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the oesophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
31. Minsky B, Pajak T, Ginsberg R, Pisansky T 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. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1167-74.
32. Levernes, SG, red. Volum og doser ved strålebehandling. Definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. StrålevernRapport 2003:12. Østerås: Statens strålevern, 2003. [http://www.nrpa.no/dokumentarkiv/StralevernRapport12\\_2003.pdf](http://www.nrpa.no/dokumentarkiv/StralevernRapport12_2003.pdf) (11.01.06)
33. ICRU oppdateringer 2008. Gregoire. Pers comm. Levernes.
34. Thomas E, Crellin A, Harris K, Swift S, Montefiore DS. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in planning radiotherapy target volumes for oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 2004;73(2):149-51.
35. Leong T, Everitt C, Yuen K, Condrón S et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 2006;78(3):233-5.

- 
36. Haustermans K, Lerut. Esophageal tumors. In Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy, A clinical guide to cancer treatment. Ed. Gregoire V, Scalliet P, Ang K. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004:107-19.
37. Meier I, Merkel S, Papadopoulos T, Sauer R et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the pattern of metastatic lymph node dissemination as a rationale for elective lymphatic target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1408-17.
38. Gao X, Qiao X, Wu F, Cao L. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):389-96.
39. Whitfield G, Jackson A, Moore C, Price P. Radical chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the distal oesophagus and oesophagogastric junction: what planning margins should we use? *Br J Radiol* 2008;on-line The British Institute of Radiology, doi: 10.1259/bjr/23903754
40. Lorchel F, Dumas J, Noël A, Wolf D, Bosset J, Aletti P. Esophageal cancer: Determination of internal target volume for conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2006;80:327-32.
41. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1): 265-278.
42. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU, 1999.
43. Hong T, Crowley E, Killoran J, Mamon H. Considerations in treatment planning for esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006;17:53-61.
44. Milano M, Constone L, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:131-40.
45. Nutting C, Bedford J, Cosgrove V, Tait D. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;61:157-63.
46. Kwa SLS et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):1-9.



- 
47. Kong FM et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): Predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1075-1086.
48. Wang S, Liao Z, Vaporciyan A et al. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:692-9.
49. Rosen II et al. Correlation between lung fibrosis and radiation therapy dose after concurrent radiation therapy and chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Radiology* 2001;221(3):614-22.
50. [Bentzen SM](#), [Skocnylas JZ](#), [Bernier J](#). Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;76(4):453-62.
51. Tripp P, Malhotra HK, Javle M, et al. Cardiac function after chemoradiation for esophageal cancer: Comparison of heart dose-volume histogram parameters to multiple gated acquisition scan changes. *Dis Esophagus* 2005;18:400-5.
52. Wei X, Liu H, Tucker S, Wang S et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):707-14.
53. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A et al. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:185–190.
54. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139–3148.
55. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M et al. Radiation-induced cardiovascular disease: Impact of dose and volume. *Rays* 2005;30:157–168.
- .
56. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
57. van der Kogel AJ, Radiation response and tolerance of normal tissue, In Steel GG, eds. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Arnold, 2002

- 
58. Cominos M, Mosleh-Shirazi MA, Tait D, Henrys A, Cornes P. Quantification and reduction of cardiac dose in radical radiotherapy for oesophageal cancer. *The British Journal of Radiology* 2005;78:1069-74.
59. Schultheiss TE, Higgins EM, El-Mahdi AM, The latent period in clinical radiation myelopathy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1109.
60. Stroom JC, BJM Heijmen. Limitations of the planning organ at risk volume (PRV) concept, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):279-286.
61. van der Kogel AJ. Dose-volume effects in the spinal cord, *Rad Onc* 1993;29:105-109.
62. Schultheiss T. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;□(□):1-5
63. Bradley J, Movsas B. Radiation Esophagitis: Predictive Factors and Preventive Strategies, *Sem Rad Onc* 2004;14:280-6.
64. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol*;2008 Oct 22.
65. Zhang Z, Liao Z, Ajani J, Chang JY et al. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3):656-64.
66. Fogliata A et al. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometrics heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Physics in Medicine and Biology*. 2007;52(5):1363-85.
67. [Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, Tucker SL](#). Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2005;77(3):247-53.
68. Fenkell L, Kaminsky I, Breen S et al. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiother Oncol* 2008 Sep 11.
69. Wang S, Liao Z, Liu H, Ajani J et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally advanced cervical and upper thoracic esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(34):5501-8.

- 
70. RCR Ref No BFCO(02)5. Guidelines for the management of the unscheduled interruption or prolongation of a radical course of radiotherapy. Second edition 2002. ISBN 1 872599 80 X. 2002; Royal College of Radiologists.
71. Homs M, Kuipers EJ, Siersema PD. Palliative therapy. *J. Surg. Oncol.* 2005; 92:246-256.
72. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom W, Tilanus HW et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1497-504.
73. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomised controlled clinical trial. *Dis Esophagus.* 2005; 18:131-9.
74. Churn M, Jones B, Sun Myint A. Radical Radiotherapy Incorporating a Brachytherapy Boost for the Treatment of Carcinoma of the Thoracic Oesophagus: Results from a Cohort of Patients and Review of the Literature. *Clin Oncol* 2002; 14:117-122.
75. Datta NR, Kumar S, Nangia S et al. A non-randomized comparison of two radiotherapy protocols in inoperable squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Clin Oncol* 1998; 10 (5):306
76. Gaspar LE, Winter K, Kocha WI et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer.* 2000; 88(5):988-95.

---

## Vedlegg 1

### **TNM-klassifikasjon (UICC 2005)**

Øsofagus inndeles i fire deler:

Cervikal: Fra cricoid brysket til thoraxsinngangen

Regionale lymfeknuter: Cervikale, perioesophageale, ved jugularis interna, ved scalenus og supraklavikulære.

Thorakal: Øvre thorakal: Fra thoraxsinngangen til tracheabifurkasjonen

Midtre thorakal: Den proksimale halvdel mellom tracheabifurkasjonen og cardia

Nedre thorakal: Den distale halvdel mellom tracheabifurkasjonen og cardia

Regionale lymfeknuter: Øvre og nedre perioesophageale, subcarinale, mediastinale og perigastriske.

### **T**

Tx = Primærtumor kan ikke vurderes

T0 = Primærtumor ikke funnen

Tis = Carcinoma in situ,

T1 = Infiltrasjon i lamina propria eller submucosa

T2 = Infiltrasjon i muscularis propria

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

T4 = Infiltrasjon i andre organer eller strukturer

### **N**

NX = Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes

N0 = Ingen regionale lymfeknutemetastaser

N1 = Regionale lymfeknutemetastaser

### **M**

MX = Fjernmetastaser kan ikke vurderes

M0 = Ingen fjernmetastaser

M1 = Fjernmetastaser

Eks. Ved cervikal øsofaguscancer klassifiseres mediastinale lymfeknutemetastaser som M1. Ved øvre thorakal øsofaguscancer klassifiseres cervikale og supraklavikulære lymfeknutemetastaser som M1a og ved coeliaca som M1b.

Ved midtre thorakal øsofaguscancer klassifiseres supraklavikulære lymfeknutemetastaser som M1b og coeliacale som M1b.

---

Ved nedre thorakal øsofaguscancer klassifiseres supraklavikulære lymfknutemetastaser som M1b og coeliacale som M1a.

+ lymfeglandelgruppene

+ bilde 5.4 og evt 5.8 i ref 19.